

Министерство
образования и науки
Российской Федерации

Вестник МИТХТ

4/2014

август

Научно-технический
журнал

Издается с февраля 2006 г.
Выходит один раз
в два месяца

Учредитель:
МИТХТ им. М.В. Ломоносова

Главный редактор:
д.т.н., проф. А.К. Фролова

Заместитель главного
редактора:
д.х.н., проф. В.В. Фомичев

Редакционная коллегия:
д.х.н., проф. Д.В. Дробот
проф. К.А. Кардона
(Колумбия)
д.т.н., проф. В.Ф. Корнюшко
акад. Н.Т. Кузнецов
акад. А.И. Мирошников
д.х.н., проф. Ю.П. Мирошников
акад. А.М. Музафаров
чл.-корр. РАН А.Н. Озерин
проф. Т. Пакканен
(Финляндия)
д.т.н., проф. Л.А. Серафимов
д.х.н., проф. В.А. Тверской
проф. А. Трохимчук
(Польша)
акад. А.Ю. Цивадзе
акад. В.И. Швеи

Ответственный секретарь:
к.х.н., доц. Есипова О.В.

Редакция:
Агаянц И.М.
Кузнецов А.С.
Семерня Л.Г.
Середина Г.Д.

Адрес редакции:
119571, г. Москва,
пр. Вернадского, 86, к. Л-119
тел.: +7(495) 936-82-88
e-mail: vestnik@mitht.ru

www.finechemtech.com

СОДЕРЖАНИЕ

ХИМИЯ И ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Иванов И.В., Гроза Н.В., Мягкова Г.И., Кюн Х. Структурная биология липоксигеназ: настоящее и перспективы развития 3

Журавко А.С., Швеи В.И. Свойства бактериальных эндотоксинов и методы их удаления из биофармацевтических препаратов 27

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ХИМИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

Мясоеденков В.М., Шапанбаев Б.Н. Эффективность использования полувциклического режима в шнековой кристаллизационной колонне 34

Morozov R. V., Taran Yu. A., Taran A. L. Pelletizing in powder materials with the use of "fattening" technology [Морозов Р.В., Таран Ю.А., Таран А.Л. Гранулообразование в порошкообразных материалах при использовании технологии "fattening"] 42

Серафимов Л.А., Фролова А.К., Хаким Л.А. Характеристика Эйлера как топологический инвариант правил азеотропии 45

ХИМИЯ И ТЕХНОЛОГИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

Николаев А.И. Получение коксов из паст электрокрекинга углеводородного сырья 56

Торховский В.Н., Воробьев С.И., Егорова Е.В., Иванов С.В., Антонюк С.Н., Городский С.Н. Превращение алканов под действием единичного импульса гидродинамической кавитации 59

ХИМИЯ И ТЕХНОЛОГИЯ НЕОРГАНИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Горский А.А. Оценка возможности использования газового смесителя для обеспечения более резких гетеропереходов методом МОС-гидридной эпитахии 70

Демин П.А., Дегтярева Е.В., Кузьмичева Г.М., Букреева Т.В. Полиэлектролитные микрокапсулы, модифицированные наноразмерным диоксидом титана, для адресной доставки лекарственных средств 73

МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ И ИНФОРМАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ХИМИИ И ХИМИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

Бобрышев А.Д., Тарабрин М.Б., Тарабрин К.М. Анализ динамики развития представлений о бизнес-моделях и основных подходов к их построению 80

Бурляева Е.В., Устинова Н.С. Моделирование данных при производстве модулей электрохимической защиты от коррозии 88

Иванчук И.С., Костров А.В., Кострова М.А., Корнюшко В.Ф. Информационная поддержка логистической системы поставки лекарственных средств 93

Жданович О.А., Костров А.В., Разливинская С.В., Тимофеев А.А. Внедрение модельно-ориентированного подхода в разработку программного обеспечения 99

ЮБИЛЕЙ 105

Fine Chemical Technologies (Vestnik MITHT)

4/2014
August

Published from February 2006,
six times per year

Founder:
M.V. Lomonosov Moscow State
University of Fine Chemical
Technologies (MITHT)

Editor-in-Chief:
Prof. A.K. Frolova

Deputy Editor-in-Chief:
Prof. V.V. Fomichev

Editorial Board:
Prof. D.V. Drobot
Prof. C.A. Cardona
(Columbia)
Prof. V.F. Korniyushko
Acad. N.T. Kuznetsov
Acad. A.I. Miroshnikov
Prof. Yu.P. Miroshnikov
Acad. A.M. Muzafarov
Prof. A.N. Ozerin
Prof. T. Pakkanen
(Finland)
Prof. L.A. Serafimov
Prof. V.A. Tverskoy
Prof. A. Trochimczuk
(Poland)
Acad. A.Yu. Tsivadze
Acad. V.I. Shvets

Executive Editor:
O.V. Espova

Editorial:
I.M. Agayants
A.S. Kuznetsov
L.G. Semernya
G.D. Seredina

Address:
Russia 119571, Moscow,
Vernadskogo pr., 86
phone: +7(495) 936-82-88
e-mail: vestnik@mitht.ru

www.finechemtech.com

CONTENTS

CHEMISTRY AND TECHNOLOGY OF MEDICINAL COMPOUNDS AND BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES

- Ivanov I.V., Groza N.V., Myagkova G.I., Kühn H. Structural
biology of lipoxygenases: Current state of knowledge
and perspectives of further research 3
- Zhuravko A.S., Shvets V.I. Bacterial endotoxins properties
and methods of removing them from biopharmaceutical drugs 27

THEORETICAL BASES OF CHEMICAL TECHNOLOGY

- Myasoyedenkov V.M., Shapanbayev B.N. Efficiency
of using the semi-cyclic mode in a screw crystallization column 34
- Morozov R.V., Taran Yu.A., Taran A.L. Pelletizing in powder
materials with the use of "fattening" technology 42
- Serafimov L.A., Frolova A.K., Khakhin L.A. The Euler
characteristic as a topological invariant of the azeotropy rules 45

CHEMISTRY AND TECHNOLOGY OF ORGANIC SUBSTANCES

- Nikolaev A.I. Production of cokes from pastes obtained by raw
hydrocarbon electrocracking 56
- Torkhovskiy V.N., Vorobyev S.I., Egorova E.V., Ivanov S.V.,
Antonyuk S.N., Gorodsky S.N. Transformation of alkanes
under the action of single impulse of hydrodynamic cavitation.
II. Behaviour of medium-chain alkanes C₂₁–C₃₈ 59

CHEMISTRY AND TECHNOLOGY OF INORGANIC MATERIALS

- Gorskiy A.A. The estimation of possibility of the using gas mixer
for obtaining sharper MOCVD grown heterojunctions 70
- Demina P.A., Degtyareva E.V., Kuz'micheva G.M., Bukreeva
T.V. Polyelectrolyte microcapsules modified with nanoscale
titanium dioxide for targeted drug delivery 73

INFORMATION TECHNOLOGIES AND APPLIED MATHEMATICS

- Bobryshev A.D., Tarabrin M.B., Tarabrin K.M. The analysis
of dynamics of development of business models ideas
and of the main approaches to their construction 80
- Burlyaeva E.V., Ustinova N.S. Modeling of data in the production
of modules for electrochemical anticorrosion protection 88
- Ivanchuk I.S., Kostrov A.V., Kostrova M.A., Korniyushko V.F.
The information support of the logistic system of medicine
supply 93
- Zhdanovich O.A., Kostrov A.V., Razlivinskaya S.V., Timofeev A.A.
The implementation of model-driven approach to software
development 99

ANNIVERSARY

105

СТРУКТУРНАЯ БИОЛОГИЯ ЛИПОКСИГЕНАЗ: НАСТОЯЩЕЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ

И.В. Иванов^{1,2,*}, научный сотрудник, Н.В. Гроза², ассистент,

Г.И. Мягкова², ведущий научный сотрудник, Х. Кюн³, профессор

¹*Институт токсикологии и фармакологии, Медицинский университет г. Ростока,*

Росток, D-18057 Германия

²*кафедра Химии и технологии биологически активных соединений им. Н.А. Преображенского*

МИТХТ им. М.В. Ломоносова, Москва, 119571 Россия

³*Институт биохимии, Медицинский университет Шарите,*

Берлин, D-10115 Германия

**Автор для переписки, e-mail: igor_ivanov@gmx.de*

Липоксигеназы (LOX) – ферменты перекисного окисления липидов – вовлечены в патогенез воспалительных и гиперпролиферативных реакций организма. Несмотря на то, что первая липоксигеназа растительного происхождения (LOX1 сои) была обнаружена более 60 лет назад, структурная биология этой группы ферментов не изучалась вплоть до середины 1990-ых годов. Данный обзор посвящен новейшим аспектам в области изучения молекулярной энзимологии липоксигеназ и обобщает существующие в настоящее время представления о структурных основах катализа с их участием. В обзоре рассмотрены различные гипотезы, объясняющие реакционную специфичность LOX, а также подведен промежуточный итог в области знания об эволюционном развитии этого класса ферментов в различных организмах. Несмотря на то, что биологическая роль LOX в низших организмах далеко не ясна, наличие в их ДНК последовательности LOX позволяет предположить, что семейство этих ферментов могло возникнуть сразу после появления атмосферного кислорода на Земле.

Ключевые слова: липоксигеназа, структура, катализ, полиненасыщенные жирные кислоты, окисление.

1. Введение

Липоксигеназы (LOX) – ферменты перекисного окисления липидов – являются диоксигеназами, содержащими негемовое железо [1–3]. Они катализируют стереоспецифическое перекисное окисление полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), содержащих по крайней мере одно 1Z,4Z-пентадиеновое звено. Процесс окисления жирных кислот при участии LOX обычно включает четыре стадии: отщепление водорода, радикальную перегруппировку, введение кислорода и восстановление перокси-радикала, протекающие со строго контролируемой стереохимией (схема). Отщепление водорода является лимитирующей стадией [4], контролируемой законами квантовой механики [5]. Перенос водорода сопровождается переносом электрона и протона, при этом электрон не локализуется на протоне, а переносится непосредственно от субстрата к Fe^{3+} [6, 7]. В переходном состоянии соединенный ковалентной связью мостик $Fe-(OH)-C$ понижает энергетический барьер реакции и обеспечивает наиболее эффективный путь для ее протекания [6].

Хотя некоторые из изоформ LOX и способны окислять полиненасыщенные жирные кислоты в составе липидов, расположенных в биомембранах и липопротеинах [8–10], для большинства LOX субстратами являются исключительно свободные жирные кислоты, что предусматривает необходимость их высвобождения из состава липидов при помощи ферментов, гидролизующих сложные эфиры [11]. Общепринятая

номенклатура классифицирует LOX млекопитающих по их позиционной специфичности (положению введения кислорода в молекулу арахидоновой кислоты) как 5-LOX, 8-LOX, 11-LOX, 12-LOX или 15-LOX, а также на основе конфигурации асимметрического гидроксильного центра в образовавшемся продукте как S- или R-LOX. Подобная классификация не идеальна по ряду причин: арахидоновая кислота не является оптимальным субстратом для большинства LOX млекопитающих; ПНЖК состава C_{18} с меньшей степенью ненасыщенности, такие как линолевая и линоленовая кислоты, также являются субстратами этих ферментов, по отношению к которым реакционная специфичность LOX может сильно различаться. В отличие от LOX с низкой степенью филогенетического родства, даже эволюционно-родственные изоформы LOX могут проявлять различные ферментативные свойства. Возрастающее число обнаруженных геномных последовательностей, кодирующих LOX, а также попытки предсказать специфику окисления арахидоновой кислоты исключительно на основе первичной структуры белка приводит к запутанной ситуации, вследствие чего большинство изоформ LOX не могут быть классифицированы в соответствии с номенклатурой, основанной на позиционной специфичности фермента. Напротив, классификация, в основе которой лежит филогенетическая связь различных групп LOX, является наиболее подходящей. К сожалению, до настоящего времени не было предложено ни

одной простой и объединяющей номенклатуры LOX, которая бы учитывала вышеупомянутые проблемы.

Другой проблемой, которая выделяет исследования LOX в молекулярной энзимологии, является наличие нескольких изоформ в пределах одного вида, а также функциональная гетерогенность этих изоферментов. Так, в сое

было идентифицировано 13 различных изоформ LOX; геном риса содержит более чем 20 генов различных LOX. Человеческий геном включает 6 функциональных генов LOX, тогда как геном мыши – 7 (ген 12S-LOX эпидермиса мыши является не функциональным по сравнению с псевдогеном кластера LOX человеческого гена).

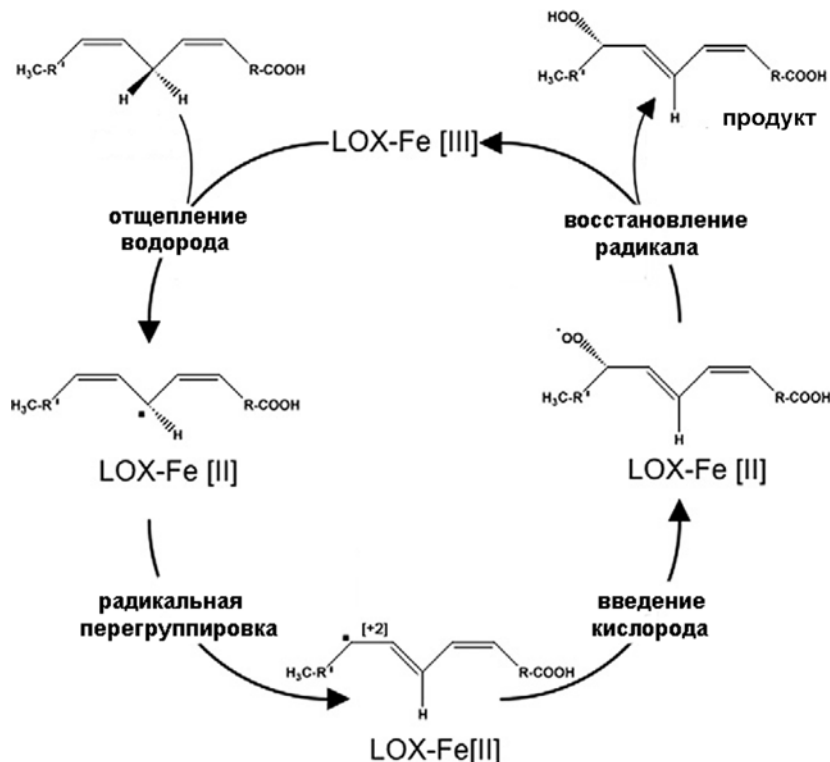


Схема. Механизм окисления ПНЖК, катализируемого LOX:

- 1) стереоселективное отщепление водорода сопровождается восстановлением каталитически активной Fe^{3+} -ОН-формы фермента в каталитически не активную Fe^{2+} -LOX;
- 2) радикальная перегруппировка, при которой электрон жирнокислотного радикала смещается либо в [+2], либо [-2] положение по отношению к карбоксильной группе субстрата;
- 3) антароповерхностное присоединение кислорода; 4) восстановление перокси-радикала посредством переноса электрона от Fe^{2+} -LOX с образованием окисленной формы фермента.

Таким образом, основным тематическим акцентом настоящего обзора является обсуждение новых структурных и эволюционных аспектов в области изучения липоксигеназ. Прочие аспекты из биологии и патофизиологии LOX – роль в процессах канцерогенеза [12, 13], патологии сосудистых заболеваний [14, 15] и воспалительных реакций организма [16, 17] – обсуждались в опубликованных ранее обзорах.

2. Структурные основы катализа LOX

2.1. Липоксигеназы млекопитающих представляют собой единую полипептидную цепь, которая организована в виде двухдоменной структуры; в низших организмах встречаются гибридные белки. На основании анализа структур ряда LOX растительного и животного происхождения и их комплексов с лигандом в кристалле (таблица), можно заклю-

чить, что большинство изоформ LOX состоят из одной полипептидной цепи, которая организована в виде двухдоменной структуры: малого N-терминального β -складчатого домена и большого α -спирального каталитического домена (рис. 1).

12/15-LOX кролика имеет форму цилиндра высотой 10 нм с эллиптическим основанием (большой радиус 3.05 нм, малый радиус 2.25 нм). 8R-LOX кораллов, которая по своей структуре довольно близка к ферменту кролика, напоминает цилиндр с радиусом основания 3 нм и высотой 10 нм [35], тогда как 11R-LOX кораллов [40], несмотря на общее структурное сходство, отличается в организации внешних α -спиралей каталитического домена. В то же время растительная LOX1 сои имеет форму эллипсоида (9×6.5×6 нм) [24].

Структурные данные LOX, опубликованные в банке данных белков (PDB)

Липоксигеназа	Лиганд / комментарии	Разрешение, Å	PDB-код	Лит. источник
Мутантные формы LOX1 сои:				[18–20]
LOX1 соевых бобов	лиганд отсутствует	2.60	2SBL	[21]
	лиганд отсутствует	1.40	1YGE	[22]
	уточнение 1YGE	1.40	1F8N	[19]
LOX3 соевых бобов	лиганд отсутствует	2.60	1LNH	[23]
	при температуре окружающей среды	2.0	1RRH	[24]
	при 93 К	2.0	1RRL	[24]
VLX-B соевых бобов		2.4	2IUJ	[25]
VLX-D соевых бобов		2.4	2IUK	[25]
LOX3 соевых бобов	лиганд: 4-гидроперокси-2-метоксифенол	2.2	1HU9	[26]
	лиганд: 13(S)-HpODE*	2.0	1IK3	[27]
	лиганд: протокатехуровая кислота	2.1	1N8Q	[28]
	лиганд: эпигаллокатехин галлат	2.1	1JNQ	[29]
	лиганд: 4-нитрокатехол	2.15	1NO3	[30]
			(1BYT)	[31]
12/15-LOX кролика	лиганд: ингибитор RS7	2.40	1LOX	[32]
	повторный анализ структуры	2.40	2P0M	[33]
	1LOX, димер с ингибитором RS7			
15-LOX-2 человека	лиганд: 3,6,9,12-тетраокса-эйкозanol-1	2.63	4NRE	[34]
8R-LOX кораллов		3.2	2FNQ	[35]
		1.85	3FG1	[36]
8R-LOX-fusion protein <i>Plexaura homomalla</i>		3.5	3DY5	[37]
12-LOX тромбоцитов человека	неполная структура	2.6	3D3L	[38]
5-LOX человека	модифицированная структура	2.4	3O8Y	[39]
11R-LOX <i>Gersemia fruticosa</i>		2.7	3VF1	[40]
12-LOX лейкоцитов свиньи	катал. домен; лиганд: ингибитор 4-(2-оксапентадека-4-ин)фенилпропионовая кислота	1.9	3RDE	[41]

* 13(S)-гидроперокси-(9Z,12Z)-октадекадиеновая кислота

В низших организмах LOX встречаются в виде гибридных белков, в которых липоксигеназный домен связан с другим каталитическим доменом, играющим роль во вторичном метаболизме гидропероксидов жирных кислот. Первый гибридный белок LOX был обнаружен в кораллах *Plexaura homomalla* [42]. В нем LOX-домен связан с гемсодержащим доменом пероксидазы, метаболизирующей пероксиды жирных кислот в аллен-оксиды с последующим образованием эйкозаноидов циклопентенового ряда. Гибрид этого белка был клонирован, и обе единицы гибрида были выделены и охарактеризованы индивидуально [43, 44]. Также были идентифицированы их кристаллические структуры [35, 36, 45]. Хотя степень сохранения аминокислотной последовательности (АКП)

LOX-домена этого гибридного белка по отношению к АКП 12/15-LOX кролика была достаточно низка (30%), трехмерные структуры двух изоформ LOX довольно схожи друг с другом. Структура низкого разрешения гибридного белка указывала на то, что домен алленоксид-синтазы нековалентно связан с субдоменом LOX, в то время как предполагаемые сайты связывания ионов кальция и остатки Trp, участвующие во взаимодействии с липидными мембранами, экспонированы на поверхности фермента [37]. При этом мембранное связывание гибридного белка приводит к изменениям пространственной ориентации субдоменов по отношению друг к другу и, как следствие, появлению нового сайта протеолитического расщепления [37]. Другой гибридный белок LOX, облада-

ющий 84%-ой идентичностью последовательности с АКП LOX *Plexaura homomalla*, был обнаружен в коралле *Gersemia fruticosa* [46], что предполагает наличие этих ферментов в октокораллах. Кроме того, гибриды алленоксид-синтазы и LOX были обнаружены в цианобактериях *Anabaena* PCC 7120 и *Acaryochloris marina* [47, 48]. В отличие от ферментов кораллов, в которых гибриды содержат завершённые последовательности липоксигеназ, в изоформах цианобактерий отсутствует N-терминальный домен. При этом усечённый каталитический домен LOX сохраняет свою каталитическую активность.

Хотя биологическая роль гибридных белков не ясна, они участвуют в биосинтезе сигнальных молекул липидной природы [42, 49]. Во всех гибридных белках домены LOX связаны с C-концевым остатком нелипоксигеназной единицы. Таким образом, C-терминальная аминокислота, которая представляет собой один из пяти непосредственных лигандов железа, остаётся свободной. Этот факт имеет функциональное значение, так как ранее проведенные исследования мутагенеза показали, что усечение молекулы LOX по C-концу приводит к нарушениям свойств этих ферментов.

2.2. Малый N-терминальный домен LOX является важным структурным элементом, отвечающим за мембранное связывание и каталитическую активность. N-Терминальный (β -складчатый) домен всех LOX, для которых получены кристаллические структуры, состоит, в основном, из антипараллельных β -складок, что напоминает структуру C2-домена липазы поджелудочной железы [50]. У LOX1 сои β -складчатый домен включает первые 146 остатков АКП белка. В случае 12/15-LOX кролика и 8R-LOX кораллов β -складчатые домены образованы первыми 110 и 114 аминокислотными остатками, соответственно. N- и C-концевые домены ковалентно связаны неупорядоченным олигопептидом. Хотя β -складчатые домены изоформ LOX сои существенно больше по размеру, чем таковые у ферментов млекопитающих, их общие структуры обладают высокой степенью схожести (рис. 1). N-Терминальный домен 12/15-LOX кролика образует с C-концевым доменом поверхностный контакт общей площадью $1600 \text{ \AA}^2$ [32]. У LOX1 сои эта поверхность существенно больше по размерам ($2600 \text{ \AA}^2$), что предполагает наличие более сильного междоменного взаимодействия в случае растительных ферментов.

Высокая степень консервативности двухдоменной структуры липоксигеназ свидетельствует о функциональной роли N-терминального β -складчатого домена. Ограниченный протеолиз LOX1 сои приводит к образованию усечен-

ного варианта LOX, в котором отсутствует N-терминальная часть [51]. Эта «мини-LOX» каталитически активна, при этом обладает пониженным сродством к линолевой кислоте ($K_M \sim 24.2 \text{ мкМ}$ для «мини-LOX» против 11.2 мкМ для нативной LOX) и проявляет более высокую активность ($V_{\max} 363 \text{ с}^{-1}$ для «мини-LOX» против 55 с^{-1} для нативного фермента). Эти данные говорят о том, что общая каталитическая эффективность «мини-LOX» (k_{cat}/K_M) повышается в результате протеолиза. Более того, усечение N-терминальной части приводит к структурным изменениям в области субстрат-связывающей полости, так как в отличие от нативного фермента негемовое железо «мини-LOX» может быть обратимо удалено из активного центра [52]. К сожалению, для «мини-LOX» данные о кристаллической структуре отсутствуют, что делает анализ структурных изменений, вызванных усечением N-терминальной части, невозможным. Усечение N-терминального β -складчатого домена 12/15-LOX кролика генно-инженерными методами [53], напротив, приводит к понижению каталитической эффективности (1.43 против 0.14 мкМ/с). Интересно, что усечённый мутант подвергается более быстрой самоинактивации в процессе окисления арахидоновой кислоты. Эти данные свидетельствуют о том, что N-терминальный β -складчатый домен может играть роль в регулировании каталитической функции фермента [54].

Благодаря структурной схожести с β -складчатым доменом липазы человека [32, 55], N-терминальный домен LOX растений и млекопитающих также участвует в процессах ассоциации LOX с липидными мембранами [56, 57]. Действительно, как направленный мутагенез поверхностных остатков триптофана N-терминального домена 8R-LOX коралла и 5-LOX [35, 58], так и усечение β -складчатого домена 12/15-LOX кролика понижает способность связывания этих белков с биологическими мембранами. При этом изолированный каталитический домен 12/15-LOX кролика сохраняет способность вступать в мембранное взаимодействие, хотя и в меньшей степени. Исследования в области направленного мутагенеза показали, что в этом процессе могут участвовать остатки гидрофобных аминокислот обоих доменов, расположенные на поверхности молекулы белка [53, 59]. Протеолитическое отщепление N-терминального β -складчатого домена LOX1 сои, напротив, повышает способность фермента к мембранной ассоциации [51].

Для достижения наивысшей каталитической активности 5-LOX человека необходимо присутствие ионов Ca^{2+} [60, 61]. Хотя в присутствии Ca^{2+} способность 12/15-LOX кролика к мембранному связыванию повышается [59, 62],

анализ поверхности β -складчатого домена фермента кролика не выявил наличия определенных структурных элементов, способных вступать во взаимодействие с ионами Ca^{2+} . Напротив, β -складчатый домен 8R-LOX кораллов содержит остатки Asp39 и Asp45, а также Asp19, Asn44 и Glu47. Эти аминокислотные остатки, находящиеся на поверхности белка, аналогичны соответствующим аминокислотным остаткам 5-LOX человека, которые при взаимодействии с ионами Ca^{2+} способствуют проникновению остатков Trp41 и Trp77 в фосфолипидный слой биомембран [35]. Так как боковые цепи аминокислотных остатков, участвующих во взаимодействии с кальцием, и остатков триптофана находятся на одной стороне от предполагаемого входа в субстрат-связывающий карман, они, по-видимому, изменяют конформацию каталитического домена для облегчения проникновения жирных кислот мембранной фазы в активный центр фермента.

2.3. С-Терминальный домен LOX содержит субстрат-связывающий карман и каталитически активное негемовое железо. Каталитический домен всех известных на сегодняшний день изоформ LOX состоит, главным образом, из α -спиралей и содержит негемовое железо. Девятая спираль LOX1 сои длиной в 65 Å (аминокислотные остатки (а.о.) 473–518) является центральным структурным элементом каталитического домена [22]. Остальные из наиболее длинных спиралей расположены по отношению к ней как параллельно, так и антипараллельно, образуя тем самым ядро домена в виде мультиспирального пучка. В С-доме также представлены две антипараллельные β -складки [36]. В 12/15-LOX кролика каталитический домен (а.о. 114–663) состоит из 21-ой спирали и малого β -складчатого субдомена [32]. Каталитический домен фермента кораллов (а.о. 115–694) содержит 23 спирали. В этом ферменте вторая спираль разбита на две части и расположена под углом к тройной антипараллельной β -складке [36].

Каталитически активное негемовое железо всех LOX-изоформ координируется в форме октаэдрической сферы пятью аминокислотными остатками. Шестым координационным лигандом служит OH^- -анион. В случае LOX1 сои и 8R-LOX коралла лигандами железа являются три остатка His, один Asn и С-терминальный Пе. В кристаллической структуре Asn отдален приблизительно на 3 Å от иона железа и, таким образом, его роль в образовании координационного кластера довольно слаба. Несмотря на это, анализ рентгеновских координат [19] указывает на наличие обширной сети водородных связей между Asn и экваториальным лигандом His499 посредством двух аминокислотных

остатков вторичной координационной сферы железа – Gln495 и Gln697 [63]. В 12/15-LOX кролика железо скоординировано при помощи четырех остатков His и С-терминального Пе [64]. Один из остатков первичной координационной сферы His (His545) соответствует Asn, который является лигандом железа в LOX1 сои. Что касается липоксигеназ растений, их координационные силы стабилизированы при помощи сети водородных связей при участии лигандов вторичной сферы: Glu357 (соответствует Gln495 LOX1 сои) и Gln548 (соответствует Gln697 LOX1 сои) [32]. Исходя из кристаллических структур липоксигеназ млекопитающих, известных на сегодняшний день, можно заключить, что ионное окружение железа 12-LOX лейкоцитарного типа [41] наиболее приближено к шестикординатной геометрии октаэдра по сравнению с 5-LOX человека [39] и 12/15-LOX кролика [43], что, в свою очередь, свидетельствует о более стабильной структуре кластера железа.

2.4. Междоменная подвижность как источник структурной гибкости LOX. Анализ рентгеноструктурных координат LOX1 сои предполагает, что двухдоменная организация белка является весьма устойчивой. Сравнительно большая поверхность междоменного контакта (2600 Å^2) [22] предполагает сильное нековалентное взаимодействие между доменами, что ограничивает подвижность N-терминального β -складчатого домена по отношению к каталитической субъединице. Таким образом, β -складчатый домен может незначительно перемещаться вдоль поверхности контакта с каталитическим доменом, однако его движение перпендикулярно плоскости поверхности маловероятно [65]. Это предположение подтверждается данными, полученными с помощью малоуглового рассеивания рентгеновских лучей (SAXS) – метода, который позволяет характеризовать структуры белков в растворе. Сопоставление структур LOX1 сои в растворе и в кристалле показывает, что N-терминальный β -складчатый домен находится вблизи каталитической субъединицы [65].

12/15-LOX кролика, напротив, обладает высокой степенью структурной подвижности [66], так как имеет меньшую поверхность междоменного контакта по сравнению с LOX1 сои (1600 Å^2). Сравнение структуры 12/15-LOX кролика в растворе в отсутствие лиганда (данные SAXS, концентрация белка $< 1 \text{ мг/мл}$) со структурой в кристалле показало почти идеальное соответствие в области каталитического домена [67]. В то же время в области N-терминального β -складчатого домена были обнаружены значительные расхождения. На основе этих данных можно предположить, что N-терминальный β -

складчатый домен может довольно свободно перемещаться по отношению к каталитической субъединице.

2.5. Связывание лиганда с активным центром 12/15-LOX кролика приводит к конформационным изменениям белковой матрицы. В отсутствие лиганда вход в предполагаемый субстрат-связывающий карман 12/15-LOX кролика имеет форму воронки и обеспечивает прямой доступ субстрата к каталитически активному железу.

В случае, когда молекула белка содержит лиганд, фермент принимает так называемую закрытую конформацию, в которой спираль $\alpha 2$ смещается приблизительно на 12 Å (рис. 2а) по отношению к исходному положению, блокируя вход в субстрат-связывающий карман [33]. Этот процесс сопровождается конформационными изменениями в активном центре, в соответствии с которыми спираль $\alpha 18$, ограничивающая дно субстрат-связывающего кармана, разворачивается, увеличивая его объем. Подобная трансформация является весьма существенной, так как α -атомы углерода в Leu597 в обоих конформерах удаляются друг от друга на расстояние 6 Å [33] (рис. 2б). Сравнение пространственных координат спиралей $\alpha 2$ в двух формах 12/15-LOX кролика с соответствующим структурным элементом 8R-LOX коралла показывает, что два конформера фермента кролика представляют собой противоположные предельные структуры, в то время как 8R-LOX – промежуточное состояние [33]. Подобные конформационные изменения маловероятны во многих растительных LOX вследствие более компактной упаковки белка. Так, в случае LOX3 сои аминокислотный сегмент между Leu331 и Gln341, образующий спираль 4, слегка смещен после проникновения лиганда, но отклонение не превышает величину в 3 Å. Сравнение структур 12/15-LOX кролика и 12-LOX лейкоцитов свиньи [41] обнаруживает значительную схожесть структурных элементов обеих липоксигеназ в области $\alpha 2$ -спирали, тогда как у Ca^{2+} -зависимых 5-LOX человека и 11R-LOX [40] аналогичный структурный элемент представлен в виде нескольких отдельных сегментов [39] (рис. 3).

2.6. Субстрат-связывающий карман LOX является гидрофобной полостью с выходом на поверхность белка. Липофильный характер молекул жирных кислот, природных субстратов LOX, предполагает, что субстрат-связывающий карман образован преимущественно гидрофобными аминокислотными остатками. Отсутствие данных рентгеноструктурного анализа комплексов LOX с их природными субстратами (ПНЖК) создают трудности в изучении механизмов фермент-субстратного связывания.

Рентгеновские данные, характеризующие комплекс LOX3 сои с продуктом 13(S)-HpODE (13(S)-гидроперокси-(9Z,12Z)-октадекадиеновая кислота) [27], также не могут быть использованы для интерпретации и моделирования процессов ферментного связывания с субстратом, так как они могут не отражать структуру каталитически продуктивного ферментного комплекса.

LOX1 сои содержит две основные полости (полость I и II), которые пересекаются друг с другом в области негемового железа [21]. Боковые цепи Arg707 и Val354 разделяют полость II, которая зажата между двумя слоями спиралей ($\alpha 9$, $\alpha 11$ с одной стороны, $\alpha 2$, $\alpha 6$, $\alpha 18$, $\alpha 21$ с другой), на две подполости IIa и IIb. Полость IIa, которая предположительно выполняет роль субстрат-связывающего кармана, пересекается боковым каналом между аминокислотами Ile553 и Trp500, который, как полагают, служит каналом транспорта кислорода в активный центр (рис. 4). На основании исследований LOX1 сои с помощью точечного мутагенеза была выдвинута гипотеза, предполагающая участие остатка Ile553 в ограничении транспорта кислорода [70]. Другие экспериментальные данные, напротив, свидетельствуют лишь в пользу влияния этого остатка на положение и конформацию молекулы жирной кислоты в активном центре [18]. Роль полости IIa в процессах субстратного связывания до настоящего времени остается предметом обсуждений. Для проникновения молекулы жирной кислоты внутрь активного центра фермента необходима переориентация боковых цепей Trp259 и Leu541 (рис. 4) [22]. Так, для ряда изоформ LOX сои (LOX1, LOX3, VLX-B и VLX-D) были обнаружены различия в форме и объеме полости IIa вследствие разной полярности, размера и химической природы аминокислотных остатков, образующих вход в карман [25]. В то время как полость IIa в LOX1 сои является непрерывным каналом, аналогичные структурные элементы, присутствующие в других изоформах LOX сои, имеют барьеры, ограничивающие проникновение субстрата [25].

12/15-LOX кролика является единственным природным (не модифицированным генно-инженерными методами) ферментом млекопитающих, для которого трехмерная структура была получена в виде комплекса с ингибитором (RS7) [32]. В исходной карте распределения электронной плотности несколько структурных элементов белка оставались не разрешенными. Повторный анализ исходных рентгеновских координат [33] позволил выявить наличие смеси двух различных конформеров LOX, один из которых присутствовал в виде комплекса с лигандом, а второй не содержал лиганда.

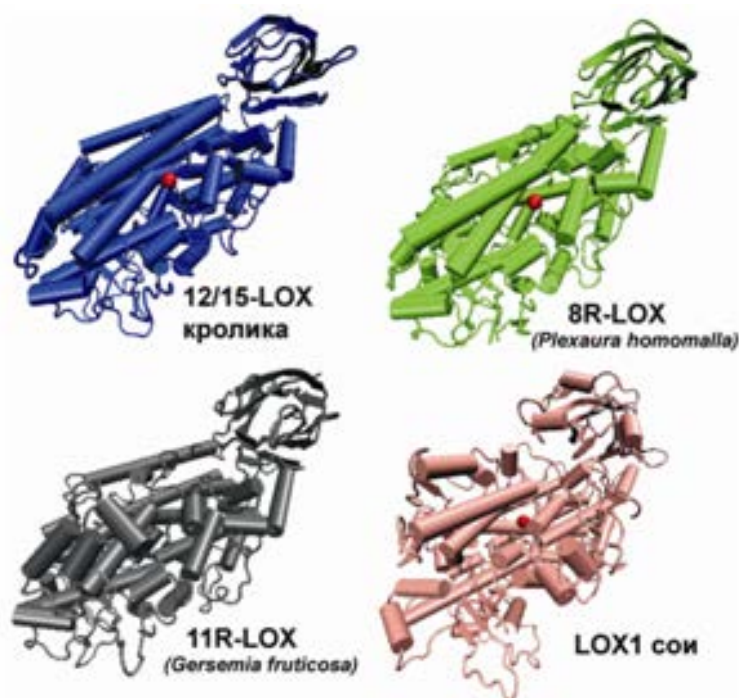


Рис. 1. Изображение структур различных липоксигеназ. Изображения получены с помощью программы VMD и представлены в единой проекции методом наложения структур.

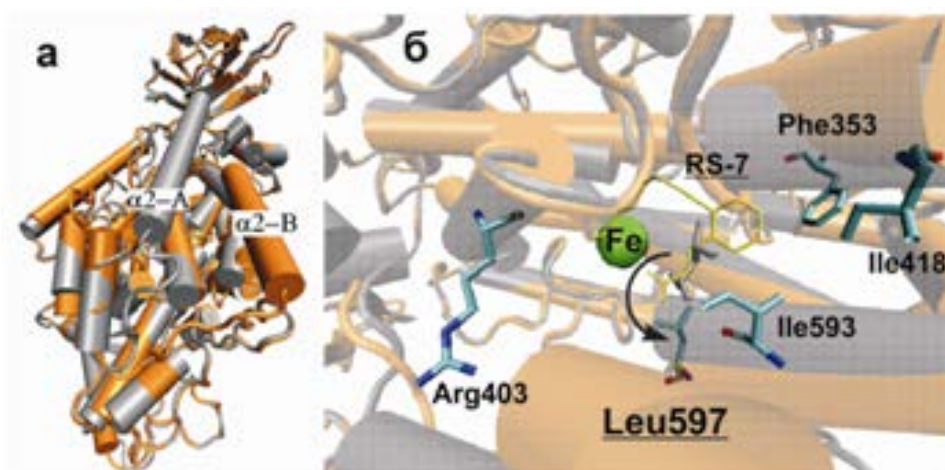


Рис. 2. Сравнение структур 12/15-LOX кролика, свободной от лиганда и содержащей лиганд: (а) в результате взаимодействия фермента с лигандом $\alpha 2$ -спираль 12/15-LOX кролика ($\alpha 2$ -А) перемещается на 12 Å ($\alpha 2$ -В); (б) структура субстрат-связывающего кармана, содержащего ингибитор RS7. Субстрат-связывающая полость увеличивается в объеме за счет перемещения Leu597 на 6 Å в результате взаимодействия фермента с лигандом. Аминокислотные остатки Phe353, Ile418 и Ile593 представляют собой триаду детерминант позиционной специфичности фермента [68, 69].

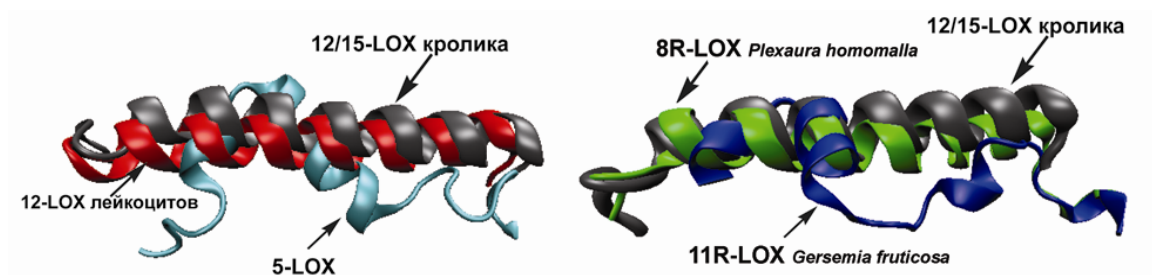


Рис. 3. Сопоставление структуры $\alpha 2$ -спирали 12/15-LOX кролика в конформации, свободной от лиганда, и соответствующих аналогичных элементов других липоксигеназ (12-LOX лейкоцитов свиньи, 5-LOX человека, 8R-LOX *Plexaura homomalla* и 11R-LOX *Gersemia fruticosa*).

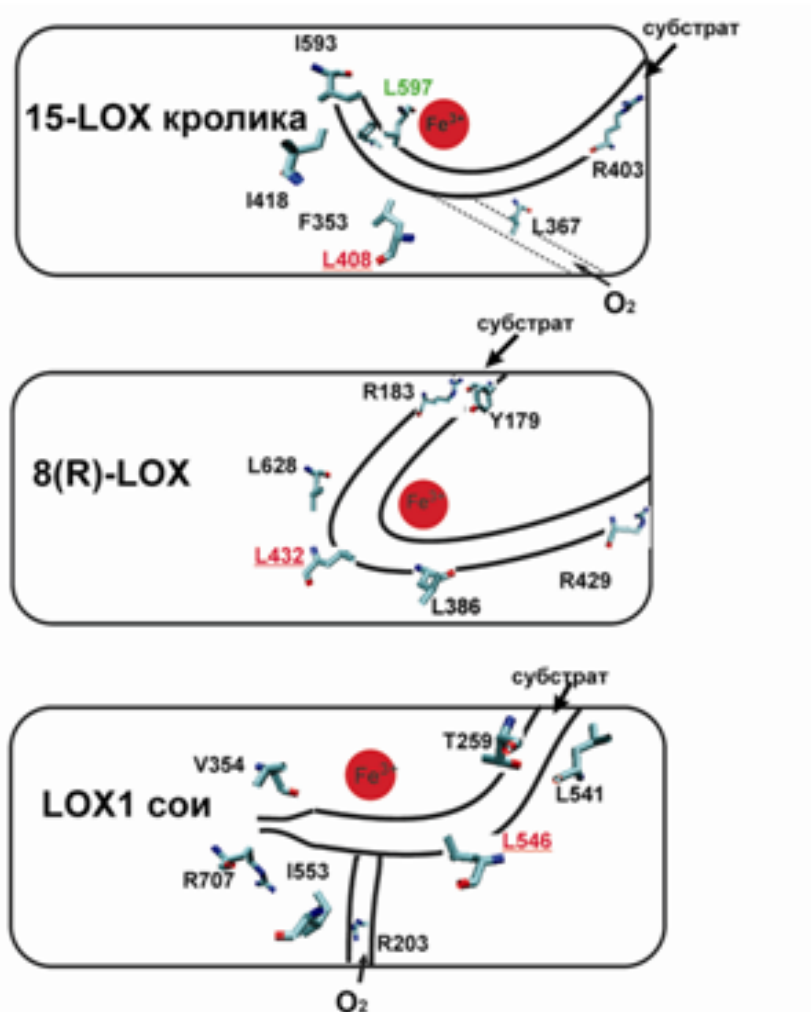


Рис. 4. Схематическое изображение субстрат-связывающих карманов различных LOX и положение ключевых аминокислотных остатков, ограничивающих его полость. Проекция, представленная на рисунке, получена наложением структур с использованием программы VMD.

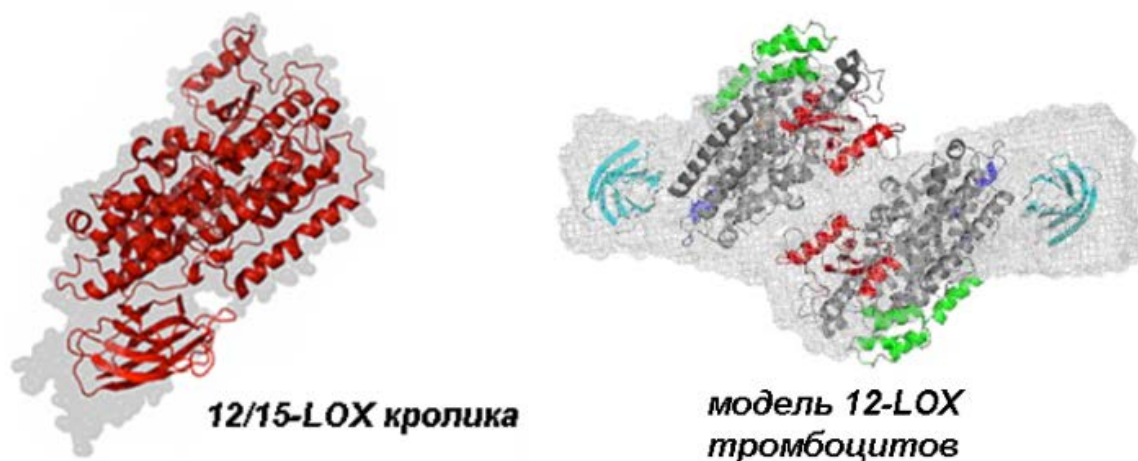


Рис. 7. Структуры низкого разрешения 12/15-LOX кролика и 12-LOX тромбоцитов человека в растворе. На рисунке представлено сопоставление структур низкого разрешения 12/15-LOX кролика (30 Å) и 12-LOX тромбоцитов (16 Å), полученных методом SAXS, со структурой 12/15-LOX в кристалле и гомологической моделью 12-LOX тромбоцитов, соответственно.

Сопоставление обеих структур свидетельствует о значительной структурной модификации, которой подвергается фермент в процессе проникновения лиганда в активный центр (см. рис. 2). В форме, свободной от лиганда (открытая структура), предполагаемая полость субстратного кармана имеет форму воронки с выходом на поверхность белка около остатка Arg403. В другой форме, содержащей лиганд (закрытая структура), субстрат-связывающий карман является более глубоким и изогнут за счет боковой цепи Leu408 (см. рис. 4). Стенки кармана образованы боковыми цепями 23-х преимущественно гидрофобных аминокислотных остатков шести различных спиралей ($\alpha 2$, $\alpha 7$, $\alpha 9$, $\alpha 10$, $\alpha 16$ и $\alpha 18$) и петли, соединяющей $\alpha 9$ и $\alpha 10$. Вход в субстрат-связывающий карман в этой конформации оказывается закрытым. Кроме того, остаток Leu597 восемнадцатой спирали ($\alpha 18$) контролирует глубину полости (рис. 2б и 4). В форме, свободной от лиганда, боковая цепь Leu597 образует дно кармана, ограничивая таким образом его глубину и объем. В процессе присоединения лиганда, спираль $\alpha 18$ перемещается примерно на 6 Å по отношению к ее исходному положению, в результате чего внутреннее пространство связывающего кармана становится свободным для доступа субстрата. К сожалению, функциональная роль остатков Leu408 и Leu597 в процессе окисления жирных кислот не была исследована экспериментально.

Свободная от лиганда 8R-LOX коралла содержит две внутренних полости, формирующие U-образный канал, который позволяет обеспечить доступ субстрата к негемовому железу с противоположных сторон поверхности белка (рис. 4). Для образования непрерывного канала необходимо изменение положения ротамера Leu386 и сдвиг остатка Leu628 [33, 35] при одновременном вращении плоскости ароматического кольца Tyr179. Leu628 в 8R-LOX кораллов, который соответствует Leu597 в 12/15-LOX кролика, разделяет канал на две смежные подполости. Положительно заряженные остатки Arg расположены на входе и выходе U-образного туннеля (Arg183 и Arg429) и могут взаимодействовать с карбоксильной группой жирной кислоты во время ее проникновения в активный центр. Arg429 образует солевой мостик с остатком Glu394, закрывая вход для субстрата с одной стороны. Напротив, противоположный вход вблизи Arg183 в соответствии с позиционной специфичностью этой изоформы, скорее всего, является функциональным. В то время как в кристаллической структуре ни один из выходов не является открытым, структурная гибкость 12/15-LOX кролика предполагает, что отсутствие очевидного «отверстия» не исклю-

чает возможности проникновения жирной кислоты в активный центр. Исследования функциональной роли остатков Arg183 и Arg429 (8R-LOX кораллов) с помощью точечного мутагенеза предоставили бы ценную информацию о механизме взаимодействия 8R-LOX кораллов с субстратом, однако такие эксперименты не были проведены.

2.7. Молекулярный кислород проникает в активный центр LOX посредством строго контролируемых механизмов. Как и другие диоксигеназы, LOX катализируют бимолекулярные реакции, используя атмосферный кислород в качестве субстрата. В течение долго времени считалось, что кислород может свободно диффундировать в молекуле белка. Последние данные, однако, указывают на наличие асимметричного распределения концентрации этого газа в молекуле белка. Так, для LOX 1 сои была впервые выдвинута гипотеза о наличии особых каналов транспорта кислорода [71–73]. Предполагаемый субстрат-связывающий карман LOX1 сои (полость IIa) пересекается с боковым каналом, который граничит с Ile553 и выходит на поверхность белка в области Arg203 [22] (рис. 4). Структурное моделирование комплекса фермент-субстрат показывает, что пространство в области Ile553 может быть занято субстратом – линолевой кислотой, в которой в процессе ферментативной реакции образуется радикал при C13 во время отщепления водорода. Таким образом, если бы эта полость выполняла роль потенциального канала для диффузии, молекулы кислорода непосредственно направились бы из раствора в реакционный сайт каталитического домена. При замене Ile553 на более объемный остаток Phe наблюдалось 20-кратное уменьшение эффективности окисления субстрата [70, 74]. Ile553 LOX сои соответствует Val439 8R-LOX коралла [36]. Этот аминокислотный остаток расположен в C-концевой части «арки», которая ограничивает полость U-образного субстрат-связывающего канала. Хотя участок U-образной полости в области Arg429, как предполагалось изначально, играет роль альтернативного канала связывания жирной кислоты в активном центре, возможность того, что он может функционировать одновременно в качестве канала для доступа кислорода, не исключена.

Анализ кристаллической структуры 12/15-LOX кролика показывает, что канал доступа кислорода, постулированный для LOX сои, в этом ферменте отсутствует. Для возможности выявления других потенциальных путей контролируемой диффузии кислорода была создана расчетная трехмерная карта распределения свободной энергии [74]. Глобальный минимум распределения энергии (область высокого сродства

к кислороду) находится в непосредственной близости от C15-атома углерода молекулы арахидоновой кислоты в модели фермент-субстратного комплекса и, таким образом, совпадает с областью фермента, где во время катализа утилизируется кислород. Фактически, моделирование показывает, что степень вероятности нахождения кислорода в пределах 4 Å от C15-атома молекулы арахидоновой кислоты в 7 раз превышает вероятность его нахождения вблизи C11-атома. Таким образом, введение кислорода преимущественно в положение C15 согласуется с позиционной специфичностью этого фермента.

Три основных канала, связывающих поверхность белка с областью высокого сродства к кислороду, были идентифицированы с применением моделирования молекулярной динамики для свободной от лиганда молекулы фермента [75]. Так, первый канал начинается у основания субстрат-связывающего кармана, внутренняя часть которого соответствует кислородному каналу, предложенному для LOX1 сои. Этот канал полностью закрыт в комплексе фермент-субстрат. Второй канал совпадает с полостью субстрат-связывающего кармана и, как следствие, заблокирован на стадии связывания субстрата. Третий канал соединяет противоположную сторону молекулы белка с активным центром (см. рис. 4). В случае, когда в системе присутствует арахидоновая кислота, положение общего минимума энергии и возможность проникновения кислорода через канал 3 остаются неизменными, что дает основание предполагать, что только он является функциональным как в случае свободного фермента, так и его комплекса с субстратом [75].

2.8. Первичная структура LOX играет ключевую роль в реакционной специфичности окисления жирных кислот. Реакционная специфичность LOX по отношению к взаимодействию с полиеновыми жирными кислотами лежит в основе традиционной номенклатуры LOX. Для LOX млекопитающих арахидоновая кислота используется в качестве образцового субстрата, тогда как LOX растений обычно классифицируются согласно их специфичности

по отношению к линолевой кислоте. Хотя молекулярные основы реакционной специфичности различных LOX интенсивно исследовались в прошлом, общие основополагающие принципы, объединяющие все липоксигеназы, не выявлены до настоящего времени. Полиеновые жирные кислоты представляют собой гибкие «микромолекулярные» структуры с высокой степенью конформационной подвижности углеродородной цепи. Таким образом, конформацию, которую они принимают в процессе связывания с активным центром, предсказать трудно. Эксперименты с изомерами синтетических жирных кислот показывают, что для LOX1 сои [76] и 12/15-LOX кролика [77] расстояние, на котором находится бис-аллильная метиленовая группа, служащая донором водорода, от метильного конца субстрата, имеет большое значение. Основываясь на ранних исследованиях LOX сои, была разработана топологическая модель процесса связывания молекул субстрата (жирной кислоты) с активным центром фермента [78], согласно которой метильный конец субстрата проникает в гидрофобный субстрат-связывающий карман (модель «хвостом вперед»). При этом γ -S-атом водорода при C13-атоме углерода в молекуле ПНЖК находится в непосредственной близости от гидроксигруппы, связанной с негемовым железом (акцептором водорода). Связывание молекулы свободной жирной кислоты с активным центром фермента контролируется посредством гидрофобного, π -электронного и ионного типов взаимодействия (рис. 5).

Модифицированные субстраты, такие как 15(S)-HETE (15(S)-гидрокси-5Z,8Z,11Z,14Z-эйкозатетраеновая кислота) или ее метиловый эфир, могут связываться с ферментом в противоположной ориентации таким образом, что карбоксильная группа ПНЖК проникает в субстрат-связывающий карман. Подобная ориентация субстрата «головой вперед» потребует наличия положительно заряженного аминокислотного остатка в гидрофобном окружении субстрат-связывающего кармана [79, 80].

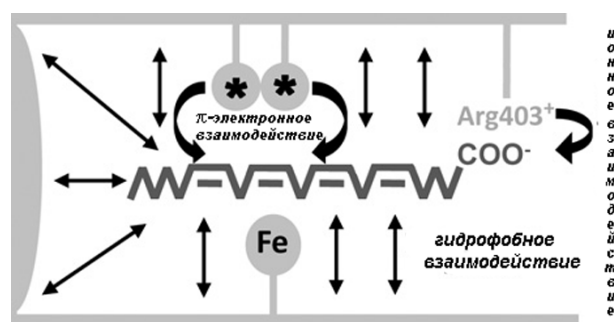


Рис. 5. Расположение молекулы ПНЖК в активном центре 12/15-LOX и движущие силы фермент-субстратного связывания.

С другой стороны, полученные рентгено-структурные данные комплекса LOX3 сои с 13(S)-HpODE [27] показывают принципиальную возможность присоединения субстрата «головой вперед», при котором карбоксильная группа является лигандом положительно заряженного остатка Arg726. В большинстве LOX растительного происхождения этот аргинин законсервирован, тогда как в ферментах млекопитающих на его месте присутствуют незаряженные аминокислотные остатки. Дополнительные доказательства функциональной роли Arg726 были получены с помощью исследований в области мутагенеза 13S-LOX огурца [81].

Подытоживая результаты исследований, полученные на настоящий день, оба варианта субстратного связывания как «хвостом вперед», так и «головой вперед» представляются возможными. В случае 13S-LOX огурца, по-видимому, существует равновесие между процессами связывания «хвостом вперед» и «головой вперед», которое определяется как природой субстрата, так и условиями реакции [82–84].

Недавно был предложен альтернативный сценарий связывания субстрата с активным

центром 8R-LOX кораллов. Для этого фермента был описан U-образный субстрат-связывающий карман, который выходит на поверхность белка обоими концами [36] (см. рис. 4). Предполагается, что жирные кислоты могут проникать в активный центр «хвостом вперед», путем использования одного из этих двух входов. В обоих случаях карбоксильная группа остается на поверхности белка. К сожалению, экспериментальные данные, подтверждающие функциональность одного или другого входа в активный центр этой LOX, отсутствуют.

2.9. Антароповерхностный характер и стереоконтроль липоксигеназной реакции. Отщепление атома водорода бис-аллильной метиленовой группы и введение кислорода в радикал жирной кислоты представляют собой две последовательные стадии катализа LOX (см. схему). Эти процессы происходят с противоположных сторон плоскости пентадиенового радикала, в котором электрон делокализован в системе двух двойных связей [5, 85] (рис. 6). Подобная антароповерхностная стереохимия предполагает, что отщепление водорода и присоединение кислорода взаимосвязаны друг с другом.

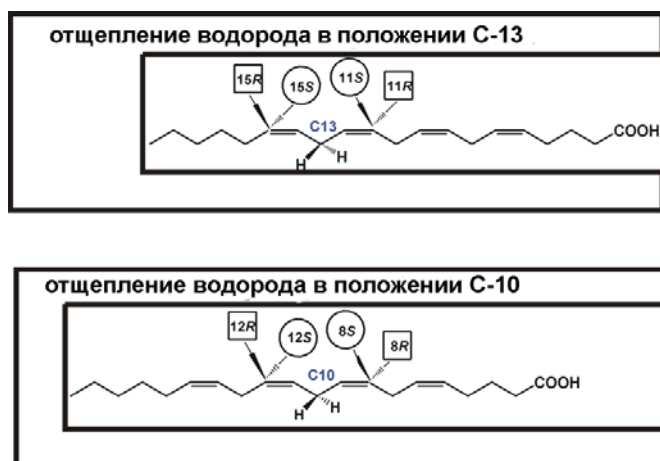


Рис. 6. Стереохимия липоксигеназной реакции. Pro-S-водород при C13-атоме углерода субстрата находится перед плоскостью пентадиеновой системы. При его отщеплении введение кислорода происходит с противоположной стороны либо в [+2]-положении с образованием 15(S)-HpETE, либо [-2]-положении, приводя к образованию 11(R)-HpETE (верхняя панель).

В случае как 15(S)-HpETE, так и 11(R)-HpETE кислород вводится в молекулу субстрата с одной и той же стороны. Различия в конфигурации их хиральной группы определяется изменением старшинства лигандов при асимметрическом центре. Аналогичным образом происходит образование 8(R)- и 12(S)-липоксигеназных продуктов (нижняя панель).

Анализ аминокислотной последовательности LOX с известной реакционной специфичностью указывает на то, что большинство S-липоксигеназ содержит остаток аланина в положении 404 (номенклатура 12/15-LOX кролика), тогда как в R-липоксигеназах вместо Ala присутствует Gly [3, 86, 87]. Замена Gly428 в 8R-LOX коралла на Ala с помощью точечного мутагенеза приводила к образованию основного продукта окисления (12-HpETE) преимущест-

венно в S-конфигурации асимметрического центра. Подобные наблюдения были сделаны для 12R-LOX человека [86] и мыши [85], однако для фермента мыши доля продукта окисления в S-конфигурации (8(S)-HpETE) составляла только 40% [85]. При использовании обратной стратегии (замена Ala416 на Gly) в применении к 15S-LOX2 человека, как основной продукт реакции была идентифицирована 11(R)-HpETE (70%). Частичные изменения в энантио-

селективности также наблюдались в случае введения аналогичной мутации в 8S-LOX мыши [86], LOX1 сои [88], LOX *Arabidopsis thaliana* и LOX томатов [89]. На примере 12/15-LOX кролика наблюдались лишь частичные изменения в реакционной специфичности. Фактически, главным продуктом окисления арахидоновой кислоты мутантом Ala404Gly оставалась 15(S)-HpETE, тогда как на 11(R)-HpETE приходилось не более 20% от доли общего продукта.

Для объяснения полученных данных была предложена механизмическая модель [36], предполагающая пространственные затруднения при взаимодействии кислорода с радикалом жирной кислоты. В случае отщепления pro-S-атома водорода при C13-атоме молекулы арахидоновой кислоты, антароповерхностный характер реакции LOX не допускает введение кислорода в 15R- и 11S-положения (рис. 6). Напротив, кислород может быть введен либо в 15S-, либо в 11R-положения, расположенные с противоположных сторон молекулы жирной кислоты. Боковая цепь Ala в 15S-LOX экранирует 11R-положение, способствуя тем самым 15S-окислению. В случае замены Ala на меньший по размеру Gly, это препятствие исчезает. К сожалению, данная гипотеза не объясняет, почему замена Ala на Gly понижает долю продуктов 15S-окисления. В качестве возможного объяснения было выдвинуто предположение об экранировании кислорода как в 12S-, так и в 8R-положениях в зависимости от пространственной ориентации боковой цепи остатка Leu432 8R-LOX кораллов (рис. 6) [36]. В ферменте дикого типа боковая цепь Leu432 блокирует только 12S-положение. При замене Gly428 на Ala, метильная группа Ala сдвигает боковую цепь Leu432 таким образом, что 8R-положение становится затрудненным, при этом стерические препятствия для 12S-окисления исчезают. Для подтверждения этой гипотезы Leu432 8R-LOX коралла замещали как на меньший по размеру Ala, так и на более объемный Phe [36]. К сожалению, полученные мутанты обладали довольно низкой каталитической активностью, создавая трудности при интерпретации полученных результатов. Боковая цепь Leu432 играет важную роль в позиционировании молекулы жирной кислоты в активном центре, так что практически невозможно определить, какой из двух эффектов (расположение жирной кислоты или экранирование кислорода) доминирует. Принципиальная проблема данной рабочей гипотезы заключалась в том, что замена Ala на Gly не предоставляет дополнительного свободного пространства. Фактически, объем Ван-дер-Ваальса одной отдельно взятой молекулы кис-

лорода составляет $50 \text{ \AA}^3$, тогда как на одну метильную группу (различие между Ala и Gly) приходится около $20 \text{ \AA}^3$. Можно также предположить, что если Ala препятствует доступу кислорода, его замена на Gly обеспечивает беспрепятственное проникновение молекул кислорода в реакционный центр. Благодаря наличию структуры высокого разрешения 8R-LOX коралла, расчеты внутримолекулярного распределения кислорода [72] могли бы стать подходящим методом для косвенной проверки этой гипотезы. Предпочтение одного положения для введения кислорода перед другим могло бы быть связано с пространственным искажением плоской части пентадиенового радикала и смещением электронной плотности в сторону одного определенного атома углерода. К сожалению, непосредственные экспериментальные данные, свидетельствующие в пользу подобной делокализации электронной плотности в процессе LOX-реакции, отсутствуют.

Для LOX1 сои, которая окисляет линолевую кислоту исключительно с образованием 13(S)-HpODE, замена Ala542 на Gly приводит к образованию приблизительно 40% 9(R)-HpODE. Фермент дикого типа и мутант Ala542Gly отщепляют один и тот же атом водорода, при этом жирная кислота находится в субстрат-связывающем центре фермента в одной и той же ориентации [83]. Так как в обоих случаях кислород вводится в молекулу субстрата с одной стороны ее плоскости, различие в структуре продуктов является простым результатом инверсии перераспределения радикальной плотности со сдвигом [+2] для фермента дикого типа и [-2] для мутанта Ala542Gly (рис. 6) и, как следствие, изменения приоритетности заместителей при асимметрическом атоме углерода, а не инверсии ориентации субстрата в активном центре.

2.10. Геометрия трех ключевых аминокислот определяет позиционную специфичность 12/15-липоксигеназ (концепция триады).

Для 12/15-LOX концепция триады дает возможность достаточно простого объяснения их реакционной специфичности. Первоначально эта гипотеза была предложена для 12/15-LOX кролика [68] и предполагает, что полиеновые жирные кислоты располагаются в субстрат-связывающем кармане по принципу «хвостом вперед» (рис. 5) и карбоксильной группой снаружи в области Arg403. Основание субстрат-связывающего кармана фермента, содержащего лиганд, ограничено триадой аминокислот Phe353, Ile418 и Ile593, при этом геометрия их боковых цепей определяет положение молекулы жирной кислоты в активном центре. В случае, когда аминокислотные остатки в этих

положениях имеют небольшие по объему боковые цепи, жирная кислота способна проникать глубже в субстрат-связывающий карман, при этом отщепление водорода в положении C10 является предпочтительным (12-липоксигеназа). Напротив, если боковые цепи аминокислотных остатков триады достаточно объемны, водород отщепляется преимущественно в положении C13 (15-липоксигеназное окисление) (рис. 6).

Исследования в области направленного мутагенеза подтверждают правомерность применения гипотезы триад к 12/15-LOX человека [90, 91], 12/15-LOX кролика [90, 69], 12/15-LOX обезьяны [92], 12/15-LOX орангутанга [92], 12/15-LOX мыши [93], 12/15-LOX крысы [94] и 12/15-LOX свиньи [95]. Вклад в позиционную специфичность каждой из компонент триады непостоянен и изменяется в зависимости от типа фермента. Для человека и орангутанга Phe353 и Ile418 (нумерация 12/15-LOX кролика) принадлежат к группе детерминант первого порядка, так как они оказывают наибольшее влияние на процессы позиционирования субстрата в активном центре. Их замена на аминокислотные остатки с менее объемными боковыми группами превращает 15-LOX исключительно в 12-липоксигеназу. Для 12/15-LOX мыши отдельные мутации компонентов триады вызывают, напротив, лишь незначительные изменения позиционной специфичности, при этом одновременное введение нескольких мутаций вызывает наибольший эффект [92]. Исследования 5-LOX человека показали, что одновременное введение нескольких мутаций по положению компонентов триады увеличивало долю 15S-окисления. Так, для комплексного мутанта F359W+A424I+N425M+A603I в качестве доминирующего продукта окисления была идентифицирована 15(S)-HpETE [96]. Хотя природа изменений, происходящих в геометрии активного центра, неизвестна, полученные данные свидетельствуют о том, что 5-LOX может быть превращена в 15-липоксигенирующий фермент при уменьшении объема субстрат-связывающего кармана [96].

Данные исследований в области мутагенеза компонентов триад 12R-LOX мыши [85] и 15-LOX2 человека [92], напротив, не поддерживают эту концепцию, показывая тем самым, что она не отражает свойства LOX эпидермального типа. Компьютерная модель комплекса LOX1 сои с линолевой кислотой [88] предполагает, что метильный конец жирной кислоты проникает вглубь субстрат-связывающего кармана, вступая в контакт с Phe557, который соответствует второй компоненте триады (Met419) фермента кролика и пред-

ставлен в 13-липоксигеназах растительного происхождения объемным остатком Phe. Напротив, в 9-LOX его место занимает меньший по размерам остаток Val. Исследования в области направленного мутагенеза на примере 13S-LOX огурца подтверждают роль вышеуказанного аминокислотного остатка в позиционной специфичности LOX [78, 97].

Основываясь на квантово-механических расчетах электронной структуры и моделировании молекулярной динамики, была создана улучшенная модель комплекса 12/15-LOX с ПНЖК [98, 99]. Результаты расчетов показали наличие свободного пространства в активном центре фермента, которое обеспечивает вариабельность конформации молекул жирной кислоты, в особенности по отношению к положению системы двойных связей. Согласно этой модели, арахидоновая кислота расположена в активном центре таким образом, что рго-S-атом водорода при C10 локализован ближе к акцептору протона фермента ($\text{Fe}^{3+}\text{-OH}$), чем рго-S-атом водорода при C13. Хотя в процессе окисления арахидоновой кислоты отщепление рго-S-водорода от C13 является предпочтительным, авторы работы предполагают, что это происходит вследствие энергетических и стерических затруднений в положении C10. На основе расчетов квантовой и молекулярной механики, а также с помощью методов молекулярной динамики для 12/15-LOX кролика было показано, что присоединение кислорода в положении [+2] (при C13-атоме углерода линолевой кислоты) имеет более низкий энергетический барьер, чем в положении [-2] (при C7) благодаря стерическим затруднениям, создаваемым остатками Leu597 и Glu548.

2.11. Реакционная специфичность 15-LOX2 человека и ее ортолога (8S-LOX мыши) не может быть объяснена концепцией триады. Несмотря на тот факт, что 15-LOX2 человека и 8S-LOX мыши обладают различной позиционной специфичностью, они являются ферментами-ортологами с высокой степенью идентичности аминокислотной последовательности (78%). Два аминокислотных остатка, Asp602 и Val603 в 15-LOX2 человека (Tyr603 и His604 в 8S-LOX мыши) были идентифицированы как основные детерминанты, определяющие позиционную специфичность этих ферментов [100]. Напротив, мутации аминокислот, входящих в триаду, оказывают незначительное влияние на реакционную особенность изоформ LOX эпидермального типа [92]. Различия между 15-LOX2 человека и 8S-LOX мыши можно объяснить, если предположить противоположную ориентацию субстрата в активном центре [82, 100]. 15-LOX2 человека связывает арахидоновую кислоту по принципу

«хвостом вперед», при этом водород отщепляется от C13-атома углерода, что в условиях [+2]-радикальной перегруппировки приводит к введению кислорода в положение C15 (рис. 6). Напротив, 8S-LOX мыши связывает арахидоновую кислоту «головой вперед», при этом отщепление водорода происходит при C10-атоме и сопровождается [-2]-радикальной перегруппировкой с присоединением кислорода в положении C8. Остаток His604, который расположен в области основания субстрат-связывающего кармана, обеспечивает взаимодействие с карбоксильной группой жирной кислоты и необходим для обратной ориентации субстрата [100, 104].

2.12. Реакционная специфичность изоформ LOX зависит от экспериментальных условий. Изменение pH буфера, выбранного для проведения ферментативной реакции, оказывает сильное влияние на позиционную специфичность LOX растений [82, 101, 102]. Несмотря на то, что колебания величины pH часто происходят *in vivo*, об их влиянии на специфичность LOX животных на физиологическом уровне известно не так много. Исследование зависимости профиля продуктов окисления ПНЖК рядом LOX позвоночных от значения pH показало его относительную стабильность в диапазоне pH, близком к физиологическому [83]. Структурные изменения в результате точечного мутагенеза, а также изменения концентрации субстрата, наоборот, могут вызывать pH-зависимость специфичности ферментативной реакции некоторых изоформ LOX. Так, для мутанта Val603His 15-LOX2 человека 8S-липоксигенирование является доминирующим (65%) при $\text{pH} < 7$, тогда как 15(S)-HpETE образуется, главным образом, при $\text{pH} \geq 8$. Аналогичным образом, структура продуктов 8S-LOX мыши дикого типа не изменяется в близком физиологическом диапазоне значений pH, тогда как замена His604 на Phe вызывает pH-зависимое изменение позиционной специфичности. Эти вместе взятые данные свидетельствуют о том, что специфичность LOX определяется условиями среды протекания ферментативной реакции, однако с биологической точки зрения роль этого явления остается неизученной.

2.13. Аллостерический характер LOX. Относительно недавно возможность аллостерической регуляции ферментативной активности в присутствии АТФ и ионов Ca^{2+} была показана для 5-LOX человека [103]. Исследования в области кинетики окисления синтетических сульфатов жирных кислот 12/15-LOX человека также показывают возможность аллостерической регуляции активности этой группы ферментов [104], при которой активатор не

является лигандом активного центра фермента. Присутствие эндогенных ферментативных продуктов липоксигеназного окисления линолевой (ЛК) и арахидоновой кислот (АК), 12-HpETE и/или 13-HpODE, также влияют на каталитическую эффективность процесса окисления АК (k_{cat}/K_M) в случае как 15-LOX1, так и 15-LOX2 человека, увеличивая не только каталитическую эффективность окисления арахидоновой кислоты по сравнению с линолевой кислотой [$(k_{\text{cat}}/K_M) \text{ АК}/(k_{\text{cat}}/K_M) \text{ ЛК}$], но и сродство к кислороду 15-LOX1 при окислении арахидоновой кислоты [105, 106]. Напротив, в случае окисления линолевой кислоты сродство фермента к кислороду понижается [105]. Таким образом, в клеточной системе, где присутствуют обе жирные кислоты, присутствие аллостерических эффекторов может изменять субстратную специфичность фермента в сторону окисления арахидоновой кислоты. Интересно отметить, что присутствие как 15-HEETE, так и 13-HODE не влияет на каталитическую активность LOX1 *сои* [107]. Присутствие ингибиторов окисления ПНЖК, таких как сульфаты олеиновой и пальмитиновой кислот, не только понижает каталитическую активность LOX1, но и изменяет специфичность фермента по отношению к арахидоновой кислоте. Эти данные показывают, что как 15-LOX1, так и LOX1 *сои* подвергаются аллостерическому контролю, однако молекулярный механизм этого процесса до настоящего времени недостаточно изучен. Также остается неизвестным нахождение центра связывания с аллостерическим регулятором и природа структурных изменений в молекуле фермента, происходящих в присутствии лиганда.

2.14. Структура LOX в растворе. Данные исследований структур 12/15-LOX кролика [67] и LOX1 *сои* [65] методом малоуглового рассеивания рентгеновских лучей (SAXS) свидетельствуют о том, что оба этих фермента в условиях низкой концентрации белка находятся в растворе, главным образом, в виде гидратированных мономеров (< 1 мг/мл) с присутствием незначительной доли димерной фракции. Эти данные подтверждаются результатами электрофореза в неденатурирующих условиях, гель-фильтрации и масс-спектрометрии. При более высоких концентрациях белка, которые выходят далеко за рамки физиологических условий, для фермента кролика наблюдается необратимая агрегация. В присутствии лиганда активного центра (активатора) – 13(S)-HPODE – равновесие мономер–димер сдвигается в сторону димера [108], что, по-видимому, лежит в основе аллостерической регуляции 12/15-LOX кролика.

Структура низкого разрешения, полученная для 12-LOX тромбоцитов человека методом

SAXS, показывает, что этот фермент может присутствовать в водном растворе в виде димера и обладает тенденцией к агрегации в крупные олигомеры [109]. Детальное исследование механизмов олигомеризации свидетельствует о том, что этот процесс происходит за счет образования межмолекулярных дисульфидных связей, неустойчивых в восстанавливающем окружении. Напротив, димеры 12-LOX тромбоцитов человека стабильны в восстанавливающей среде, что исключает потенциальное участие дисульфидных связей в процессе олигомеризации [109]. Масс-спектрометрический анализ фермента в водном растворе позволяет обнаружить белок с молекулярной массой в 77 кДа, что характерно для мономерной фракции фермента (рис. 7). Подобное противоречие между данными SAXS и масс-спектрометрии свидетельствуют в пользу образования нековалентных димерных комплексов, неустойчивых в условиях анализа. 5-LOX человека, напротив, может образовывать димеры и/или более крупные олигомеры посредством образования межмолекулярных дисульфидных мостиков с участием остатков Cys159, Cys300, Cys416 и Cys418. При этом сайты связывания с АТФ находятся в непосредственной близости от поверхности междоменного контакта [110].

3. Эволюция LOX

3.1. Гены, кодирующие последовательность липоксигеназ, обнаружены в эукариотах и бактериях, но не найдены в археях. LOX обнаружены в растениях [11, 111], животных [1, 92], включая ряд морских организмов [112, 113]. Недавно изоформы LOX были также обнаружены в различных прокариотах [114–116]. Для получения более подробной информации об эволюции LOX был проведен поиск специфичных для LOX последовательностей ДНК с использованием баз данных GenBank, Refseq, Uniprot, Ensembl на предмет наличия гомологии. Семейство LOX является структурно гетерогенной группой в силу того, что последовательности как ДНК, так и белка известных на сегодняшний день изоформ LOX не содержат отличительных признаков, характерных для всех LOX одновременно. В качестве ключевого элемента поиска были использованы фрагменты ДНК, кодирующие непосредственные лиганды железа и их ближайшее окружение. Результаты проведенного поиска сгруппированы по доменам клеточных форм жизни (рис. 8). Последо-

вательности LOX были найдены как у эукариотов, так и у прокариотов. В археях, напротив, липоксигеназы не были обнаружены, что неудивительно, принимая во внимание исключительную среду их обитания. Для большинства архей субстрат LOX – молекулярный кислород – является токсичным.

В процессе эволюционного развития LOX появились у ряда прокариотов (цианобактерии и протеобактерии), в простейших одноклеточных организмах (красные и зеленые морские водоросли), амёбе (*Dictyostelium discoideum*), грибах, растениях (мхах и цветущих растениях) и животных (рис. 8). У животных последовательности LOX встречаются во множестве видов, начиная с пластинчатых *Trichoplax adhaerens* до приматов, включая кораллы, клеща, желудевого червя, рыб, лягушек, летучую мышь, ежа, мышь, дельфина, слона, обезьяну и человека.

Многие виды, содержащие LOX, служат в качестве «модельных организмов», характеризующих определенные стадии развития эукариотов. *Volvox carteri* является одним из древних многоклеточных организмов, который существует до настоящего времени; *Trichoplax adhaerens* представляет собой одного из самых простых эуметазоев (лат. *Eumetazoa*), родственных кишечнополостным (лат. *Cnidaria*) [117]. Другими «модельными организмами», содержащими последовательности LOX, являются амёба *Dictyostelium discoideum* (образцовая модель исследования дифференцировки клеток, хемотаксиса и апоптоза), асцидия *Ciona intestinalis* (считается ближайшим к человеку беспозвоночным и содержит около 80% генов человека), ланцетник *Branchiostoma floridae* (наиболее тесно связан с первыми позвоночными), а также рыба фугу *Tetraodon nigro-viridis* (имеет самый малый из известных геном позвоночных, 340 миллионов пар оснований). *Danio rerio*, часто используемый в исследованиях развития позвоночных и изучении функции генов, содержит несколько последовательностей LOX, некоторые из которых классифицированы как 12- и 5-LOX. В геноме других модельных организмов, таких как *Sacharomyces cerevisiae*, *Caenorhabditis elegans* и *Drosophila melanogaster* последовательности LOX не было обнаружено.

3.2. Существует ли общий прототип LOX? За исключением цианобактерии *Acarzochloris marina*, у которой было обнаружено 5 различных последовательностей, кодирующих LOX, одноклеточные организмы

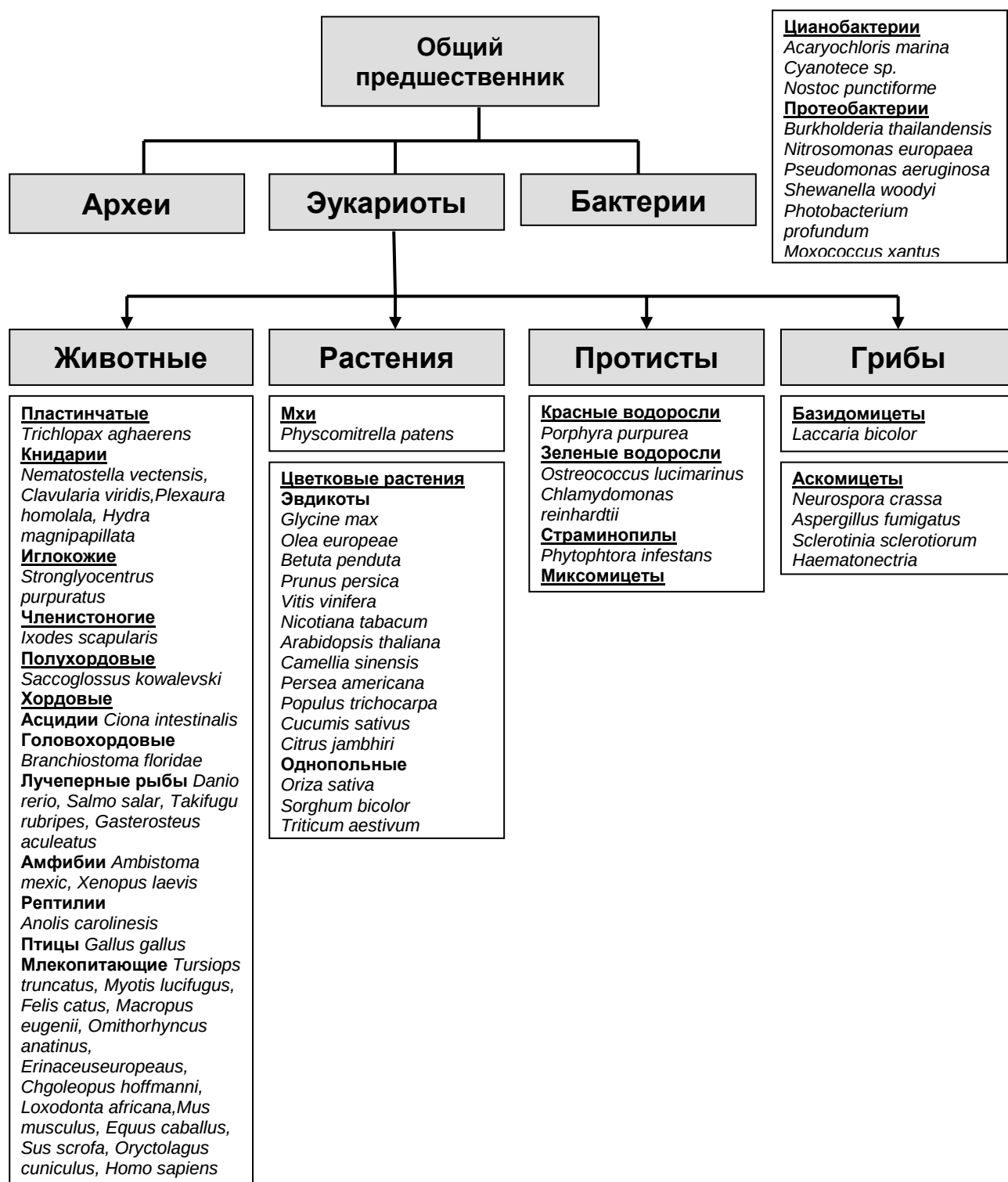


Рис. 8. Наличие липоксигеназной последовательности в ДНК живых организмов.

содержат, главным образом, одну или две LOX. Напротив, у мыши найдено 7 функциональных генов LOX, при этом наличие сплайсинговых вариантов увеличивает общее число экспрессируемых LOX. *Arabidopsis thaliana*, который используется как «модельный организм» высших растений, содержит 6 генов LOX [118]. У некоторых растений найдено более чем 15 различных последовательностей ДНК, кодирующих LOX. Сравнение последовательностей

ДНК данных видов предполагает, что некоторые из них могли возникнуть в процессе эволюции вследствие дупликации генов [119, 120]. Вопрос о существовании древнего предшественника LOX и то, какая из обнаруженных на сегодняшний день изоформ является наиболее тесно связанной с этой гипотетической формой, остается не выясненным.

Присутствие LOX в бактериях породило различного рода дискуссии о возможности

горизонтального переноса генов [114]. Хотя многие из одноклеточных организмов являются патогенами или симбионтами и, таким образом, входят в тесный контакт с растениями и животными, количество и гетерогенность изоформ LOX в низших организмах свидетельствует о том, что горизонтальный перенос генов, возможно, является не единственным объяснением присутствия LOX у прокариотов. Наиболее вероятно, что как у прокариотов, так и эукариотов LOX эволюционировали исходя из общего древнего предшественника.

Цианобактерии являются одной из самых древних форм жизни на Земле. Они, как полагают, ответственны за преобразование древней атмосферы Земли в окислительную среду благодаря их способности осуществлять фотосинтез и высвобождать молекулярный кислород. LOX встречается в цианобактериях разного порядка [47, 48, 115, 122–124], что указывает на ранние стадии образования этих ферментов в процессе эволюции. Таким образом, вполне возможно, что экспрессия первых генов LOX наблюдалась у цианобактерий. Согласно эндосимбиотической теории, цианобактерии происходят от хлоропластов [125, 126]. В условиях переноса пластидных генов в ядерный геном [127–131] LOX могли зародиться в растениях, так как изоформы LOX из современных растений локализованы в пластидной последовательности митохондриального генома. Недавно были найдены LOX и в других пластидах, включая хромопласты зрелых томатов [132].

Еще одним аспектом более поздней эволюции LOX является предположение о том, что только 12/15-LOX гоминидов (человек, шимпанзе, орангутанг или горилла) является разновидностью «истинной 15-LOX». Хотя позиционная специфичность LOX шимпанзе и гориллы не исследована экспериментально, сравнительный анализ последовательности белка в области компонент триады предполагает окисление арахидоновой кислоты по 15-му положению. Напротив, у других млекопитающих, таких как *Macaca mulatta*, свинья, мышь и крыса наблюдается экспрессия группы изоформ 12/15-LOX [92, 133–136], для которых окисление субстрата по 12-му положению является предпочтительным. Единственным исключением из этого правила является кролик, у которого обнаружены гены, кодирующие как 12-, так и 15-LOX [137]. Имеет ли этот сдвиг в сторону 15-липоксигеназного окисления арахидоновой кислоты в процессе эволюции LOX млекопитающих какое-либо функциональное значение, еще предстоит изучить.

3.3. Биологическая роль изоформ LOX.

Биологическая функция LOX млекопитающих была исследована методом нокаута соответ-

ствующих генов. Мыши, у которых удален ген 12/15-LOX [138], ген 5-LOX [139] или ген 12-LOX тромбоцитарного типа [140], являются жизнеспособными и нормально развиваются. Подобное наблюдается и при двойном нокауте генов 12/15-LOX+5-LOX [141]. В растениях LOX вовлечены в многочисленные процессы, включая биосинтез фитогормонов [142], прорастание семян [143], старение листьев [144, 145] и развитие аромата [146, 147]. Однако, остается неясным, почему определенные представители растений экспрессируют различные изоформы LOX.

В низших организмах биологическая роль LOX подробно не изучалась. В кораллах *Plexaura homomalla* этот фермент участвует в процессах биосинтеза простагландинов [147], которые составляют 2-3% от сухого веса организма. К сожалению, биологическая роль производных простагландинов в физиологии кораллов до сих пор не ясна. При поражении цианобактерий ультразвуком наблюдается сдвиг в сторону увеличения образования эндогенных продуктов LOX [121]. В других низших организмах изоформы LOX могут играть важную роль в защитных механизмах клетки, таких как реакции на стресс, процессах дифференцировки и созревания.

4. Будущее и перспективы развития исследований в области структурной биологии LOX

За последние 20 лет были получены рентгеноструктурные данные для целого ряда LOX животного и растительного происхождения (таблица). Эти данные представляют собой основу для моделирования трехмерных структур менее изученных LOX, подобно тому, как это было сделано для 5-LOX картофеля [149]. Использование данного подхода представляет собой большую опасность, так как моделирование, основанное лишь на сходстве аминокислотной последовательности белка, может привести к получению ложных выводов о конструктивных деталях и функциональных особенностях в условиях отсутствия функциональных данных.

Отличительной чертой в области исследований структурной биологии последних обнаруженных LOX явился повторный анализ рентгеновских координат, полученных в 1997 году для комплекса 12/15-LOX кролика с ингибитором [39]. Его результаты отчетливо демонстрируют, что LOX являются динамическими структурами, которые подвергаются конформационным изменениям в процессе взаимодействия с лигандом. Подобные структурные пертурбации довольно внушительны, так как происходят не только в области субстрат-связывающего кармана, но и на поверхности белка. Так, в

релаксированной структуре компоненты триады не являются частью субстрат-связывающего кармана из-за помех со стороны остатка Leu597. Напротив, в закрытой структуре, содержащей лиганд, Leu597 смещен так, что открывает дно кармана для проникновения жирной кислоты в активный центр таким образом, что ее «хвост» может вступать в контакт с компонентами триады [68, 69]. Подобный динамичный характер фермента кролика подтверждается данными малоуглового рассеивания рентгеновских лучей и динамической флуоресценции, однако остается неясным, проявляют ли другие изоформы LOX подобную степень структурной гибкости. Для решения этих вопросов необходимо изучение динамики структурных изменений других изоформ LOX.

Другим открытым вопросом структурной биологии LOX является биологическая роль N-терминального β -складчатого домена. Мута-

генез и ограниченный протеолиз показали, что этот домен участвует в мембранном связывании и регулировании ферментативной активности. Хотя каталитический домен LOX является структурно устойчивой единицей в составе молекулы белка, не исключено, что усечение N-терминального домена приводит к изменениям в каталитическом домене [150, 151].

Биологическая роль изоформ LOX в высших растениях и животных являлась темой многочисленных дискуссий в течение последних десятилетий. Использование нокаута гена LOX значительно продвинуло исследования в этом направлении. Несмотря на этот прогресс, остается множество нерешенных вопросов, связанных с биологической ролью ряда изоформ LOX. Фактически, за исключением редких случаев, не ясно, реализуется ли генетическая информация, обнаруженная на уровне последовательности ДНК, в виде функционального фермента.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Brash A.R. Lipoxygenases: Occurrence, functions, catalysis, and acquisition of substrate // *J. Biol. Chem.* 1999. V. 274. P. 23679–23682.
2. Kuhn H., Saam J., Eibach S., Holzhutter H.G., Ivanov I., Walther M. Structural biology of mammalian lipoxygenases: Enzymatic consequences of targeted alterations of the protein structure // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005. V. 338. P. 93–101.
3. Schneider C., Pratt D.A., Porter N.A., Brash A.R. Control of oxygenation in lipoxygenase and cyclooxygenase catalysis // *Chem. Biol.* 2007. V. 14. P. 473–488.
4. Glickman M.H., Klinman J.P. Nature of rate-limiting steps in the soybean lipoxygenase-1 reaction // *Biochemistry.* 1995. V. 34. P. 14077–14092.
5. Rickert K.W., Klinman J.P. Nature of hydrogen transfer in soybean lipoxygenase 1: Separation of primary and secondary isotope effects // *Biochemistry.* 1999. V. 38. P. 12218–12228.
6. Lehnert N., Solomon E.I. Density-functional investigation on the mechanism of H-atom abstraction by lipoxygenase // *J. Biol. Inorg. Chem.* 2003. V. 8. P. 294–305.
7. Hatcher E., Soudackov A.V., Hammes-Schiffer S. Proton-coupled electron transfer in soybean lipoxygenase // *J. Am. Chem. Soc.* 2004. V. 126. P. 5763–5775.
8. Upston J.M., Neuzil J., Witting P.K., Alleva R., Stocker R. Oxidation of free fatty acids in low density lipoprotein by 15-lipoxygenase stimulates nonenzymic, alpha-tocopherol-mediated peroxidation of cholesteryl esters // *J. Biol. Chem.* 1997. V. 272. P. 30067–30074.
9. Takahashi Y., Glasgow W.C., Suzuki H., Taketani Y., Yamamoto S., Anton M., Kuhn H., Brash A.R. Investigation of the oxygenation of phospholipids by the porcine leukocyte and human platelet arachidonate 12-lipoxygenases // *Eur. J. Biochem.* 1993. V. 218. P. 165–171.
10. Schewe T., Halangk W., Hiebsch C., Rapoport S.M. A lipoxygenase in rabbit reticulocytes which attacks phospholipids and intact mitochondria // *FEBS Lett.* 1975. V. 60. P. 149–152.
11. Andreou A., Feussner I. Lipoxygenases – Structure and reaction mechanism // *Phytochemistry.* 2009. V. 70. P. 1504–1510.
12. Bhattacharya S., Mathew G., Jayne D.G., Pelengaris S., Khan M. 15-Lipoxygenase-1 in colorectal cancer: a review // *Tumour Biol.* 2009. V. 30. P. 185–199.
13. Pidgeon G.P., Lysaght J., Krishnamoorthy S., Reynolds J.V., O'Byrne K., Nie D., Honn K.V. Lipoxygenase metabolism: Roles in tumor progression and survival // *Cancer Metastasis Rev.* 2007. V. 26. P. 503–524.
14. Chawengsub Y., Gauthier K.M., Campbell W.B. Role of arachidonic acid lipoxygenase metabolites in the regulation of vascular tone // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2009. V. 297. P. 495–507.
15. Mochizuki N., Kwon Y.G. 15-Lipoxygenase-1 in the vasculature: Expanding roles in angiogenesis // *Circ. Res.* 2008. V. 102. P. 143–145.
16. Duroudier N.P., Tulah A.S., Sayers I. Leukotriene pathway genetics and pharmacogenetics in allergy // *Allergy.* 2009. V. 64. P. 823–839.
17. Hersberger M. Potential role of the lipoxygenase derived lipid mediators in atherosclerosis: Leukotrienes, lipoxins and resolvins. // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2010. V. 12. P. 1063–1073.

18. Meyer M.P., Tomchick D.R., Klinman J.P. Enzyme structure and dynamics affect hydrogen tunneling: The impact of a remote side chain (I553) in soybean lipoxygenase-1 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2008. V. 105. P. 1146–1151.
19. Tomchick D.R., Phan P., Cymborowski M., Minor W., Holman T.R. Structural and functional characterization of second-coordination sphere mutants of soybean lipoxygenase-1 // *Biochemistry*. 2001. V. 40. P. 7509–7517.
20. Minor W., Solomon E.I., Holman T.R. Kinetic, spectroscopic, and structural investigations of the soybean lipoxygenase-1 first-coordination sphere mutant, Asn694Gly // *Biochemistry*. 2006. V. 45. P. 10233–10242.
21. Boyington J.C., Gaffney B.J., Amzel L.M. Structure of soybean lipoxygenase-I // *Biochem. Soc. Trans.* 1993. V. 21. P. 744–748.
22. Minor W., Steczko J., Stec B., Otwinowski Z., Bolin J.T., Walter R., Axelrod B. Crystal structure of soybean lipoxygenase L-1 at 1.4 Å resolution // *Biochemistry*. 1996. V. 35. P. 10687–10701.
23. Skrzypczak-Jankun E., Amzel L.M., Kroa B.A., Funk Jr. M.O. Structure of soybean lipoxygenase L3 and a comparison with its L1 isoenzyme // *Proteins*. 1997. V. 29. P. 15–31.
24. Skrzypczak-Jankun E., Borbulevych O.Y., Zavodszky M.I., Baranski M.R., Padmanabhan K., Petricek V., Jankun J. Effect of crystal freezing and small-molecule binding on internal cavity size in a large protein: X-ray and docking studies of lipoxygenase at ambient and low temperature at 2.0 Å resolution // *Acta Crystallogr. Sect. D. Biol. Crystallogr.* 2006. V. 62. P. 766–775.
25. Youn B., Sellhorn G.E., Mirchel R.J., Gaffney B.J., Grimes H.D., Kang C. Crystal structures of vegetative soybean lipoxygenase VLX-B and VLX-D, and comparisons with seed isoforms LOX-1 and LOX-3 // *Proteins*. 2006. V. 65. P. 1008–1020.
26. Skrzypczak-Jankun E., Zhou K., McCabe N.P., Selman S.H., Jankun J. Structure of curcumin in complex with lipoxygenase and its significance in cancer // *Int. J. Mol. Med.* 2003. V. 12. P. 17–24.
27. Skrzypczak-Jankun E., Bross R.A., Carroll R.T., Dunham W.R., Funk Jr. M.O. Three dimensional structure of a purple lipoxygenase // *J. Am. Chem. Soc.* 2001. V. 123. P. 10814–10820.
28. Borbulevych O.Y., Jankun J., Selman S.H., Skrzypczak-Jankun E. Lipoxygenase interactions with natural flavonoid, quercetin, reveal a complex with protocatechuic acid in its X-ray structure at 2.1 Å resolution // *Proteins*. 2004. V. 54. P. 13–19.
29. Skrzypczak-Jankun E., Zhou K., Jankun J. Inhibition of lipoxygenase by (–)-epigallocatechin gallate: X-ray analysis at 2.1 Å reveals degradation of EGCG and shows soybean LOX-3 complex with EGC instead // *Int. J. Mol. Med.* 2003. V. 12. P. 415–420.
30. Skrzypczak-Jankun E., Borbulevych O.Y., Jankun J. Soybean lipoxygenase-3 in complex with 4-nitrocatechol // *Acta Crystallogr. Sect. D Biol. Crystallogr.* 2004. V. 60. P. 613–615.
31. Pham C., Jankun J., Skrzypczak-Jankun E., Flowers 2nd R.A., Funk Jr. M.O. Structural and thermochemical characterization of lipoxygenase catechol complexes // *Biochemistry*. 1998. V. 37. P. 17952–17957.
32. Gillmor S.A., Villasenor A., Fletterick R., Sigal E., Browner M.F. The structure of mammalian 15-lipoxygenase reveals similarity to the lipases and the determinants of substrate specificity // *Nat. Struct. Biol.* 1997. V. 4. P. 1003–1009.
33. Choi J., Chon J.K., Kim S., Shin W. Conformational flexibility in mammalian 15S-lipoxygenase: Reinterpretation of the crystallographic data // *Proteins*. 2008. V. 70. P. 1023–1032.
34. Kobe M.J., Neau D.B., Mitchell C.E., Bartlett S.G., Newcomer M.E. The structure of human 15-lipoxygenase-2 with a substrate mimic // *J. Biol. Chem.* 2014. [Epub ahead of print].
35. Oldham M.L., Brash A.R., Newcomer M.E. Insights from the X-ray crystal structure of coral 8R-lipoxygenase: Calcium activation via a C2-like domain and a structural basis of product chirality // *J. Biol. Chem.* 2005. V. 280. P. 39545–39552.
36. Neau D.B., Gilbert N.C., Bartlett S.G., Boeglin W., Brash A.R., Newcomer M.E. The 1.85 Å structure of an 8R-lipoxygenase suggests a general model for lipoxygenase product specificity // *Biochemistry*. 2009. V. 48. P. 7906–7915.
37. Gilbert N.C., Niebuhr M., Tsuruta H., Bordelon T., Ridderbusch O., Dassey A., Brash A.R., Bartlett S.G., Newcomer M.E. A covalent linker allows for membrane targeting of an oxylipin biosynthetic complex // *Biochemistry*. 2008. V. 47. P. 10665–10676.
38. Tresaugues L., Moshe M., Arrowsmith C.H. [et al.] Crystal structure of the lipoxygenase domain of human arachidonate 12-lipoxygenase, 12s-type /PDB Deposition Date: 2008/5/12 (unpublished data).
39. Gilbert N.C., Bartlett S.G., Waight M.T., Neau D.B., Boeglin W.E., Brash A.R., Newcomer M.E. The structure of human 5-lipoxygenase // *Science*. 2011. V. 331. P. 217–219.
40. Eek P., Järving R., Järving I., Gilbert N.C., Newcomer M.E., Samel N. Structure of a calcium-dependent 11R-lipoxygenase suggests a mechanism for Ca²⁺ regulation // *J. Biol. Chem.* 2012. V. 287. P. 22377–22386.
41. Xu S., Mueser T.C., Marnett L.J., Funk Jr. M.O. Crystal structure of 12-lipoxygenase catalytic-

- domain-inhibitor complex identifies a substrate-binding channel for catalysis // *Structure*. 2012. V. 20. P. 1490–1497.
42. Koljak R., Boutaud O., Shieh B.H., Samel N., Brash A.R. Identification of a naturally occurring peroxidase-lipoxygenase fusion protein // *Science*. 1997. V. 277. P. 1994–1996.
 43. Boutaud O., Brash A.R. Purification and catalytic activities of the two domains of the allene oxide synthase-lipoxygenase fusion protein of the coral *Plexaura homomalla* // *J. Biol. Chem.* 1999. V. 274. P. 33764–33770.
 44. Abraham B.D., Sono M., Boutaud O., Shriner A., Dawson J.H., Brash A.R., Gaffney B.J. Characterization of the coral allene oxide synthase active site with UV-visible absorption, magnetic circular dichroism, and electron paramagnetic resonance spectroscopy: Evidence for tyrosinate ligation to the ferric enzyme heme iron // *Biochemistry*. 2001. V. 40. P. 2251–2259.
 45. Oldham M.L., Brash A.R., Newcomer M.E. The structure of coral allene oxide synthase reveals a catalase adapted for metabolism of a fatty acid hydroperoxide // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2005. V. 102. P. 297–302.
 46. Lohelaid H., Jarving R., Valmsen K., Varvas K., Kreen M., Jarving I., Samel N. Identification of a functional allene oxide synthase-lipoxygenase fusion protein in the soft coral *Gersemia fruticosa* suggests the generality of this pathway in octocorals // *Biochim. Biophys. Acta*. 2008. V. 1780. P. 315–321.
 47. Zheng Y., Boeglin W.E., Schneider C., Brash A.R. A 49 KD mini-lipoxygenase from *Anabaena* sp. PCC 7120 retains catalytically complete functionality // *J. Biol. Chem.* 2008. V. 283. P. 5138–5147.
 48. Schneider C., Niisuke K., Boeglin W.E., Voehler M., Stec D.F., Porter N.A., Brash A.R. Enzymatic synthesis of a bicyclobutane fatty acid by a hemoprotein-lipoxygenase fusion protein from the cyanobacterium *Anabaena* PCC 7120 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2007. V. 104. P. 18941–18945.
 49. Gao B., Boeglin W.E., Zheng Y., Schneider C., Brash A.R. Evidence for an ionic intermediate in the transformation of fatty acid hydroperoxide by a catalase-related allene oxide synthase from the cyanobacterium *Acaryochloris marina* // *J. Biol. Chem.* 2009. V. 284. P. 22087–22098.
 50. Chahinian H., Sias B., Carriere F. The C-terminal domain of pancreatic lipase: Functional and structural analogies with C2 domains // *Curr. Protein Pept. Sci.* 2000. V. 1. P. 91–103.
 51. Maccarrone M., Salucci M.L. Tryptic digestion of soybean lipoxygenase-1 generates a 60 kDa fragment with improved activity and membrane binding ability // *Biochemistry*. 2001. V. 40. P. 6819–6827.
 52. Dainese E., Angelucci C.B., Sabatucci A., De Filippis V., Mei G., Maccarrone M. A novel role for iron in modulating the activity and membrane-binding ability of a trimmed soybean lipoxygenase-1 // *FASEB J.* 2010. V. 24. P. 1725–1736.
 53. Walther M., Anton M., Wiedmann M., Fletterick R., Kuhn H. The N-terminal domain of the reticulocyte-type 15-lipoxygenase is not essential for enzymatic activity but contains determinants for membrane binding // *J. Biol. Chem.* 2002. V. 277. P. 27360–27366.
 54. Romanov S., Wiesner R., Myagkova G., Kuhn H., Ivanov I. Affinity labeling of the rabbit 12/15-lipoxygenase using azido derivatives of arachidonic acid // *Biochemistry*. 2006. V. 45. P. 3554–3562.
 55. Winkler F.K., D'Arcy A., Hunziker W. Structure of human pancreatic lipase // *Nature*. 1990. V. 343. P. 771–774.
 56. May C., Hohne M., Gnau P., Schwennesen K., Kindl H. The N-terminal β -barrel structure of lipid body lipoxygenase mediates its binding to liposomes and lipid bodies // *Eur. J. Biochem.* 2000. V. 267. P. 1100–1109.
 57. Tatulian S.A., Steczko J., Minor W. Uncovering a calcium-regulated membrane-binding mechanism for soybean lipoxygenase-1 // *Biochemistry*. 1998. V. 37. P. 15481–15490.
 58. Kulkarni S., Das S., Funk C.D., Murray D., Cho W. Molecular basis of the specific subcellular localization of the C2-like domain of 5-lipoxygenase // *J. Biol. Chem.* 2002. V. 277. P. 13167–13174.
 59. Walther M., Wiesner R., Kuhn H. Investigations into calcium-dependent membrane association of 15-lipoxygenase-1. Mechanistic roles of surface-exposed hydrophobic amino acids and calcium // *J. Biol. Chem.* 2004. V. 279. P. 3717–3725.
 60. Hammarberg T., Provost P., Persson B., Radmark O. The N-terminal domain of 5-lipoxygenase binds calcium and mediates calcium stimulation of enzyme activity // *J. Biol. Chem.* 2000. V. 275. P. 38787–38793.
 61. Chen X.S., Funk C.D. The N-terminal “ β -barrel” domain of 5-lipoxygenase is essential for nuclear membrane translocation // *J. Biol. Chem.* 2001. V. 276. P. 811–818.
 62. Brinckmann R., Schnurr K., Heydeck D., Rosenbach T., Kolde G., Kuhn H. Membrane translocation of 15-lipoxygenase in hematopoietic cells is calcium-dependent and activates the oxygenase activity of the enzyme // *Blood*. 1998. V. 91. P. 64–74.
 63. Schenk G., Neidig M.L., Zhou J., Holman T.R., Solomon E.I. Spectroscopic characterization of soybean lipoxygenase-1 mutants: The role of second coordination sphere residues in the regulation of enzyme activity // *Biochemistry*. 2003. V. 42. P. 7294–7302.
 64. Kuban R.J., Wiesner R., Rathman J., Veldink G., Nolting H., Sole V.A., Kuhn H. The iron ligand sphere geometry of mammalian 15-lipoxygenases // *Biochem. J.* 1998. V. 332 (Pt 1). P. 237–242.

65. Dainese E., Sabatucci A., van Zadelhoff G., Angelucci C.B., Vachette P., Veldink G.A., Agrò A.F., Maccarrone M. Structural stability of soybean lipoxygenase-1 in solution as probed by small angle X-ray scattering // *J. Mol. Biol.* 2005. V. 349. P. 143–152.
66. Mei G., Di Venere A., Nicolai E., Angelucci C.B., Ivanov I., Sabatucci A., Dainese E., Kuhn H., Maccarrone M. Structural properties of plant and mammalian lipoxygenases. Temperature-dependent conformational alterations and membrane binding ability // *Biochemistry.* 2008. V. 47. P. 9234–9242.
67. Hammel M., Walther M., Prassl R., Kuhn H. Structural flexibility of the N-terminal beta-barrel domain of 15-lipoxygenase-1 probed by small angle X-ray scattering. Functional consequences for activity regulation and membrane binding // *J. Mol. Biol.* 2004. V. 343. P. 917–929.
68. Borngraber S., Browner M., Gillmor S., Gerth C., Anton M., Fletterick R., Kuhn H. Shape and specificity in mammalian 15-lipoxygenase active site. The functional interplay of sequence determinants for the reaction specificity // *J. Biol. Chem.* 1999. V. 274. P. 37345–37350.
69. Borngraber S., Kuban R.J., Anton M., Kuhn H. Phenylalanine 353 is a primary determinant for the positional specificity of mammalian 15-lipoxygenases // *J. Mol. Biol.* 1996. V. 264. P. 1145–1153.
70. Knapp M.J., Klinman J.P. Kinetic studies of oxygen reactivity in soybean lipoxygenase-1 // *Biochemistry.* 2003. V. 42. P. 11466–11475.
71. Chu K., Vojtechovsky J., McMahon B.H., Sweet R.M., Berendzen J., Schlichting I. Structure of a ligand-binding intermediate in wild-type carbonmonoxy myoglobin // *Nature.* 2000. V. 403. P. 921–923.
72. Ostermann A., Waschipky R., Parak F.G., Nienhaus G.U. Ligand binding and conformational motions in myoglobin // *Nature.* 2000. V. 404. P. 205–208.
73. Scott E.E., Gibson Q.H. Ligand migration in sperm whale myoglobin // *Biochemistry.* 1997. V. 36. P. 11909–11917.
74. Knapp M.J., Seebeck F.P., Klinman J.P. Steric control of oxygenation regiochemistry in soybean lipoxygenase-1 // *J. Am. Chem. Soc.* 2001. V. 123. P. 2931–2932.
75. Saam J., Ivanov I., Walther M., Holzhtutter H.G., Kuhn H. Molecular dioxygen enters the active site of 12/15-lipoxygenase via dynamic oxygen access channels // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007. V. 104. P. 13319–13324.
76. Hamberg M., Samuelsson B. On the specificity of the oxygenation of unsaturated fatty acids catalyzed by soybean lipoxidase // *J. Biol. Chem.* 1967. V. 242. P. 5329–5335.
77. Kuhn H., Sprecher H., Brash A.R. On singular or dual positional specificity of lipoxygenases // *J. Biol. Chem.* 1990. V. 265. P. 16300–16305.
78. Kuhn H., Schewe T., Rapoport S.M. The stereochemistry of the reactions of lipoxygenases and their metabolites. Proposed nomenclature of lipoxygenases and related enzymes // *Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol.* 1986. V. 58. P. 273–311.
79. Browner M., Gillmor S.A., Fletterick R. Burying a charge // *Nat. Struct. Biol.* 1998. V. 5. P. 179.
80. Prigge S.T., Gaffney B.J., Amzel L.M. Relation between positional specificity and chirality in mammalian lipoxygenases // *Nat. Struct. Biol.* 1998. V. 5. P. 178–179.
81. Hornung E., Walther M., Kuhn H., Feussner I. Conversion of cucumber linoleate 13-lipoxygenase to a 9-lipoxygenating species by site-directed mutagenesis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1999. V. 96. P. 4192–4197.
82. Gardner H.W. Soybean lipoxygenase-1 enzymically forms both (9S)- and (13S)-hydroperoxides from linoleic acid by a pH-dependent mechanism // *Biochim. Biophys. Acta.* 1989. V. 1001. P. 274–281.
83. Walther M., Roffeis J., Jansen C., Anton M., Ivanov I., Kuhn H. Structural basis for pH-dependent alterations of reaction specificity of vertebrate lipoxygenase isoforms // *Biochim. Biophys. Acta.* 2009. V. 1791. P. 827–835.
84. Walther M., Ivanov I., Myagkova G., Kuhn H. Alterations of lipoxygenase specificity by targeted substrate modification and site-directed mutagenesis // *Chem. Biol.* 2001. V. 8. P. 779–790.
85. Meruvu S., Walther M., Ivanov I., Hammarstrom S., Furstenberger G., Krieg P., Reddanna P., Kuhn H. Sequence determinants for the reaction specificity of murine (12R)-lipoxygenase: Targeted substrate modification and site-directed mutagenesis // *J. Biol. Chem.* 2005. V. 280. P. 36633–36641.
86. Coffa G., Brash A.R. A single active site residue directs oxygenation stereospecificity in lipoxygenases: Stereocontrol is linked to the position of oxygenation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004. V. 101. P. 15579–15584.
87. Coffa G., Schneider C., Brash A.R. A comprehensive model of positional and stereo control in lipoxygenases // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005. V. 338. P. 87–92.
88. Coffa G., Imber A.N., Maguire B.C., Laxmikanthan G., Schneider C., Gaffney B.J., Brash A.R. On the relationships of substrate orientation, hydrogen abstraction, and product stereochemistry in single and double dioxygenations by soybean lipoxygenase-1 and its Ala542Gly mutant // *J. Biol. Chem.* 2005. V. 280. P. 38756–38766.
89. Boeglin W.E., Itoh A., Zheng Y., Coffa G., Howe G.A., Brash A.R. Investigation of substrate binding and product stereochemistry issues in two linoleate 9-lipoxygenases // *Lipids.* 2008. V. 43. P. 979–987.

90. Sloane D.L., Leung R., Barnett J., Craik C.S., Sigal E. Conversion of human 15-lipoxygenase to an efficient 12-lipoxygenase: The side-chain geometry of amino acids 417 and 418 determine positional specificity // *Protein Eng.* 1995. V. 8. P. 275–282.
91. Sloane D.L., Leung R., Craik C.S., Sigal E. A primary determinant for lipoxygenase positional specificity // *Nature*. 1991. V. 354. P. 149–152.
92. Vogel R., Jansen C., Roffeis J., Reddanna P., Forsell P., Claesson H.E., Kuhn H., Walther M. Applicability of the triad concept for the positional specificity of mammalian lipoxygenases // *J. Biol. Chem.* 2010. V. 285. P. 5369–5376.
93. Burger F., Krieg P., Marks F., Furstenberger G. Enzymic characterization of epidermis-derived 12-lipoxygenase isoenzymes // *Biochem. J.* 2000. V. 348 (Pt 2). P. 329–335.
94. Watanabe T., Haeggstrom J.Z. Rat 12-lipoxygenase: Mutations of amino acids implicated in the positional specificity of 15- and 12-lipoxygenases // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1993. V. 192. P. 1023–1029.
95. Suzuki H., Kishimoto K., Yoshimoto T., Yamamoto S., Kanai F., Ebina Y., Miyatake A., Tanabe T. Site-directed mutagenesis studies on the iron-binding domain and the determinant for the substrate oxygenation site of porcine leukocyte arachidonate 12-lipoxygenase // *Biochim. Biophys. Acta*. 1994. V. 1210. P. 308–316.
96. Schwarz K., Walther M., Anton M., Gerth C., Feussner I., Kuhn H. Structural basis for lipoxygenase specificity. Conversion of the human leukocyte 5-lipoxygenase to a 15-lipoxygenating enzyme species by site-directed mutagenesis // *J. Biol. Chem.* 2001. V. 276. P. 773–779.
97. Hornung E., Rosahl S., Kuhn H., Feussner I. Creating lipoxygenases with new positional specificities by site-directed mutagenesis // *Biochem. Soc. Trans.* 2000. V. 28. P. 825–826.
98. Toledo L., Masgrau L., Marechal J.D., Lluch J.M., Gonzalez-Lafont A. Insights into the mechanism of binding of arachidonic acid to mammalian 15-lipoxygenases // *J. Phys. Chem. B*. 2010. V. 114. P. 7037–7046.
99. Toledo L., Masgrau L., Lluch J.M., Gonzalez-Lafont A. Substrate binding to mammalian 15-lipoxygenase // *J. Comput. Aided Mol. Des.* 2011. V. 25. P. 825–835.
100. Jisaka M., Kim R.B., Boeglin W.E., Brash A.R. Identification of amino acid determinants of the positional specificity of mouse 8S-lipoxygenase and human 15S-lipoxygenase-2 // *J. Biol. Chem.* 2000. V. 275. P. 1287–1293.
101. Veldink G.A., Garssen G.J., Vliegthart J.F., Boldingh J. Positional specificity of corn germ lipoxygenase as a function of pH // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1972. V. 47. P. 22–26.
102. Hornung E., Kunze S., Liavonchanka A., Zimmermann G., Kuhn D., Fritsche K., Renz A., Kuhn H., Feussner I. Identification of an amino acid determinant of pH regiospecificity in a seed lipoxygenase from *Momordica charantia* // *Phytochemistry*. 2008. V. 69. P. 2774–2780.
103. Falgout J.P., Denis D., Macdonald D., Hutchinson J.H., Riendeau D. Characterization of the arachidonate and ATP binding sites of human 5-lipoxygenase using photoaffinity labeling and enzyme immobilization // *Biochemistry*. 1995. V. 34. P. 13603–13611.
104. Mogul R., Johansen E., Holman T.R. Oleyl sulfate reveals allosteric inhibition of soybean lipoxygenase-1 and human 15-lipoxygenase // *Biochemistry*. 2000. V. 39. P. 4801–4807.
105. Weckslar A.T., Jacquot C., van der Donk W.A., Holman T. Mechanistic investigations of human reticulocyte 15- and platelet 12-lipoxygenases with arachidonic acid // *Biochemistry*. 2009. V. 48. P. 6259–6267.
106. Weckslar A.T., Kenyon V., Deschamps J.D., Holman T.R. Substrate specificity changes for human reticulocyte and epithelial 15-lipoxygenases reveal allosteric product regulation // *Biochemistry*. 2008. V. 47. P. 7364–7375.
107. Weckslar A.T., Garcia N.K., Holman T.R. Substrate specificity effects of lipoxygenase products and inhibitors on soybean lipoxygenase-1 // *Bioorg. Med. Chem.* 2009. V. 17. P. 6534–6539.
108. Ivanov I., Shang W., Toledo L., Masgrau L., Svergun D.I., Stehling S., Gomez H., Di Venere A., Mei G., Lluch J.M., Skrzypczak-Jankun E., Gonzalez-Lafont A., Kuhn H. Ligand-induced formation of transient dimers of mammalian 12/15-lipoxygenase: A key to allosteric behavior of this class of enzymes? // *Proteins*. 2012. V. 80. P. 703–712.
109. Aleem A.M., Jankun J., Dignam J.D., Walther M., Kuhn H., Svergun D.I., Skrzypczak-Jankun E. Human platelet 12-lipoxygenase, new findings about its activity, membrane binding and low-resolution structure // *J. Mol. Biol.* 2008. V. 376. P. 193–209.
110. Häfner A.K., Cernescu M., Hofmann B., Ermisch M., Hörnig M., Metzner J., Schneider G., Brutschy B., Steinhilber D. Dimerization of human 5-lipoxygenase // *Biol. Chem.* 2011. V. 392. P. 1097–1111.
111. Oliw E.H. Plant and fungal lipoxygenases // *Prostaglandins Other Lipid Mediators*. 2002. V. 68–69. P. 313–323.
112. De Petrocellis L., Di Marzo V. Aquatic invertebrates open up new perspectives in eicosanoid research: Biosynthesis and bioactivity // *Prostaglandins Leukotrienes Essent. Fatty Acids* 1994. V. 51. P. 215–229.
113. Hawkins D.J., Brash A.R. Eggs of the sea urchin, *Strongylocentrotus purpuratus*, contain a prominent (11R) and (12R) lipoxygenase activity // *J. Biol. Chem.* 1987. V. 262. P. 7629–7634.

114. Porta H., Rocha-Sosa M. Lipoxygenases in bacteria: Horizontal transfer event? // Microbiology. 2001. V. 147. P. 3199–3200.
115. Vance R.E., Hong S., Gronert K., Serhan C.N., Mekalanos J.J. The opportunistic pathogen *Pseudomonas aeruginosa* carries a secreted arachidonate 15-lipoxygenase // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2004. V. 101. P. 2135–2139.
116. Koeduka T., Kajiwaru T., Matsui K. Cloning of lipoxygenase genes from a cyanobacteria, *Nostoc punctiforme*, and its expression in *Escherichia coli* // Curr. Microbiol. 2007. V. 54. P. 315–319.
117. Srivastava M., Begovic E., Chapman J., Putnam N.H., Hellsten U., Kawashima T., Kuo A., Mitros T., Salamov A., Carpenter M.L., Signorovitch A.Y., Moreno M.A., Kamm K., Grimwood J., Schmutz J., Shapiro H., Grigoriev I.V., Buss L.W., Schierwater B., Dellaporta S.L., Rokhsar D.S. The *Trichoplax* genome and the nature of placozoans // Nature. 2008. V. 454. P. 955–960.
118. Bannenberg G., Martinez M., Hamberg M., Castresana C. Diversity of the enzymatic activity in the lipoxygenase gene family of *Arabidopsis thaliana* // Lipids. 2009. V. 44. P. 85–95.
119. Toh H., Yokoyama C., Tanabe T., Yoshimoto T., Yamamoto S. Molecular evolution of cyclooxygenase and lipoxygenase // Prostaglandins. 1992. V. 44. P. 291–315.
120. Shin J.H., Van K., Kim D.H., Kim K.D., Jang Y.E., Choi B.S., Kim M.Y., Lee S.H. The lipoxygenase gene family: A genomic fossil of shared polyploidy between *Glycine max* and *Medicago truncatula* // BMC Plant Biol. 2008. V. 8. P. 133.
121. Andreou A.Z., Vanko M., Bezakova L., Feussner I. Properties of a mini 9R-lipoxygenase from *Nostoc* sp. PCC 7120 and its mutant forms // Phytochemistry. 2008. V. 69. P. 1832–1837.
122. Lang I., Feussner I. Oxylin formation in *Nostoc punctiforme* (PCC73102) // Phytochemistry. 2007. V. 68. P. 1120–1127.
123. Lang I., Gobel C., Porzel A., Heilmann I., Feussner I. A lipoxygenase with linoleate diol synthase activity from *Nostoc* sp. PCC 7120 // Biochem. J. 2008. V. 410. P. 347–357.
124. Andreou A., Gobel C., Hamberg M., Feussner I. A bisallylic mini-lipoxygenase from cyanobacterium *Cyanothece* sp. that has an iron as cofactor // J. Biol. Chem. 2010. V. 285. P. 14178–14186.
125. Mereschkowski C. Über Natur und Ursprung der Chromatophoren im Pflanzenreiche // Biol. Centralbl. 1905. B. 25. S. 593–604.
126. Sagan L. On the origin of mitosing cells // J. Theor. Biol. 1967. V. 14. P. 255–274.
127. Huang C.Y., Ayliffe M.A., Timmis J.N. Direct measurement of the transfer rate of chloroplast DNA into the nucleus // Nature. 2003. V. 422. P. 72–76.
128. Maliga P. Plant biology: Mobile plastid genes // Nature. 2003. V. 422. P. 31–32.
129. Huang C.Y., Ayliffe M.A., Timmis J.N. Simple and complex nuclear loci created by newly transferred chloroplast DNA in tobacco // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2004. V. 101. P. 9710–9715.
130. Timmis J.N., Ayliffe M.A., Huang C.Y., Martin W. Endosymbiotic gene transfer: Organelle genomes forge eukaryotic chromosomes // Nat. Rev. Genet. 2004. V. 5. P. 123–135.
131. Martin W., Stoebe B., Goremykin V., Hapsmann S., Hasegawa M., Kowallik K.V. Gene transfer to the nucleus and the evolution of chloroplasts // Nature. 1998. V. 393. P. 162–165.
132. Barsan C., Sanchez-Bel P., Rombaldi C., Egea I., Rossignol M., Kuntz M., Zouine M., Latche A., Bouzayen M., Pech J.C. Characteristics of the tomato chromoplast revealed by proteomic analysis // J. Exp. Bot. 2010. V. 61. P. 2413–2431.
133. Johannesson M., Backman L., Claesson H.E., Forsell P.K. Cloning, purification and characterization of non-human primate 12/15-lipoxygenases // Prostaglandins Leukotrienes Essent. Fatty Acids. 2010. V. 82. P. 121–129.
134. Yoshimoto T., Suzuki H., Yamamoto S., Takai T., Yokoyama C., Tanabe T. Cloning and sequence analysis of the cDNA for arachidonate 12-lipoxygenase of porcine leukocytes // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1990. V. 87. P. 2142–2146.
135. Chen X.S., Kurre U., Jenkins N.A., Copeland N.G., Funk C.D. cDNA cloning, expression, mutagenesis of C-terminal isoleucine, genomic structure, and chromosomal localizations of murine 12-lipoxygenases // J. Biol. Chem. 1994. V. 269. P. 13979–13987.
136. Watanabe T., Medina J.F., Haeggstrom J.Z., Radmark O., Samuelsson B. Molecular cloning of a 12-lipoxygenase cDNA from rat brain // Eur. J. Biochem. 1993. V. 212. P. 605–612.
137. Berger M., Schwarz K., Thiele H., Reimann I., Huth A., Borngraber S., Kuhn H., Thiele B.J. Simultaneous expression of leukocyte-type 12-lipoxygenase and reticulocyte-type 15-lipoxygenase in rabbits // J. Mol. Biol. 1998. V. 278. P. 935–948.
138. Sun D., Funk C.D. Disruption of 12/15-lipoxygenase expression in peritoneal macrophages. Enhanced utilization of the 5-lipoxygenase pathway and diminished oxidation of low density lipoprotein // J. Biol. Chem. 1996. V. 271. P. 24055–24062.
139. Chen X.S., Sheller J.R., Johnson E.N., Funk C.D. Role of leukotrienes revealed by targeted disruption of the 5-lipoxygenase gene // Nature. 1994. V. 372. P. 179–182.

140. Johnson E.N., Brass L.F., Funk C.D. Increased platelet sensitivity to ADP in mice lacking platelet-type 12-lipoxygenase // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1998. V. 95. P. 3100–3105.
141. Poeckel D., Zemski Berry K.A., Murphy R.C., Funk C.D. Dual 12/15- and 5-lipoxygenase deficiency in macrophages alters arachidonic acid metabolism and attenuates peritonitis and atherosclerosis in ApoE knock-out mice // *J. Biol. Chem.* 2009. V. 284. P. 21077–21089.
142. Porta H., Rocha-Sosa M. Plant lipoxygenases. Physiological and molecular features // *Plant Physiol.* 2002. V. 130. P. 15–21.
143. Feussner I., Wasternack C., Kindl H., Kuhn H. Lipoxygenase-catalyzed oxygenation of storage lipids is implicated in lipid mobilization during germination // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1995. V. 92. P. 11849–11853.
144. Bousquet J.F., Thimann K.V. Lipid peroxidation forms ethylene from 1-aminocyclopropane-1-carboxylic acid and may operate in leaf senescence // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1984. V. 81. P. 1724–1727.
145. He Y., Fukushige H., Hildebrand D.F., Gan S. Evidence supporting a role of jasmonic acid in arabidopsis leaf senescence // *Plant Physiol.* 2002. V. 128. P. 876–884.
146. Chen G., Hackett R., Walker D., Taylor A., Lin Z., Grierson D. Identification of a specific isoform of tomato lipoxygenase (TomloxC) involved in the generation of fatty acid-derived flavor compounds // *Plant Physiol.* 2004. V. 136. P. 2641–2651.
147. Ridolfi M., Terenziani S., Patumi M., Fontanazza G. Characterization of the lipoxygenases in some olive cultivars and determination of their role in volatile compounds formation // *J. Agric. Food Chem.* 2002. V. 50. P. 835–839.
148. Song W.C., Brash A.R. Investigation of the allene oxide pathway in the coral *Plexaura homomalla*: Formation of novel ketols and isomers of prostaglandin A₂ from 15-hydroxyeicosatetraenoic acid // *Arch. Biochem. Biophys.* 1991. V. 290. P. 427–435.
149. Aparoy P., Reddy R.N., Guruprasad L., Reddy M.R., Reddanna P. Homology modeling of 5-lipoxygenase and hints for better inhibitor design // *J. Comput. Aided Mol. Des.* 2008. V. 22. P. 611–619.
150. Di Venere A., Horn T., Stehling S., Mei G., Masgrau L., González-Lafont A., Kühn H., Ivanov I. Role of Arg403 for thermostability and catalytic activity of rabbit 12/15-lipoxygenase // *Biochim. Biophys. Acta*. 2013. V. 1831. P. 1079–1088.
151. Di Venere A., Nicolai E., Ivanov I., Dainese E., Adel S., Angelucci B.C., Kuhn H., Maccarrone M., Mei G. Probing conformational changes in lipoxygenases upon membrane binding: Fine-tuning by the active site inhibitor ETYA // *Biochim. Biophys. Acta*. 2014. V. 1841. P. 1–10.

STRUCTURAL BIOLOGY OF LIPOXYGENASES: CURRENT KNOWLEDGE AND FURTHER DEVELOPMENT

I.V. Ivanov^{1,2,@}, N.V. Groza², G.I. Myagkova², H. Kühn³

¹Institute of Pharmacology and Toxicology, Medicine University of Rostock, D-18057 Rostock, Germany

²M.V. Lomonosov Moscow State University of Fine Chemical Technologies, Moscow, 119571 Russia

³Institute of Biochemistry, Medicine University Berlin-Charité, D-10117 Berlin, Germany

@ Corresponding author e-mail: igor_ivanov@gmx.de

Lipoxygenases (LOX) form a heterogeneous family of lipid peroxidizing enzymes, which have been implicated in the synthesis of inflammatory mediators. The involvement of LOX isoenzymes in regulation of physiological homeostasis and pathogenesis of various diseases with major health and political relevance made them potential targets for pharmacological intervention. Although the first plant lipoxygenase (soybean LOX1) was discovered more than 60 years ago, the structural aspects of these enzymes were not studied until the mid 1990s. For the time being the crystal structures of various lipoxygenase-isoforms have been reported, and X-ray coordinates for numerous enzyme-ligand complexes are also available. This review focuses on recent developments in molecular enzymology of LOX and summarizes our current knowledge on the structural basis of LOX catalysis. Hypotheses explaining the reaction specificity of different isoforms as well as evolutionary aspects are reviewed and discussed. As the review is mainly intended to cover thematic priorities, which have not been reviewed in the past, a detailed discussion of the biological function of LOX goes beyond the scope of this review.

Keywords: lipoxygenase, structure, catalysis, polyunsaturated fatty acids, oxygenation.

СВОЙСТВА БАКТЕРИАЛЬНЫХ ЭНДОТОКСИНОВ И МЕТОДЫ ИХ УДАЛЕНИЯ ИЗ БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

А.С. Журавко*, аспирант, В.И. Швеиц, заведующий кафедрой, академик РАН

кафедра Биотехнологии и бионанотехнологии МИТХТ М.В. Ломоносова,

Москва, 119571 Россия

*Автор для переписки, e-mail: nastasya_Zh@mail.ru

В мини-обзоре рассматриваются химические и биологические свойства бактериальных эндотоксинов и современные наиболее удобные и эффективные методы удаления их из биофармацевтических препаратов.

Ключевые слова: генно-инженерные белки, бактериальные эндотоксины, липополисахариды (ЛПС), способы очистки, токсичные примеси.

Введение

Использование методов генетической инженерии позволило экспрессировать гены множества белков (интерфероны, интерлейкины, инсулин, гормон роста человека и др.) в различных клетках, в том числе и бактериальных, что в свою очередь дало возможность создавать медицинские препараты и применять их для лечения различных заболеваний. Получение генно-инженерных белков с помощью бактериальных систем, таких как *Escherichia coli*, сопряжено с загрязнением конечного продукта токсичными для человека примесями: эндотоксинами – липополисахаридами клеточной стенки. Основная проблема заключается в том, что эндотоксины способны образовывать комплексы со многими белками, что значительно затрудняет процесс очистки.

В области контроля качества биофармацевтических препаратов практическое значение имеет определение и уровень содержания бактериальных эндотоксинов [1, 2], которые являются частью внешней клеточной мембраны всех грамотрицательных бактерий [3]. Бактериальные эндотоксины, или липополисахариды [4], являются одними из основных примесей готовых лекарственных инъекционных форм (ГЛФ) и активных фармацевтических субстанций (АФС). Присутствие их в ГЛФ и АФС оказывает существенное воздействие на организм человека, вызывая аллергические и воспалительные реакции, повреждение тканей и даже может приводить к серьезным нарушениям биохимических процессов, вплоть до летального исхода в случае высоких концентраций. Поэтому очень важно, чтобы фармацевтические продукты не содержали в своем составе эндотоксины.

Максимальный уровень эндотоксинов для инъекционных лекарственных форм и биологических продуктов установлен европейской фармакопеей в 5 единиц эндотоксина (EU, Endotoxin Unit) на 1 кг веса тела за 1 ч [5]. Одна единица приблизительно равна 100 пкг эндотоксина [5, 6].

В фармацевтической промышленности загрязнение препарата возможно во время процесса производства или при приготовлении ко-

нечного продукта. Хотя в бактерии эндотоксины связаны с бактериальной клеточной стенкой, они постоянно выделяются в окружающую среду. Высвобождение происходит не только в момент разрушения клетки, но также во время ее роста и деления. Так как бактерии могут расти даже в обедненных средах, таких как вода, щелочные и буферные растворы, эндотоксины присутствуют практически повсеместно. Одна молекула *E. coli* содержит приблизительно 2 млн. молекул ЛПС [7].

Очистка конечного продукта от примесей такой природы является одной из приоритетных задач при производстве генно-инженерных препаратов. Однако при выделении белков из клеточной биомассы образуются прочные эндотоксин-белковые комплексы, что значительно усложняет задачу получения фармацевтически чистого лекарственного препарата. Кроме этого, эндотоксины по сравнению с белками являются очень стабильными молекулами, устойчивыми к нагреванию и изменению pH [6, 8, 9].

Цель этой работы состоит в том, чтобы рассмотреть химические и биологические свойства эндотоксинов, способы их взаимодействия с белками, а также наиболее удобные и эффективные методы их удаления из биофармацевтических препаратов.

Химическое строение и биологические свойства бактериальных эндотоксинов

Как уже было сказано выше, бактериальные эндотоксины являются компонентами наружной мембраны грамотрицательных бактерий (рис. 1). Молекулы эндотоксина обеспечивают структурную целостность, отвечают за многие физиологические функции, в том числе определяют патогенные и антигенные свойства бактерий. ЛПС состоит из гидрофильного полисахаридного участка, который связан с гидрофобным липидным участком (липид А) [4, 10–12]. Структурно ЛПС включает в себя 3 ковалентно связанных компонента: О-антиген, центральный (кор) олигосахарид и липид А (рис. 2).

Липид А в значительной степени определяет биологическую активность эндотоксина, то есть его токсичность, и имеет относительно консервативное строение, схожее во многих бактериях [4, 7].

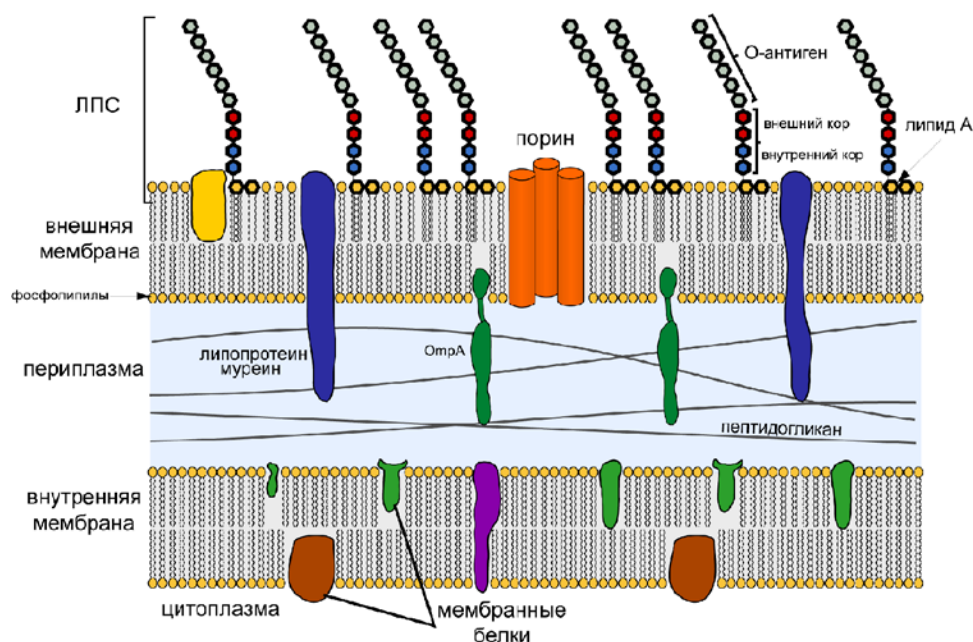
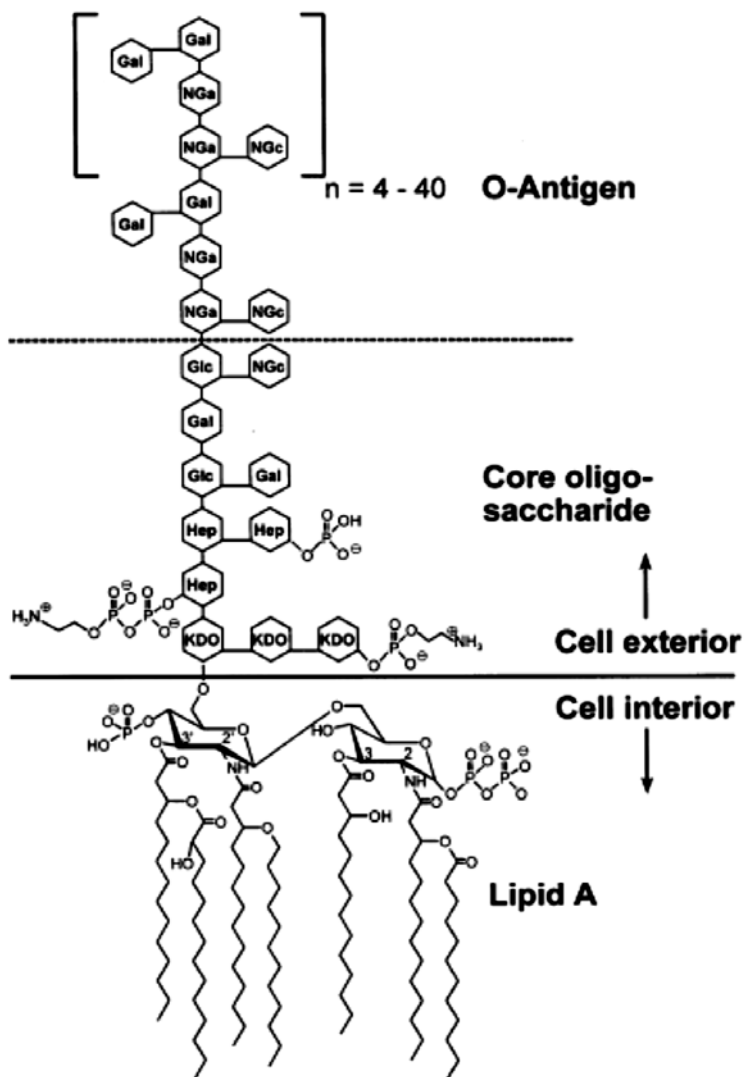


Рис. 1. Поверхностные структуры грамотрицательных бактерий [10].

Рис. 2. Химическая структура эндотоксина *E. coli* O111:B4. [Hep] – *L*-глицеро-*D*-манногептоза, [Gal] – галактоза, [Glc] – глюкоза, [KDO] – 2-кето-3-дезоксиктоновая кислота, [NGa] – *N*-ацетил-галактозамин, [NGc] – *N*-ацетил-глюкозамин [13].

Липид А содержит остов из двух молекул глюкозамина, соединенных β -1,6-гликозидной связью. Гидроксильные группы при восстанавливающем 1'-атоме углерода одной молекулы глюкозамина и при 4'-атоме углерода другой молекулы глюкозамина фосфорилированы, а другие гидроксильные группы и аминогруппы этерифицированы обычно гидроксимиристиновой жирной кислотой [10]. Она и «заякоривает» молекулу ЛПС в бактериальной мембране. Эта гидрофобная часть эндотоксина является более жесткой, чем остальная часть молекулы [13, 14].

Центральный олигосахарид (кор, полисахаридное ядро) формально подразделяется на внешнюю и внутреннюю части. В состав внутренней части кора обычно входят остатки *L*-глицеро-*O*-манногептозы и 2-кето-3-дезоксиктоновой кислоты (КДО). КДО содержит 8 атомов углерода и в природе практически нигде больше не встречается. Она служит молекулярным мостиком и соединяет липид А с *O*-антигеном. Следует отметить, что участок центрального олигосахарида, расположенный около липида А, и сам по себе липид А частично фосфорилированы ($pK_1 = 1.3$, $pK_2 = 8.2$ фосфатных групп липида А), поэтому в растворе с нейтральным или основным pH молекулы эндотоксина имеют отрицательный заряд [13, 15].

O-Антиген представляет собой полисахаридные цепи, которые соединены с центральным олигосахаридом. В молекуле эта часть ЛПС направлена в окружающую среду, она является наиболее иммуногенной, поэтому легко распознается иммунной системой хозяина, с чем и связано ее название [4, 13]. Состав *O*-антигена варьирует в зависимости от штамма бактерии. Наиболее распространенными моносахаридами, входящими в состав *O*-антигена, являются глюкоза, галактоза, гептоза. Этот участок молекулы придает ей гидрофильные свойства, благодаря чему ЛПС хорошо растворимы в воде.

O-Антиген определяет молекулярную массу эндотоксина. Молекулярная масса мономера эндотоксина обычно составляет от 10 до 20 кДа. Но встречаются и отдельные исключения: 2.5 кДа для ЛПС с коротким *O*-антигеном и до 70 кДа для ЛПС с очень длинным *O*-антигеном [10].

Важно отметить, что в присутствии двухвалентных катионов металлов молекулы эндотоксинов образуют довольно крупные структуры [13]. Эти структуры были изучены разными методами, такими как электронная микроскопия, дифракция рентгеновских лучей, ИК-Фурье-спектроскопия и ЯМР [10]. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что эндотоксины в водных растворах самостоятельно могут образовывать агрегаты пластинчатой, кубической и гексагональной

формы, которая зависит от значения pH, концентрации соли и детергентов [7, 15].

Механизм активации бактериальных эндотоксинов

При попадании в организм бактериальные эндотоксины вызывают различные патофизиологические эффекты (эндотоксинальный шок, разрушение тканей и т.д.) [7, 10]. При этом эндотоксины не действуют непосредственно на клетки или органы, а активизируют иммунную систему, через моноциты и макрофаги, тем самым вызывая иммунный ответ. Эти клетки высвобождают медиаторы, такие как фактор некроза опухоли, фактор активации тромбоцитов, колониестимулирующий фактор, простагландины и свободные радикалы [16, 17]. Медиаторы обладают сильной биологической активностью и ответственны за побочное действие эндотоксина. Они изменяют метаболизм, структуру и функции органов и клеток, увеличивают температуру тела, активируют коагуляционный каскад, изменяют гемодинамику и вызывают шок. Было предпринято много попыток, чтобы предотвратить или уменьшить эффекты воздействия эндотоксинов на клетки иммунной системы, а именно использовать антитела против эндотоксинов для того, чтобы заблокировать антагонистов эндотоксиновых рецепторов. Однако взаимодействие эндотоксинов с клетками иммунной системы происходит не только посредством связывания с определенными рецепторами, а также с помощью неспецифического встраивания молекул эндотоксина в мембраны клеток-мишеней [18].

Следует отметить, что эндотоксины не разрушаются в условиях стерилизации. Разрушение эндотоксина происходит только при выдерживании его при температуре 250°C более 30 мин или при 180°C более 3 ч [19, 20]. Использование в лабораторных условиях кислотных и щелочных растворов в концентрации не менее 0.1 М также может привести к разрушению молекулы эндотоксина [7, 20].

Таким образом, рассмотренные выше свойства приводят к острой необходимости очистки белков, составляющих АФС, от токсичных примесных бактериальных эндотоксинов. Логично предположить, что имея представление о химическом строении и свойствах ЛПС, можно предложить ряд способов их удаления.

Методы удаления бактериальных эндотоксинов

Наиболее общими методами очистки от бактериальных эндотоксинов является ультрафильтрация и гель-фильтрация. Важно помнить, что молекулы ЛПС могут образовывать различные агрегаты и структуры, природа которых зависит от свойств раствора, в котором они находятся. Например, в присутствии ионов би-

валентных металлов, а именно Ca^{2+} или Mg^{2+} , ЛПС образуют довольно крупные агрегаты диаметром более 0.1 мкм и молекулярной массой выше 1000 кДа [4]. Такие крупные агрегаты, хотя и проходят через фильтр с размером пор 0.22 мкм, но эффективно задерживаются на фильтре с размером пор 0.025 мкм [7, 21].

Для очистки от эндотоксиновых агрегатов небольших белков, таких как миоглобин (18000 Да), успешно применяют ультрафильтрацию [10]. Можно отметить, что такой способ очистки не применим, если происходит взаимодействие между мономером эндотоксина и мономером белка, так как при таком взаимодействии эндотоксины проходят через мембрану вместе с белком. Очевидно, что при удалении двухвалентных ионов из раствора каким-либо комплексообразующим агентом, например, ЭДТА, агрегаты разрушаются, и в таком растворе ЛПС присутствуют в виде мономерных форм. Хотя ультрафильтрация является эффективным методом депирогенизации воды, она не всегда эффективна для белковых растворов, так как может приводить к разрушению белковой молекулы [21, 22].

Альтернативным методом удаления ЛПС является гель-фильтрация. Такой способ очистки исключает денатурацию биологически активных белков. Метод основан на различии молекулярных масс разделяемых компонентов, таким образом, более крупные агрегаты эндотоксинов будут элюироваться с колонки быстрее, чем молекулы белка. Однако белки, у которых $pI > 7$, могут вступать в электростатические взаимодействия с ЛПС [23], что значительно снижает эффективность процесса очистки.

Способность эндотоксинов нести на себе отрицательный заряд играет важную роль при использовании ионообменной хроматографии [24]. При таком способе очистки особое внимание уделяется выбору подвижной фазы. Изoeлектрическая точка очищаемого белка должна быть выше pH элюирующего раствора, а pK_a эндотоксинов ниже [23]. Кроме этого, большое значение имеет и заряд белковой молекулы. Например, анионообменная хроматография эффективно очищает от эндотоксинов положительно заряженные белки, такие как урокиназа [10, 25]. Однако очистка отрицательно заряженных белков на анионообменной смоле может сопровождаться серьезными потерями целевого компонента в результате его необратимой адсорбции на сорбенте.

Как уже было сказано выше, эндотоксины способны образовывать прочные эндотоксин-белковые комплексы, разрушение которых является достаточно сложной задачей, поэтому использование ионообменной хроматографии не всегда позволяет добиться необходимой степени чистоты препарата [26, 27]. Основной движущей силой в образовании комплексов

выступают, вероятно, электростатические взаимодействия. Эндотоксины, связанные с белками в комплекс, могут проходить через колонку, не задерживаясь на ней, тем самым ухудшая эффективность разделения.

Известно, что гликоли, такие как этиленгликоль и пропиленгликоль, являются эффективными агентами в процессе отделения эндотоксинов от эндотоксин-белкового комплекса во время ионообменной хроматографии. На эффективность разрушения таких комплексов оказывают влияние такие факторы, как длина углеродной цепи, изомерная форма молекулы, длительность промывки гликолями и их концентрация, а также вид используемой ионообменной хроматографии (анионообменная или катионообменная). Более эффективно удаление эндотоксинов происходит на катионообменных, чем на анионообменных сорбентах [28, 29].

Самым эффективным методом удаления эндотоксинов из раствора является аффинная хроматография [30]. Очевидно, что эффективность процесса очистки зависит от наличия избирательного взаимодействия между иммобилизованным на матрице сорбента лигандом (например, гистамин, гистидин, полилизин и др.) и молекулой эндотоксина [31]. На сегодняшний день самым популярным сорбентом является Сефароза 4В с привитым полимиксином В – пептидом-антибиотиком, обладающим высоким сродством к липиду А [32, 33]. Благодаря специфическому взаимодействию полимиксин В способен нейтрализовать биологическую активность липидной части молекулы ЛПС [34]. Следует отметить, что данный аффинный сорбент имеет высокую стоимость, и его нельзя подвергать жесткой депирогенизации с использованием щелочи и этанола, а конечный продукт необходимо контролировать на содержание в нем полимиксина В [10].

Ряд проведенных исследований показал, что аффинные сорбенты с иммобилизованными аминокислотными (АК) лигандами могут успешно применяться для удаления ЛПС. Было установлено, что заряд и полярность АК играет важную роль в процессе адсорбции эндотоксина. Водородные связи, образующиеся между полярной группой АК лиганда и молекулой эндотоксина, значительно увеличивают адсорбцию ЛПС. Такие лиганды как аргинин и серин являются наиболее эффективными агентами, благодаря сорбенту с этими лигандами удалось очистить белки сыворотки крови кроликов от ЛПС на 78% [35].

Анализ литературных данных показал, что обращено-фазовая ВЭЖХ является отличным методом для удаления эндотоксинов. Гидрофобные липидные группы обеспечивают эффективное связывание с неподвижной фазой ВЭЖХ сорбентов, поэтому время удерживания эндо-

токсинам значительно выше времени удерживания большинства белков. Более того, десорбция эндотоксинов наступает только при существенных концентрациях органического модификатора в подвижной фазе (до 70-90% ацетонитрила) [23].

Недостатком данного метода является способность ЛПС со временем накапливаться на сорбенте и элюироваться с колонки вместе с целевым компонентом, что приведет к загрязнению последнего. Такое возможно из-за вытеснения целевым компонентом ЛПС с занятых ими активных центров сорбента, таким образом, возникает необходимость периодической депиригенизации сорбента. Для этих целей обычно используют концентрированные щелочные или кислотные растворы (например, 1 М гидроксид натрия или 1-2 М уксусную кислоту соответственно) [23].

Удаление ЛПС с помощью ОФ ВЭЖХ не одинаково подходит для всех белков, в частности, возникают проблемы в случае гидрофобных белков. Кроме того, такой способ очистки требует очень больших затрат времени.

На сегодняшний день экстракция выступает одним из наиболее часто используемых и эффективных методов разделения и концентрирования субстратов различной природы [36, 37]. Среди разнообразных жидкостных экстракционных методов интенсивное развитие получила мицеллярная экстракция фазами неионных ПАВ (НПАВ).

Преимуществами метода выступают высокие коэффициенты концентрирования микрокомпонентов при использовании малых объемов проб; возможность выделения и разделения веществ различной природы, в том числе заряженных форм; удобство сочетания с разными физико-химическими методами анализа. Мицеллярно-экстракционное концентрирование основывается на фазовом расслоении водных растворов НПАВ при температуре помутнения

(Тп) [38, 39]. В результате образуется мицеллярная фаза-коллектор и водная фаза с концентрацией неионного ПАВ, близкой к критической концентрации мицеллообразования.

Широкое распространение в практическом применении мицеллярной экстракции для разных объектов по очистке их от эндотоксинов получил тритон X-114 (ТХ-114). Это связано с тем, что точка помутнения данного НПАВ равна 22°C [23], а это очень удобно при работе с белками [13, 39]. Кроме этого, детергенты тритонового ряда обладают средней смешиваемостью с водными растворами, а при достижении значения температуры, выше критической, и концентрации детергента, больше ККМ, мицеллы агрегируют в капли с очень низким содержанием воды, тем самым формируя новую фазу [40, 41]. Разделение фаз осуществляли с помощью центрифугирования и нагревания. В результате неполярных взаимодействий алкильных цепей липида А и детергента эндотоксины остаются в обогащенной мицеллярной фазе и, следовательно, отделены от водной.

Подводя итоги, следует подчеркнуть, что методы очистки являются эффективными только тогда, когда возможно удалить эндотоксины из раствора белка и при этом сохранить нативную структуру последнего.

В заключение также следует отметить, что способ очистки определяется масштабами производства и экономической целесообразностью. Даже несмотря на существование множества методов очистки биофармацевтических препаратов от бактериальных эндотоксинов, универсального метода очистки от указанных примесей до сих пор не существует. Поэтому процедура их удаления для каждого определенного препарата разрабатывается отдельно. Во многих случаях возникновение такой проблемы может послужить поводом для перестройки всего процесса производства.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Chen L., Mozier N. Comparison of Limulus amoebocyte lysate test methods for endotoxin measurement in protein solutions // J. Pharm. & Biomed. Analysis. 2013. V. 80. P. 180–185.
2. Daneshian M., Guenther A., Wendel A., Hartung T., Von Aulock S. *In vitro* pyrogen test for toxic or immunomodulatory drugs // J. Immunol. Meth. 2006. V. 313. P. 169–175.
3. Levin J., Bang F.B. The role of endotoxin in the extracellular coagulation of Limulus blood // Bull. Johns Hosp. 2004. V. 115. P. 265–274.
4. Erridge C., Bennett-Guerrero E., Poxton I.R. Structure and function of lipopolysaccharides // Microbes & Infection. 2005. V. 4. P. 837–851.
5. Ogikubo Y., Ogikubo Y., Norimatsu M., Noda K., Takahashi J., Inotsume M., Tsuchiya M. Evaluation of the bacterial endotoxin test for quantification of endotoxin contamination of porcine vaccines // Biologics. 2004. V. 32. P. 88–93.
6. Fiske J.M., Ross A., Meid R.K., McMichael J.C., Arumugham M. Method for reducing endotoxin in Moraxella catarrhalis UspA2 protein preparations // J. Chrom. B. 2007. V. 753. P. 269–278.
7. Ситников А.Г., Травина Л.А., Багирова В.Л. ЛАЛ-тест. Современные подходы к определению пирогенности. М., 1997. 96 с.

8. Lin M.F., Williams C., Murray M.V., Ropp P.A. Removal of lipopolysaccharides from protein lipopolysaccharide complex by nonflammable solvents // *J. Chrom. B.* 2005. V. 816. P. 167–174.
9. Co T.U.I., Hope D., Scrift M.H., Powers J. Purified pyrogen from *Eberthella typhosa*. A preliminary report on its preparation and its chemical and biologic characterization // *J. Lab. Clin. Med.* 1944. V. 29. P. 58–62.
10. Magalhaes P.O., Lopes A.M., Mazzola P.G., Rangel-Yagui C., Penna T.C.V. Pessoa A.Jr. Methods of endotoxin removal from biological preparation: A review // *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* 2007. V. 10. P. 388–404.
11. Hirayama C., Sakata M. Chromatographic removal of endotoxin from protein solutions by polymer particles // *J. Chrom. B.* 2002. V. 781. P. 419–432.
12. Raetz C.R., Ulevitch R.J., Wright S.D., Sibley C.H., Ding A., Nathan C.F. Gram-negative endotoxin: An extraordinary lipid with profound effects on eukaryotic signal transduction // *FASEB J.* 1991. V. 5. № 12. P. 2652–2660.
13. Petsch D., Anspach F.B. Endotoxin removal from protein solutions // *J. Biotechnol.* 2005. V. 76. P. 97–119.
14. Ohno N., Morrison D.C. Lipopolysaccharide interaction with lysozyme: Binding of lipopolysaccharide to lysozyme and inhibition of lysozyme enzymatic activity // *J. Biol. Chem.* 1989. V. 264. P. 4434–4441.
15. Hou K.C., Zaniewski R. Depyrogenation by endotoxin removal with positively charged depth filter cartridge // *J. Parenteral Sci. Technol.* 1990. V. 44. P. 204–209.
16. Forehand J.R., Pabst M.J., Phillips W.A., Johnston J.B. Lipopolysaccharide priming of human neutrophils for an enhanced respiratory burst. Role of intracellular free calcium // *J. Clin. Investig.* 1989. V. 83. P. 74–83.
17. Rietschel E.T., Kirikae T., Schade F.U., Mamat U., Schmidt G., Loppnow H., Ulmer A.J., Zahringer U., Seydel U., Di Padova F. Bacterial endotoxin: Molecular relationships of structure to activity and function // *FASEB J.* 1994. V. 8. P. 217–225.
18. Schromm A.B., Brandenburg K., Loppnow H., Moran A.P., Koch M.H.J., Rietschel E.T., Seydel U. Biological activities of lipopolysaccharides are determined by the shape of their lipid A portion // *Eur. J. Biochem.* 2000. V. 267. P. 2008–2013.
19. Sharma S.K. Endotoxin detection and elimination in biotechnology // *Biotechnol. Appl. Biochem.* 1986. V. 1. P. 5–22.
20. Reichelt P., Schwarz C., Donzeau M. Single step protocol to purify recombinant proteins with low endotoxin contents // *Protein Expr. Purif.* 2006. V. 46. P. 483–488.
21. Sweadner K.J., Forte M., Nelsen L.L. Filtration removal of endotoxin [pyrogens] in solution in different states of aggregation // *Appl. Environ. Microbiol.* 1977. V. 34. № 4. P. 382–385.
22. Berthold W., Walter J. Protein purification: Aspects of processes for pharmaceutical products // *Biologicals.* 1994. V. 22. P. 135–150.
23. Гусаров Д.А. Способы очистки биофармацевтических белков от эндотоксинов клеточной стенки // *Биофарм. журн.* 2009. Т. 1. № 3. С. 10–17.
24. Shukla A.K., Schauer R. Determination of 3-deoxy-D-manno-octulosonic acid (KDO), N-acetylneuraminic acid, and their derivatives by ion-exchange liquid chromatography // *Carbohydrate Res.* 1985. V. 140. P. 1–8.
25. Chen R.H., Huang C.-Jr., Newton B.S., Ritter G., Old L.J., Batt C.A. Factors affecting endotoxin removal from recombinant therapeutic proteins by anion exchange chromatography // *Protein Expr. & Purif.* 2009. V. 64. № 1. P. 76–81.
26. Brass D.M., Savov J.D., Whitehead G.S., Maxwell A.B., Schwartz D.A. LPS binding protein is important in the airway response to inhaled endotoxin // *J. Allergy & Clin. Immunol.* 2004. V. 114. № 3. P. 586–592.
27. Wilson M.J., Haggart C.L., Gallagher S.P., Walsh D. Removal of tightly bound endotoxin from biological products // *J. Biotechnol.* 2001. V. 88. № 1. P. 67–75.
28. Dismer F., Hubbuch J. 3D structure-based protein retention prediction for ion-exchange chromatography // *J. Chromatogr. A.* 2010. V. 1217. № 8. P. 1343–1353.
29. Oelmeier S.A., Dismer F., Hubbuch J. Molecular dynamics simulations on aqueous two-phase systems – Single PEG-molecules in solution // *BMC Biophys.* 2012. V. 5. P. 1–14.
30. Anspach F.B. Endotoxin removal by affinity sorbents // *J. Biochem. & Biophys. Meth.* 2001. V. 49. P. 665–681.
31. Hjelmeland L.M., Klee W.A., Osborne J.C. A new class of nonionic detergents with a gluconamide polar group // *Anal. Biochem.* 1983. V. 15. № 130. P. 485–490.

32. Kang Y., Luo R. G. Effects of ionic strength and pH on endotoxin removal efficiency and protein recovery in an affinity chromatography // *Process Biochem.* 2000. V. 36. № 1-2. P. 85–92.
33. Molvig J., Baek L. Removal of endotoxin from culture media by a polymyxin B sepharose column // *J. Immunol.* 1987. V. 26. P. 611–619.
34. Issekutz A. Removal of gram-negative endotoxin from solutions by affinity chromatography // *J. Immunol. Meth.* 1983. V. 61. P. 275–281.
35. Wei Z., Huang W., Li J., Hou G., Fang J., Yuan Z. Studies on endotoxin removal mechanism of adsorbents with amino acid ligands // *J. Chrom. B.* 2007. V. 852. P. 288–292.
36. Мартынов В.Б. Экстракция органическими кислотами и их щелочами. М.: Энергоатомиздат, 1989. 272 с.
37. Зотов Ю.А. Экстракция внутрикомплексных соединений. М.: Наука. 1968. 313 с.
38. Liu C.L., Kamei D.T., King J.A., Wang D.I.C., Blankschtein D. Separation of proteins and viruses using two-aqueous micellar systems // *J. Chrom. B.* 1998. V. 711. P. 127–138.
39. Lopes A.M., Magalhaes P.O., Mazzola P.G., Rangel-Yagui C., Penna T.C.V. Pessoa A. LPS removal from an *E. coli* fermentation broth using aqueous two-phase micellar system // *Biotechnol. Prog.* 2010. V. 26. № 6. P. 1644–1653.
40. Liu C.L., Nikas Y.J., Blankschtein D. Novel bioseparations using two-phase aqueous micellar systems // *Biotechnol. Bioeng.* 1996. V. 52. P. 185–192.
41. Aida Y., Pabst M.J. Removal of endotoxin from protein solutions by phase separation using Triton X-114 // *J. Immunol. Meth.* 1990. V. 14. № 6. P. 191–195.

BACTERIAL ENDOTOXINS PROPERTIES AND METHODS OF REMOVING THEM FROM BIOPHARMACEUTICAL DRUGS

A.S. Zhuravko[@], V.I. Shvets

M.V. Lomonosov Moscow State University of Fine Chemical Technologies, Moscow, 119571 Russia

[@] Corresponding author e-mail: nastasya_Zh@mail.ru

The production of biopharmaceutical proteins by means of Escherichia coli cultivation leads to contamination with bacterial endotoxins which are very toxic and pyrogenic impurities. The final product purification from these impurities is one of the most important tasks in the production of biopharmaceutical drugs. However, isolation of proteins from cellular biomass results in the formation of strong endotoxin-protein complexes that considerably complicate the task of obtaining pharmaceutical safely drugs. The goal of the present mini-review consisted in considering and discussing effective methods of removing bacterial endotoxins from protein solutions on the basis of their chemical and biological properties.

Keywords: recombinant proteins, protein solutions, bacterial endotoxins, lipopolysaccharides, toxic impurity.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПОЛУЦИКЛИЧЕСКОГО РЕЖИМА В ШНЕКОВОЙ КРИСТАЛЛИЗАЦИОННОЙ КОЛОННЕ

В.М. Мясоеденков*, доцент, Б.Н. Шапанбаев, магистр

кафедра Процессов и аппаратов химических технологий им. Н.И. Гельперина

МИТХТ им. М.В. Ломоносова, Москва, 119571 Россия

*Автор для переписки, e-mail: Myasoedenkov39@mail.ru

Выполнен теоретический анализ эффективности использования полуциклического режима в шнековой кристаллизационной колонне. Показано, что полуциклический режим работы колонны обеспечивает более высокую степень извлечения низкоплавкого компонента, нежели стационарный режим ее работы в зависимости от интенсивности продольного перемешивания и от критерия массообмена.

Ключевые слова: кристаллизация, цикл, период, степень извлечения, низкоплавкий компонент, циклический режим, стационарный режим.

Введение

Процессы межфазного массообмена могут осуществляться как в стационарном так и в циклическом режимах. Сущность циклического режима состоит в чередовании потоков взаимодействующих фаз через определенные промежутки времени. При этом за счет большей, по сравнению со стационарными режимами, движущей силы процесса достигается повышение эффективности работы массообменной аппаратуры, что приводит к заметному снижению энергетических затрат.

Циклический режим проведения массообменных процессов впервые был успешно использован для форсирования работы ситчатой экстракционной колонны [1–3]. Колонна была снабжена периодически включающимися клапанами, установленными на линиях впуска и выпуска легкой и тяжелой фаз. Опубликованные результаты лабораторных и теоретических исследований и сопоставления массообменной способности распылительных, экстракционных, ректификационных и кристаллизационных колонн, работающих в стационарном и циклическом режимах, показали преимущество последних [4–10] по эффективности, производительности и энергосбережению [5].

Анализ результатов теоретических и экспериментальных исследований работы массообменных аппаратов в циклическом режиме показывает, что циклический режим, в собственном смысле этого слова, может быть реализован только в секционированных аппаратах при условии несжимаемости обеих фаз, участвующих в процессе. В самом деле, в аппаратах с дифференциальным контактом фаз только сплошная фаза перемещается в соответствии с заданным циклом (условно). Дисперсная же фаза перемещается в аппарате непрерывно вне зависимости от способа впуска этой фазы в колонну – циклического или непрерывного. В секционированных аппаратах, в которых одна из фаз является сжимаемой, например, – в ректификационных колоннах, жидкая фаза перемещается

со ступени на ступень циклически, но с некоторым запаздыванием; паровая фаза перемещается по колонне даже в период выпуска жидкой фазы, хотя расход пара при этом гораздо меньше, чем в период выпуска паровой фазы.

В связи с вышесказанным циклический способ проведения массообменных процессов в аппаратах с дифференциальным контактом фаз назовем полуциклическим. К таковым можно отнести процессы жидкостной экстракции в распылительных и насадочных колоннах или процессы фракционной кристаллизации в шнековых колоннах при условии непрерывной работы шнека. И в тех и в других процессах сплошная фаза перемещается циклически, в то время как дисперсная – непрерывно.

Предметом настоящего исследования является зона массообмена противоточного кристаллизатора [11], которая может работать как в полуциклическом, так и в стационарном режимах. При этом полагаем, что процесс разделения определяется массопереносом в жидкой фазе [11]; теплоты плавления (кристаллизации) основного и примесного компонентов одинаковы, а потому потоки кристаллов и маточника на входе и выходе из зоны массообмена неизменны.

Физическая модель процесса

В соответствии с реальной картиной процесса полагаем, что в полуциклическом режиме кристаллическая фаза перемещается непрерывно, в то время как жидкая фаза периодически. Смена жидкой фазы происходит практически мгновенно, поэтому период массообмена равен продолжительности цикла. За цикл происходит полная смена жидкой фазы; масса твердой фазы, поданной за цикл в каждую ячейку, равна задержке этой фазы в ячейке. Структура потоков соответствует ячеечной модели с числом ячеек полного смешения той и другой фаз N . Структура потоков жидкой и твердой фаз в зоне массопереноса кристаллизатора при стационарном режиме соответствует также ячеечной модели продольного перемешивания с числом ячеек N .

Целью исследования является сопоставление полувциклического, и стационарного режимов работы зоны массообмена кристаллизатора по степени извлечения и числу теоретических ступеней при различных значениях числа ячеек N и критерию массопереноса a .

Математическая модель зоны массообмена в случае полувциклического режима ее работы

Опишем более подробно каждый из периодов цикла, полагая в соответствии с ранее сказанным, что продолжительность цикла равна сумме продолжительностей периода смены жидкой фазы и периода массообмена $\tau_1 + \tau_2 = \tau_C$. Но смена жидкой фазы происходит мгновенно, поэтому $\tau_2 = \tau_C$. При этом: текущее время периода массообмена изменяется в пределах $\tau_C \geq \tau \geq 0$.

При полной смене жидкой фазы в n -ой ячейке в первый период цикла ее состав в конце этого периода или в начальный момент периода массообмена будет равен составу жидкой фазы последующей, $n + 1$, ячейки конца периода массообмена, т.е. $y_n(\tau = 0) = y_{n+1}(\tau = \tau_C)$ (см. рис. 1); для N -ой ячейки этот состав равен $y_{in} = \bar{x}_f$, где $\bar{x}_f$ – средняя концентрация низкоплавкого компонента (НПК) в кристаллической фазе на выходе из зоны за цикл. При этом состав сменяемой жидкой фазы последней ячейки будет равен $y_N(\tau = \tau_C)$. Состав жидкой фазы, покидающий зону массопереноса, равен $y_1(\tau = \tau_C)$. Кристаллическая фаза подается непрерывно.

Второй период цикла, или ни что иное, как период массообмена, характеризуется переменными значениями составов кристаллической фазы x_n и жидкой фазы y_n (рис. 2) от $x_n(\tau = 0)$ до $x_n(\tau = \tau_C)$ и, соответственно, от $y_n(\tau = 0)$ до $y_n(\tau = \tau_C)$ (показано на примере n -ой ячейки). В этот период кристаллическая фаза непрерывно перемещается из одной ячейки в другую. Состав кристаллической фазы на входе в первую ячейку фиксированный и равен x_{in} .

Составим уравнение материального баланса для кристаллической фазы первой ступени периода массообмена за элементарный промежуток времени по низкоплавкому компоненту (НПК) (см. рис. 2).

$$\frac{\bar{K}}{N} \frac{dx_1}{d\tau} d\tau = -\frac{\beta F}{N} (y_1^p - y_1) d\tau + K x_{in} d\tau - K x_1 d\tau,$$

где K – массовый расход кристаллической фазы; $\bar{K}$ – масса кристаллической фазы в зоне

массообмена в любой период цикла; y_1^p – равновесное значение концентрации НПК в жидкой фазе, равное произведению коэффициента распределения R на текущее значение концентрации НПК в кристаллической фазе.

Выполним некоторые преобразования, а именно: умножим левые и правые части уравнения на одну и ту же величину – продолжительность цикла – τ_C ; поделим обе части уравнения на массу кристаллической фазы в ячейке. В результате получим:

$$\frac{dx_1}{d\theta} = -\frac{\beta FN}{N\bar{K}} \tau_C (R x_1 - y_1) + x_{in} - x_1, \quad (1)$$

где $\theta = \frac{\tau}{\tau_C}$ – текущее относительное время

периода массопереноса; $\frac{\bar{K}}{N}$ – масса кристаллической фазы в любой ячейке аппарата в любом периоде цикла; $\frac{\bar{K}}{N\tau_C} = K$ – массовый расход

кристаллической фазы. Составим уравнение материального баланса для жидкой фазы первой ступени периода массопереноса за элементарный промежуток времени по НПК (см. рис. 2):

$$\frac{dy_1}{d\theta} = \frac{\beta FN}{NM} \tau_C (R x_1 - y_1), \quad (2)$$

где $\frac{\bar{M}}{N}$ – масса жидкой фазы в любой ячейке

аппарата в любом периоде цикла; $\frac{\bar{M}}{N\tau_C} = M$ – средний массовый расход жидкой фазы.

Заметим, что $\frac{\beta F}{M} = a$ есть отношение пропускных способностей поверхностной и потоковой стадий массопереноса по жидкой фазе для зоны массообмена, или число единиц переноса по этой фазе (критерий массообмена)

[12]. С другой стороны, $\frac{R\beta F}{K} = b$ есть

отношение пропускных способностей поверхностной и потоковой стадий по кристаллической фазе для зоны массообмена, или число единиц переноса по кристаллической фазе.

С учетом вышесказанного система уравнений (1)–(2) будет выглядеть:

$$\frac{dx_1}{d\theta} = -\frac{b}{N} x_1 + \frac{b}{NR} y_1 + x_{in} - x_1,$$

$$\frac{dy_1}{d\theta} = \frac{a}{N} R x_1 - \frac{a}{N} y_1.$$

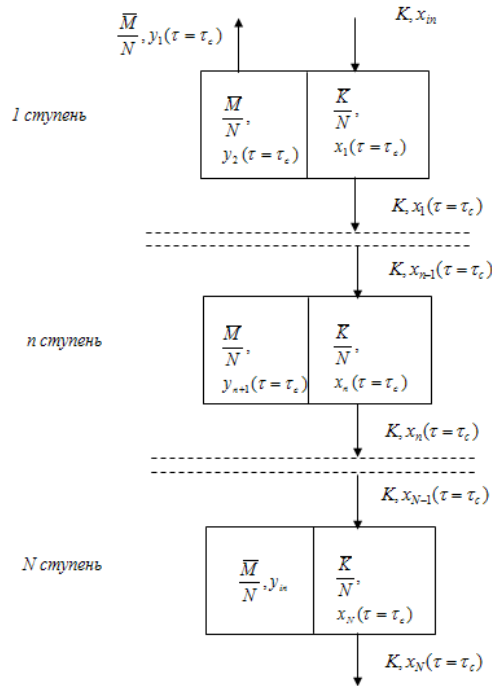


Рис. 1. Схема противоточной зоны кристаллизатора в конце периода подачи жидкой фазы.

Окончательно:

$$\frac{dx_1}{d\theta} = -\left(\frac{b}{N} + 1\right)x_1 + \frac{b}{NR}y_1 + x_{in}, \quad (3)$$

$$\frac{dy_1}{d\theta} = \frac{a}{N}Rx_1 - \frac{a}{N}y_1. \quad (4)$$

Составим систему уравнений материального баланса для кристаллической и жидкой фаз n -ой ступени периода массообмена за элементарный промежуток времени по переходящему веществу (см. рис. 2).

$$\frac{dx_n}{d\theta} = -\left(\frac{b}{N} + 1\right)x_n + \frac{b}{NR}y_n + x_{n-1}, \quad (5)$$

$$\frac{dy_n}{d\theta} = \frac{a}{N}Rx_n - \frac{a}{N}y_n. \quad (6)$$

Соответственно, материальные балансы для кристаллической и жидкой фаз N -ой ячейки периода массообмена за элементарный промежуток времени описываются системой уравнений:

$$\frac{dx_N}{d\theta} = -\left(\frac{b}{N} + 1\right)x_N + \frac{b}{NR}y_N + x_{N-1}, \quad (7)$$

$$\frac{dy_N}{d\theta} = \frac{a}{N}Rx_N - \frac{a}{N}y_N. \quad (8)$$

Система уравнений (3)–(8) представляет собой математическую модель процесса массообмена в зоне массообмена кристаллизатора для полувращательного режима ее работы при произвольном числе ячеек N .

Рассмотрим в самом общем виде алгоритм поиска решения системы уравнений (3)–(8).

Прежде всего, заметим, что система уравнений может быть разбита на N подсистем, каждая из которых связана с предшествующей

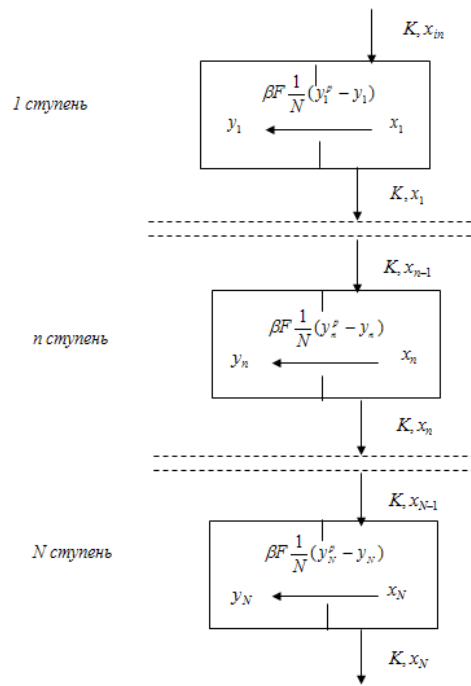


Рис. 2. Схема противоточной зоны кристаллизатора в период массообмена.

составом кристаллической фазы этой (предшествующей) системы и представляющая собой неоднородную систему из двух уравнений. В свою очередь, каждая из этих неоднородных систем имеет одну и ту же однородную систему, общее решение которой, естественно, одинаково. Таким образом, общее решение неоднородной системы, описывающее процесс кристаллизации в зоне массообмена, сводится к нахождению общего решения однородной системы каждой из N подсистем, называемого фундаментальной системой решений; нахождению общего решения каждой из N подсистем с помощью одного из методов, например, методом вариации произвольных постоянных. Частное решение неоднородной системы уравнений применительно к реальной системе «кристаллическая фаза – жидкая фаза» сводится к решению задачи Коши при соответствующих начальных условиях [13].

Математическая модель зоны массообмена кристаллизатора в случае стационарного режима ее работы

Рассмотрим математическую модель зоны массообмена кристаллизационной колонны, работающей в стационарном режиме, структура которой соответствует ячеечной модели продольного перемешивания [14].

Ячеечная модель предполагает, что аппарат состоит из ряда одинаковых ячеек полного перемешивания, через которые проходят потоки обеих фаз. На рис. 3 представлена схема противоточной зоны массообмена кристаллизатора в соответствии с ячеечной моделью продольного

перемешивания. Общее число симметричных ячеек полного смешения составляет N

При этом, $1 \leq n \leq N$, где n – любая произвольная ячейка. Массовые расходы кристаллической и жидкой фаз равны, соответственно, K и M .

Составим уравнения материального баланса по НПК для каждой из ячеек (см. рис.3).

Для первой ячейки:

$$K(x_{in} - x_1) = \frac{\beta F}{N}(y_1^p - y_1); M(y_2 - y_1) = -\frac{\beta F}{N}(y_1^p - y_1).$$

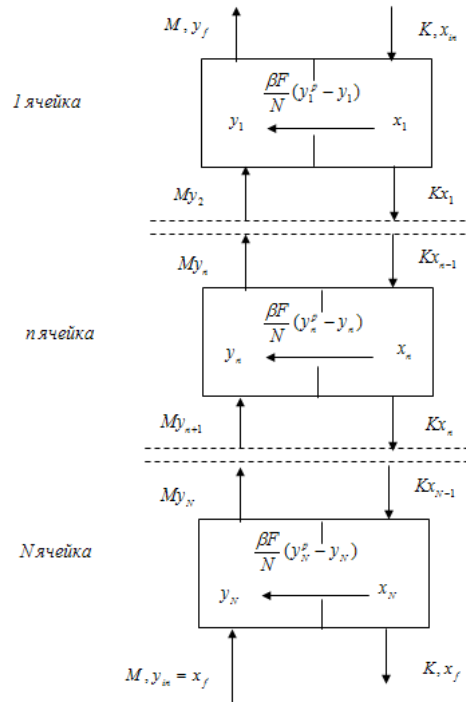


Рис. 3. Схема противоточной зоны кристаллизатора при стационарном режиме.

$$K(x_{n-1} - x_n) = \frac{\beta F}{N}(y_n^p - y_n); M(y_{n+1} - y_n) = -\frac{\beta F}{N}(y_n^p - y_n).$$

Для N -ой ячейки

$$K(x_{N-1} - x_N) = \frac{\beta F}{N}(y_N^p - y_N); M(y_{in} - y_N) = -\frac{\beta F}{N}(y_N^p - y_N).$$

После некоторых преобразований и с учетом того, что $y_{in} = x_f = x_N$, представленная система уравнений будет выглядеть:

$$\left(\frac{b}{N} + 1\right)x_1 - \frac{b}{NR}y_1 = x_{in}, \quad (9)$$

$$\frac{a}{N}Rx_1 - \left(\frac{a}{N} + 1\right)y_1 + y_2 = 0, \quad (10)$$

$$x_{n-1} - \left(1 + \frac{b}{N}\right)x_n + \frac{b}{NR}y_n = 0, \quad (11)$$

$$\frac{a}{N}Rx_n - \left(1 + \frac{a}{N}\right)y_n + y_{n+1} = 0, \quad (12)$$

$$x_{N-1} - \left(1 + \frac{b}{N}\right)x_N + \frac{b}{NR}y_N = 0, \quad (13)$$

$$\left(1 + \frac{a}{N}R\right)x_N - \left(1 + \frac{a}{N}\right)y_N = 0. \quad (14)$$

Система алгебраических уравнений (9)–(14) представляет собой математическую модель процесса массообмена в противоточной зоне кристаллизатора при стационарном режиме ее работы.

Графическая интерпретация решений систем дифференциальных и алгебраических уравнений ((3)–(8) и (9)–(14)). Обсуждение полученных результатов

Решения были найдены применительно к бинарной системе с неограниченной взаимной растворимостью компонентов флуорен – 2-метилнафталин [15]. При этом было принято: $N = (1, 2, 3)$; $R = 2.845$; $a = (1, 3, 6, 9)$; $M/K = 0.75$; $x_{in} = 10$ г/кг.

На рис. 4, 5 представлены фазовые траектории и векторы материального баланса [12] процесса кристаллизации в зоне массообмена, моделируемой одной, двумя или тремя ячейками полного смешения по обеим фазам при полциклическом и стационарном режимах работы этой зоны кристаллизатора. При этом отношение пропускных способностей поверхностной и потоковой стадий массопереноса по жидкой фазе было принято 3 (рис. 4) и 9 (рис. 5). Здесь фазовая траектория (рис. 4 а, б, в; 5 а, б, в) показывает связь между составами субстанций в рамках цикла. Движущая сила процесса кристаллизации в пределах цикла, $y^p - y$, или монотонно уменьшается во времени для любой степени (рис. 6), или скачкообразно уменьшается от степени к степени (рис. 6б и 6в).

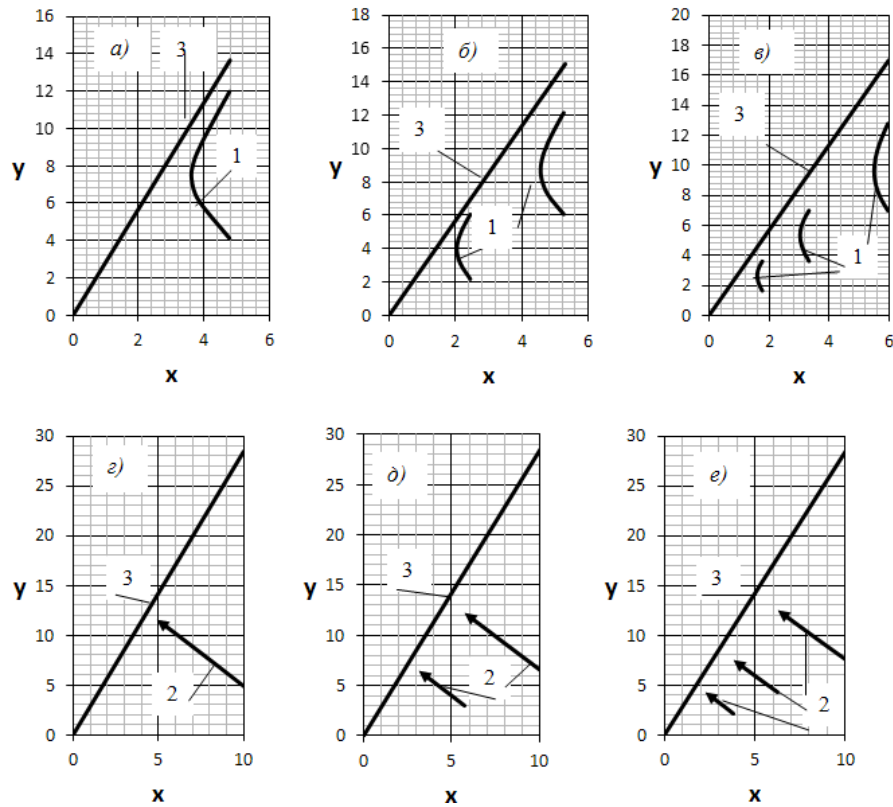


Рис. 4. Результаты процесса кристаллизации в зоне массообмена кристаллизатора, моделируемые различным числом ячеек полного смешения по обеим фазам при соотношении потоков $M/K = 0.75$, при критерии массопереноса, равном 3: а), б), в) – полувциклический режим работы зоны массообмена; г), д), е) – стационарный режим; 1 – фазовая траектория; 2 – вектор материального баланса; 3 – линия равновесия; а) и г) – одна ячейка полного смешения; б) и д) – две ячейки; в) и е) – три ячейки полного смешения.

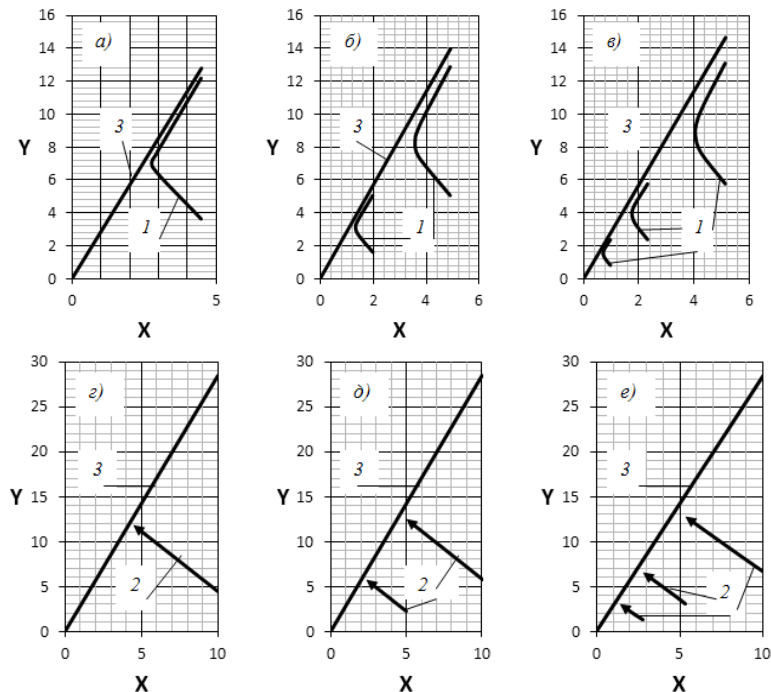


Рис. 5. Результаты процесса кристаллизации в зоне массообмена кристаллизатора, моделируемые различным числом ячеек полного смешения по обеим фазам при соотношении потоков $M/K = 0.75$, при критерии массопереноса равном 9: а), б), в) – полувциклический режим работы зоны массообмена; г), д), е) – стационарный режим; 1 – фазовая траектория; 2 – вектор материального баланса; 3 – линия равновесия; а) и г) – одна ячейка полного смешения; б) и д) – две ячейки; в) и е) – три ячейки полного смешения.

Стационарный процесс кристаллизации на рис. 4 и 5 представлен векторами материального баланса (рис. 4.г, д, е; рис. 5.г, д, е), последняя точка которого характеризует вырожденную рабочую линию процесса.

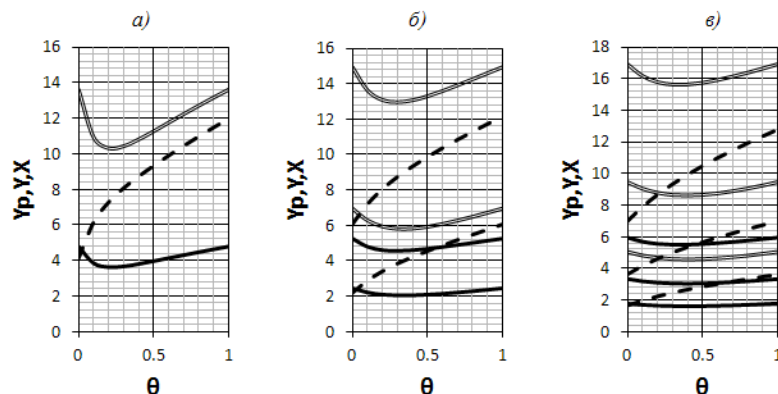


Рис. 6. Зависимость составов фаз и равновесных концентраций НПК в жидкой фазе от времени процесса в рамках цикла при полуциклическом режиме работы зоны массообмена кристаллизатора при $a = 3$: а) одноступенчатая модель процесса; б) двухступенчатая модель; в) трехступенчатая модель; сплошные линии характеризуют составы кристаллических фаз; пунктирные линии – составы жидких фаз; двойные линии – равновесные концентрации НПК в жидких фазах.

Сравнение конечной концентрации процесса кристаллизации при любой одинаковой интенсивности продольного перемешивания в зоне массообмена и любом одинаковом значении критерия массообмена, a , для различных режимов работы зоны показывает преимущество полуциклического режима по сравнению со стационарным (рис. 4, 5). Для количественной оценки этого преимущества воспользуемся такими критериями эффективности как степень извлечения и число теоретических ступеней. Степень извлечения для любого режима работы зоны массообмена может быть рассчитана по формуле

$$\eta = 1 - \frac{x_f}{x_{in}}.$$

Число теоретических ступеней по результатам эксперимента может быть найдено по формуле:

$$n_T = \frac{\ln \frac{x_{in} - x_{in}^p}{x_f - x_f^p}}{\ln(R \frac{M}{K})},$$

где x_{in}^p – равновесное значение состава кристаллической фазы на входе в зону массообмена; x_f^p – равновесное значение состава кристаллической фазы на выходе из зоны массообмена, $x_{in}^p = \frac{y_f}{R}$, $x_f^p = \frac{y_{in}}{R}$.

Результаты сопоставления двух режимов работы зоны массообмена кристаллизатора представлены на рис. 7 и 8.

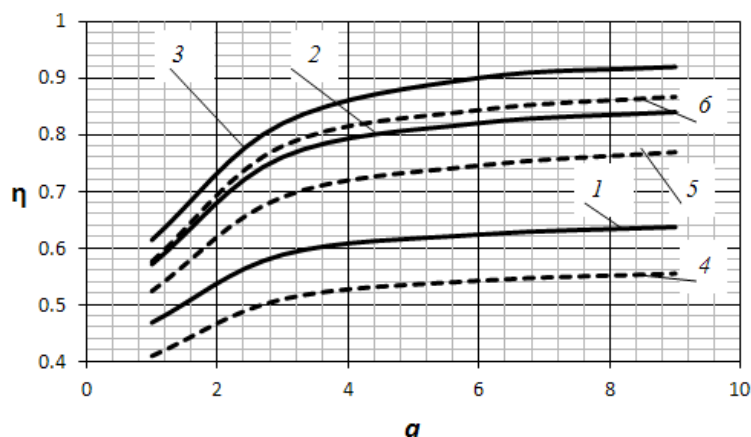


Рис. 7. Зависимость степени извлечения от критерия массопереноса для моделей процесса кристаллизации зоны массопереноса кристаллизатора с различным числом ступеней полного смешения N по обеим фазам: 1, 2, 3 – полуциклический режим работы зоны массопереноса при N , равном, соответственно, 1, 2 и 3; 4, 5, 6 – стационарный режим работы зоны массопереноса при N , равном, соответственно, 1, 2 и 3.

На рис. 7 представлено сопоставление различных режимов работы зоны массообмена кристаллизатора, моделируемой различным числом ячеек полного смешения по обеим фазам, при различных значениях критерия массопереноса a . Видно, что при любых значениях a и N степень извлечения для полувциклического режима превосходит степень извлечения для стационарного режима.

На рис. 8 показано влияние продольного перемешивания и критерия массообмена на эффективность разделения при полувциклическом режиме работы зоны массообмена, выраженной в виде отношения числа теоретических ступеней при разных режимах работы зоны: полувциклическом и стационарном.

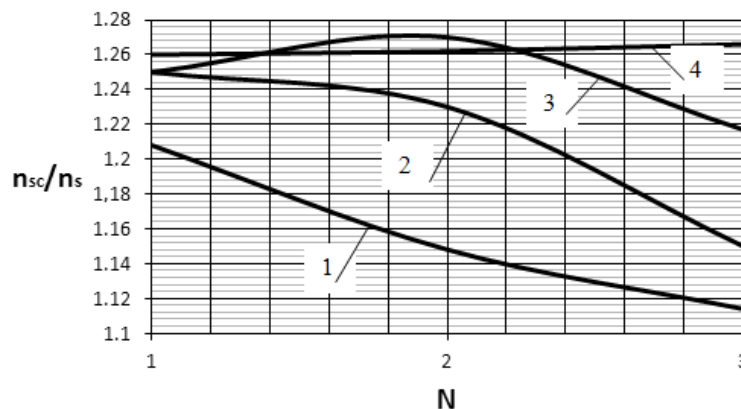


Рис. 8. Зависимость эффективности разделения зоны массообмена кристаллизатора от продольного перемешивания при различных значениях критерия массопереноса a всей зоны: 1 – $a = 1$; 2 – $a = 3$; 3 – $a = 6$; 4 – $a = 9$.

Увеличение общего критерия массопередачи до $a = 3$ (кривая 2 рис. 8) ведет к возрастанию эффективности использования полувциклического режима при любом значении N по сравнению с предыдущей серией опытов (кривая 1 рис.8), однако влияние снижения индивидуального для каждой ячейки критерия массообмена сказывается на характере этой кривой – эффективность использования полувциклического режима снижается с увеличением числа ячеек (с уменьшением значения индивидуального критерия массообмена).

Серия опытов с общим критерием массообмена, равным 6 (кривая 3 рис.8) характеризуется уже наличием экстремальной точки

при $N = 2$ ($\frac{a}{N} = 3$), т.е. на участке от $N = 1$ до $N = 2$ наблюдается возрастание эффективности использования полувциклического режима, а на участке от $N = 2$ до $N = 3$ – снижение эффективности. Значимость обоих факторов (a и N)

ОБОЗНАЧЕНИЯ:

a – критерий эффективности массообмена; b – отношение пропускных способностей поверхностной и потоковой стадий массообмена по кристаллической фазе; F – поверхность контакта фаз, m^2 ; M – массовый расход жидкой фазы, kg/c ; $\bar{M}$ – масса жидкой фазы в ячейке в любом периоде цикла, kg ; X – концентрация НПК в кристаллической фазе, $(г\text{ НПК})/(кг\text{ см.})$; y – концентрация НПК в жидкой фазе,

Видно, что влияние продольного перемешивания на эффективность использования полувциклического режима работы зоны массопередачи не однозначно для разных значений критерия массопередачи всей зоны a . При $a = 1$ (кривая 1 рис. 8) с увеличением числа ячеек полного смешения зоны массообмена эффективность использования полувциклического режима снижается за счет снижения критерия массопередачи для каждой ячейки, $\frac{a}{N}$, т.е. снижение индивидуального для каждой ячейки критерия массообмена с увеличением числа ячеек является более существенным фактором, нежели уменьшение продольного перемешивания.

соизмерима. При $a = 9$ (кривая 4 рис.8) наблюдается монотонное увеличение эффективности использования полувциклического режима работы зоны массопередачи с уменьшением продольного перемешивания, несмотря на постепенное снижение индивидуального критерия массообмена.

Выводы

Результаты численного эксперимента показывают преимущество использования полувциклического режима работы зоны массообмена кристаллизатора по сравнению со стационарным режимом этой зоны во всем диапазоне изменения параметров процесса (a и N) при одинаковой структуре потоков обоих режимов.

В реальных условиях циклический режим работы обеспечивает понижение продольного перемешивания обеих фаз по сравнению со стационарным режимом [4], что позволяет сделать вывод о практической значимости полученных результатов.

(гНПК)/(кг см.); R – константа фазового равновесия; K – массовый расход кристаллической фазы, кг/с; $\bar{K}$ – масса кристаллической фазы в ячейке в любой период цикла, кг; n_{sc} – число теоретических ступеней для полуциклического режима работы зоны массообмена; n_s – число теоретических ступеней для стационарного режима работы зоны массообмена; η – степень извлечения примеси (НПК); β – коэффициент массоотдачи по жидкой фазе; τ – текущее время цикла, с; θ – текущее относительное время цикла.

ИНДЕКСЫ:

p – равновесная концентрация; in – концентрация НПК в кристаллической или жидкой фазах на входе в зону массообмена; f – концентрация НПК в кристаллической или жидкой фазах на выходе из зоны массообмена; sc – полуциклический режим работы зоны массообмена; s – стационарный режим работы зоны массообмена.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Cannon M.R. Distillation, absorption and extraction column // The Oil & Gas J. 1952. V. 51. № 12. P. 268–271.
2. Cannon M.R. Liquid extractor // The Oil & Gas J. 1956. V. 54. № 38. P. 68–69.
3. Cannon M.R. Controlled cycling improves various processes // Ind. Eng. Chem. 1961. V. 53. № 8. P. 629.
4. Szabo T.T., Lloyd W.A., Cannon M.R. [et al.] Controlled cycling extraction // Chem. Eng. Progr. 1964. V. 60. № 1. P. 66–70.
5. Мясоеденков В.М., Носов Г.А., Хайбулина Е.М. Анализ работы шнековой кристаллизационной колонны в циклическом и стационарном режимах // Теор. основы хим. технологии. 2012. Т. 46. № 2. С. 191–198.
6. Гельперин Н.И., Полоцкий Л.М. Мясоеденков В.М. Исследование инжекторной экстракционной колонны при работе в циклическом режиме // Хим. промышленность. 1970. № 3. С. 203–206.
7. Гельперин Н.И., Полоцкий Л.М., Мясоеденков В.М. Исследование циклической инжекторной экстракционной колонны на основе планирования эксперимента // Труды МИТХТ им. М.В. Ломоносова. 1973. Т. 3. Вып. 1. С. 167–172.
8. Фандеев М.А., Гельперин Н.И., Назаров П.С. Жидкостная экстракция с регулируемыми циклами // Теор. основы хим. технологии. 1974. № 1. С. 107–110.
9. Конобеев Б.И., Арутюнян Г.Р., Назаров П.С. Исследование циклической ректификации в тарельчатой ректификационной колонне // Теор. основы хим. технологии. 1977. № 4. С. 491–501.
10. Комиссаров Ю.А., Гордеев Л.С., Вент Д.П. Научные основы процессов ректификации. учебное пособие для вузов в 2-х т. / Под ред. Л.А. Серафимова. М.: Химия, 2004. Т. 1. 270 с.
11. Гельперин Н.И., Носов Г.А. Основы техники фракционной кристаллизации. М.: Химия, 1986. 304 с.
12. Айнштейн В.Г., Захаров М.К., Носов Г.А., Захаренко В.В., Зиновкина Т.В., Таран А.Л., Костянян А.Е. Общий курс процессов и аппаратов химической технологии: в 2-х кн. / Под ред. В.Г. Айнштейна. М.: Университетская книга, Логос, Физматкнига, 2006. Кн. 1. 912 с. Кн. 2. 872 с.
13. Пантелеев А.В., Якимова А.С., Босов А.В. Обыкновенные дифференциальные уравнения в примерах и задачах: учеб. пособие для вузов. М.: Высшая школа, 2001. 376 с.
14. Гельперин Н.И., Пибалк В.Л., Костянян А.Е. Структура потоков и эффективность колонных аппаратов химической промышленности. М.: Химия, 1977. 264 с.
15. Кравченко В.М. Двойные системы флуорена // Журн. прикладной химии. 1952. Т. 25. № 9. С. 943–945.

EFFICIENCY OF USING THE SEMI-CYCLIC MODE IN A SCREW CRYSTALLIZATION COLUMN

V.M. Myasoyedenkov[@], B.N. Shapanbayev

M.V. Lomonosov Moscow State University of Fine Chemical Technologies, Moscow, 119571 Russia

[@]Corresponding author e-mail: Myasoedenkov39@mail.ru

The theoretical analysis of the efficiency of using the semi-cyclic mode in a screw crystallization column was made. It is shown that the semi-cyclic operating mode of a column provides a higher extent of extraction of a low-melting component than the stationary mode depending on the intensity of longitudinal mixing and on the mass exchange factor.

Keywords: crystallization, cycle, period, extent of extraction, low-melting component, cyclic mode, stationary mode.

PELLETIZING IN POWDER MATERIALS WITH THE USE OF "FATTENING" TECHNOLOGY

R.V. Morozov[@], postgraduate, Yu.A. Taran, assistant of professor,

A.L. Taran, head of the department

Department of Chemical Engineering

M.V. Lomonosov Moscow State University of Fine Chemical Technologies, Moscow, 119571 Russia

[@]Corresponding author e-mail: capsula2@mail.ru

The pelletizing process in plate granulators with the use of "fattening" technology has been investigated. A mathematical description of various process versions including pellet nucleation and their fragmentation is presented.

Keywords: pelletizing, encapsulation, mathematical modeling.

The advancement of add-on palletizing technology is related primarily to the necessity to obtain pellets of larger size with considerably higher quality indices than those to be reached in granulation towers. [1, 2]. Melts, solutions, powders with or without a binder may be used for original pellet fattening [3]. In this case it is possible to change the composition of the product being palletized or encapsulate the pellets obtained [3].

The process is carried out in paddle or screw mixers, rotary drums, inclined axle plates [3] and pelletizer types [2].

Fattening is the process used for add-on original pellets (often produced by prilling and, therefore, not strong enough) with a powder (with or without a binder) by palletizing in apparatus including those of plate type [3].

In the course of the process it is necessary to avoid pellet nucleation and their fragmentation. As the process of pellet size gain is a random one Fokker-Planck equation is used for a description of prill size distribution [4]:

$$\frac{\partial n(r, \tau)}{\partial \tau} = \frac{\partial}{\partial r} \left[-v_+ n(r, \tau) + (D_+ + D_-) \frac{\partial n(r, \tau)}{\partial r} \right], \quad (1)$$

where v_+ – average rate of prill size variation; D_+ , D_- – the coefficients of prill size variation rate, n – prill size distribution density, τ – time.

The initial condition: $n(r, 0) = n_0(r)$; boundary condition: $n(0, \tau) = 0$; $n(\infty, \tau) = 0$;

and the normalization condition:

$$\int_0^\infty n(r, \tau) dr = 1;$$

The solution can be written as [5]:

$$n(r, \tau) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma}} \int_0^\infty \left[\frac{\exp \left[-\frac{1}{2} \left(\frac{re^{(\mu_- - \mu_+)\tau} - 1}{\sigma} \right)^2 \right]}{\exp \left[-\frac{1}{2} \left(\frac{re^{(\mu_- - \mu_+)\tau} + 1}{\sigma} \right)^2 \right]} \right] n_0(\xi) d\xi, \quad (2)$$

where $\sigma^2 = \frac{D_+ + D_-}{\mu_- - \mu_+} [e^{2(\mu_- - \mu_+)\tau} - 1]$, $\mu_\pm = \frac{v_\pm}{r}$ –

the frequency of particle detachment (breaking away) and attachment, $v_\pm$ – prill growth (breakage) rate.

The equation (1) is solved by means of numerical and graphical-analytical methods.

In calculation by the finite differences method the simplified equation version (1) has being solved [6]:

$$\frac{d\psi(x, \tau)}{d\tau} + \frac{d}{dx} [\lambda(x, \tau)\psi(x, \tau)] = 0, \quad (3)$$

where $\psi \equiv n$, $x \equiv r$, $\lambda \equiv v_l$, $(D_+ + D_-) \equiv 0$.

As a basis of the initial data the prill size distribution for ammonium nitrate as per GOST 2-85 has been used [1]:

Table 1

d_{rp} , mm	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5
n, %	3	12.5	70	12.5	2

The linear growth rate of calcium ammonium nitrate has been used as a result of the experimental data obtained from the procedure for its calculation proposed by the authors [3, 7].

In this case prill breakage and agglomeration are ignored. From the practice point of view this is an ideal variant of carrying out the "fattening" process.

As in the previous case it is assumed that prill nucleation does not occur but their partial breakage takes place (with ϕ fraction). As it follows Fokker-Planck equation is modified taking into account the obvious relationship of the law of conservation of substance and the expression for time derivative of the integral of the unknown function $n(r, \tau)$ over the movable volume $V(\tau)$ which is closed by the surface $S(\tau)$ assuming that as a result of breakage there are two fragments:

$$\begin{aligned} \frac{d}{d\tau} \int_{S(\tau)} n dV &= \int_{S(\tau)} q_\pm dS + \int_{S(\tau)} \phi q_n dS + \int_{S(\tau)} 2\phi q_n dS \Rightarrow \\ &\Rightarrow \int_{V(\tau)} \left[\frac{dn}{d\tau} + \text{div}(v_l n) \right] dV = \int_{V(\tau)} \text{div} q_\pm dV + \\ &+ \int_{V(\tau)} \text{div} \phi q_n dV + \int_{V(\tau)} \text{div} 2\phi q_n dV, \end{aligned} \quad (4)$$

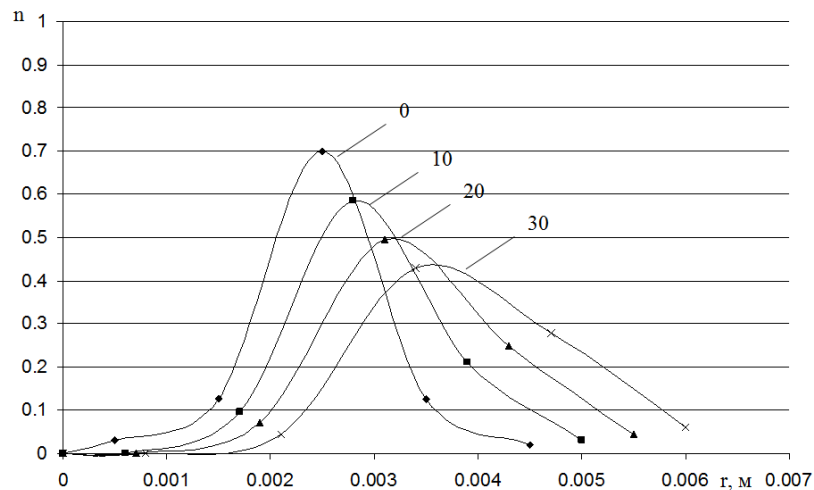


Fig. 1. Changing the distribution density of the calcium ammonium nitrate granules in size with time n . The numbers on the curves – time, s.

where $q_{\pm} = (D_{+} + D_{-})\nabla n$, $q_n = v_l n$, v_l – linear growth rate of prills, ∇ – the Hamiltonian operator;

Turning to differential form of the equation (4), we obtain

$$\frac{\partial n(r, \tau)}{\partial \tau} = \frac{\partial}{\partial r} \left[-(1-\varphi)v_l n(r, \tau) + (D_{+} + D_{-}) \frac{\partial n(r, \tau)}{\partial r} \right] + \frac{\partial}{\partial r'} (2\varphi v_l n(r, \tau)), \quad (5)$$

wherein r – current for spherical or r' – equivalent to non-spherical radius of the fragments, in general, if fragmentation occurs at ξ fragments, $r' = r / \sqrt[3]{\xi}$, equation (5) becomes:

$$\frac{\partial n}{\partial \tau} = \frac{\partial}{\partial r} \left[-(1-\varphi)(1-2\sqrt[3]{\xi})v_l(r)n + [D_{+}(r) + D_{-}(r)] \frac{\partial n}{\partial r} \right] \quad (6)$$

The numerical solution of the equation (6) by the method of finite differences [8] with the use of the implicit scheme when prills are broken into two fragments of equal size with the fraction of prills being broken φ equal 0.5 is presented in fig. 2. When compared with the case given in fig. 1 there is a “drift” of time distribution density observed in fig. 2. An increase in polydispersity of the product being produced is evident when breakage of the prills being processed is not prevented by the technological means. This correlates well with practice. The calculation results disagree with experiment not more than $10 \pm 2\%$ with probability equal to 95%.

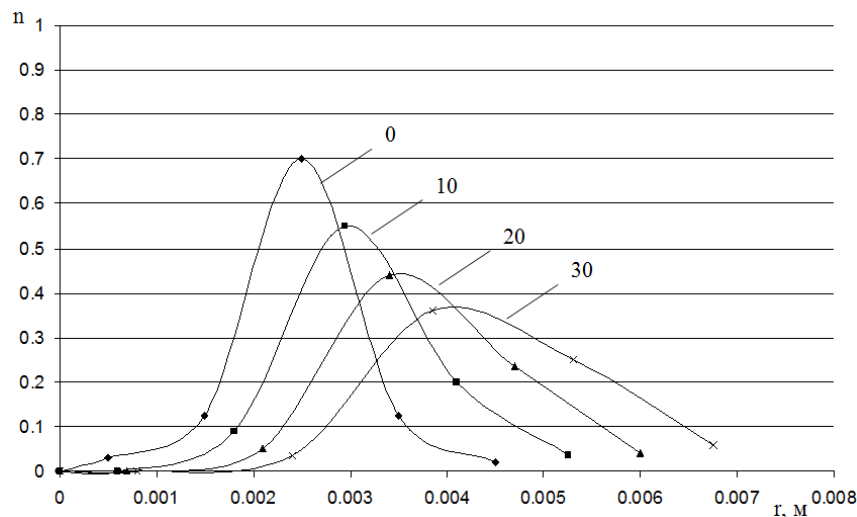


Fig. 2. Changing the distribution density of the calcium ammonium nitrate granules in size with time n . The numbers on the curves - time, s.

Apart from the above we have also investigated other process variants including the variants in which nucleation of new prills from the powder exists with both breakage or non-breakage of some

prills formed. In addition, the program for algorithm implementation that takes into account the influence of breakage and agglomeration of prills in arbitrary proportions has been developed.

REFERENCES:

1. Production of ammonium nitrate in large unit capacity aggregates / Ed. V.M. Olevsky. M.: Chemistry, 1990. 285 p. (in Russ.).
2. Klassen P.V., Grishaev I.G. Basic fertilizer technology processes. M.: Chemistry, 1990. 304 p. (in Russ.).
3. Taran A.L. Theory and practice of the melts and powders granulation processes: dissertation. M.: MITHT, 2001. 487 p. (in Russ.).
4. Beybalayev V.D. Generalized Fokker-Planck Equation and its application to problems of heat and mass transfer // Modern problems of science and education. 2007. № 1. P. 7–12. (in Russ.).
5. Vasenin N.V., Kuznetsov A.A., Sirota I.S. Kinetics of a bulk materials granulation in a drum granulator-pelletizers // Chem. prom. 1992. № 12. P. 33–37. (in Russ.).
6. Odintsov A.V. Encapsulation of fertilizer pellets in the heterophase shell: dissertation. Ivanovo: IGHTU, 2010. 129 p. (in Russ.).
7. Taran Y.A. Design and Analysis of melts granulation processes using environmentally friendly and energy-saving schemes: dissertation. M.: MITHT, 2011. 254 p. (in Russ.).
8. Samarsky A.A. The theory of difference schemes. M.: Science, 1983. 616 p. (in Russ.).

ГРАНУЛООБРАЗОВАНИЕ В ПОРОШКООБРАЗНЫХ МАТЕРИАЛАХ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ТЕХНОЛОГИИ “FATTENING”

Р.В. Морозов*, Ю.А.Таран, А.Л. Таран

*Московский государственный университет тонких химических технологий
имени М.В. Ломоносова, Москва, 119571 Россия*

**Автор для переписки, e-mail: capsula2@mail.ru*

Рассмотрен процесс гранулообразования при использовании технологии “fattening” в грануляторах тарельчатого типа. Дано математическое описание различных вариантов протекания процесса, в том числе с учетом зарождения гранул и их возможного дробления.

Ключевые слова: *гранулирование, капсулирование, математическое моделирование.*

ХАРАКТЕРИСТИКА ЭЙЛЕРА КАК ТОПОЛОГИЧЕСКИЙ ИНВАРИАНТ ПРАВИЛ АЗЕОТРОПИИ

Л.А. Серафимов^{1*}, профессор, А.К. Фролкова¹, заведующий кафедрой,

Л.А. Хахин², старший научный сотрудник

¹кафедра Химии и технологии основного органического синтеза

МИТХТ им. М.В. Ломоносова, Москва, 119571 Россия

²Объединенный центр исследований и разработок, Москва, 119333 Россия

*Автор для переписки, e-mail: serafimov@list.ru

Показана роль характеристики Эйлера в обосновании двух независимых форм правила азеотропии и в исследовании сфер, симплексов и комплексов любых размерностей. Характеристика Эйлера рассмотрена в виде альтернативной суммы элементов симплекса или комплекса и в виде алгебраической суммы топологических индексов особых точек на сфере.

Ключевые слова: азеотропия, правила азеотропии, топология, индекс Пуанкаре, характеристика Эйлера.

Введение

Как известно, правила азеотропии широко используются в термодинамико-топологическом анализе динамических систем химической технологии [1]. Суть этих правил заключается в том, что согласно теореме Хопфа [2] алгебраическая сумма особых точек, взятых со знаком их индекса Пуанкаре на сфере любой размерности, равна характеристике Эйлера. Если при этом для представления траекторий развития динамических систем используются концентрационные симплексы, то основная задача получения правил азеотропии решается путем переноса основных свойств динамических систем, размещенных на сфере, на концентрационные симплексы, размерность которых равна размерности сферы. Такой перенос привел к двум независимым формам правил азеотропии.

Первая форма была предложена Л.А. Серафимовым в его работе [3] и развита в последующих публикациях, обобщенных в работе [4]. Вторая форма предложена В.Т. Жаровым [5]. Монография [6] построена, в основном, на использовании именно этой формы правила азеотропии (со ссылками на работы, посвященные как первой, так и второй форме). Впоследствии появились многие работы российских и зарубежных исследователей, ссылки на которые можно найти в обзоре [7].

Первая форма рассматриваемых правил предполагает общий топологический прием отображения результатов, получаемых на сфере, на концентрационный симплекс путем построения из двух симплексов так называемого диэдра, который гомеоморфен сфере [8].

Второй метод, чисто геометрический, основан на том, что исходный концентрационный симплекс входит составляющим в многомерные гомологи октаэдра. Число таких симплексов равно 2^k , где k – компонентность симплекса. Эта форма ограничена только случаем рассмотрения динамической системы в concentra-

ционных симплексах и не распространяется на случаи, когда в системе протекают химические реакции или наблюдаются бифуркации через сложные особые точки, а также в общих случаях, когда вместо концентрационного симплекса динамическая система развивается в комплексе, например, в многоугольнике. Этим недостатком лишена первая форма.

Обе независимые формы в частном случае трехкомпонентных систем сводятся к уравнениям, приведенным в работе Ю.В. Гурикова [9]. В прошлом столетии и за последнее время появилось очень много работ, в которых наряду с дальнейшим развитием теории термодинамико-топологического анализа допускаются неточности, а часто и ошибки [10–20]. Не вдаваясь в подробный анализ этих ошибок и опуская изложение этих работ (что заняло бы много места, выходящего за объем статьи), авторы решили изложить основные свойства топологических инвариантов, используемые явно (и неявно) в правилах азеотропии.

Данная статья посвящена свойствам характеристики Эйлера, которая лежит в основе правил азеотропии и является главным топологическим инвариантом, используемым в этих правилах. В 1758 году крупнейший математик XVIII века Леонард Эйлер опубликовал в записках Петербургской академии наук доказательство соотношения граней, ребер и вершин для двумерного случая:

$$\alpha_0 - \alpha_1 + \alpha_2 = 2, \quad (1)$$

где α_0 – число вершин, α_1 – число ребер, α_2 – число граней любого выпуклого многоугольника.

Дальнейшие аналоги этого уравнения, распространенные на многомерные пространства, а именно: сферы, симплексы и комплексы любых размерностей получили общепринятое название «характеристика Эйлера». Общность этого топологического инварианта строго дока-

зана [21–23] и активно используется в геоморфологии, химии, химической термодинамике и многих других областях знаний и дисциплинах.

В настоящее время характеристика Эйлера «Э» в общем виде записывается так:

$$\mathcal{E} = \alpha_0 - \alpha_1 + \alpha_2 - \alpha_3 + \dots + (-1)^m \cdot \alpha_m, \quad (2)$$

где α - элемент, а нижний индекс – размерность этого элемента от 0 до m - максимальной размерности элемента рассматриваемого объекта.

Легко доказать, что пространству любой размерности m можно поставить в соответствие определенную характеристику Эйлера [21], равную $(-1)^m$. Поэтому если размерность m четная, то $\mathcal{E} = +1$, а если нечетная - $\mathcal{E} = -1$.

Рассмотрим несколько примеров.

Прямая как модель одномерного пространства может быть разбита любым количеством точек α_0 на отрезки и два луча, уходящие в бесконечность. Общее уравнение (2) при этом имеет вид:

$$\mathcal{E} = \alpha_0 - \alpha_1. \quad (3)$$

Если число точек обозначить α_0 , то общее число отрезков и лучей будет равно $\alpha_1 = \alpha_0 + 1$, следовательно, $\mathcal{E} = -1$.

В случае плоскости уравнение (2) записывается следующим образом:

$$\mathcal{E} = \alpha_0 - \alpha_1 + \alpha_2. \quad (4)$$

Возьмем самый простейший случай разбиения данной плоскости любым количеством параллельных прямых, уходящих, как и плоскость, в бесконечность. Используем для подсчета уравнение $\mathcal{E} = -\alpha_1 + \alpha_2$, так как точек в этом случае нет ($\alpha_0 = 0$). α_1 прямых разобьет плоскость на $\alpha_2 + 1$ областей, две из которых уходят с трех сторон в бесконечность, а все остальные уходят с двух сторон в бесконечность. Очевидно, в этом случае $\mathcal{E} = +1$. Используя уравнение (2) для пространств измерения от 0 (точка) до 10, сведем полученные результаты в табл. 1.

Характеристика Эйлера любого плоского графа, состоящего из точек и ребер и имеющего вид дерева, равна +1 независимо от того, сколько точек и ребер имеет этот граф. Уравнение характеристики Эйлера в этом случае имеет вид:

$$\mathcal{E} = \alpha_0 - \alpha_1 = 1, \quad (5)$$

т.е. всегда число точек будет на единицу больше числа ребер. Для того же плоского графа, который замкнут:

Таблица 1. Характеристика Эйлера пространств различной размерности

Размерность пространств, m	Характеристика Эйлера, $\mathcal{E}$
0	+1
1	-1
2	+1
3	-1
4	+1
5	-1
6	+1
7	-1
8	+1
9	-1
10	+1

$$\mathcal{E} = \alpha_0 - \alpha_1 = 0. \quad (6)$$

Если же рассмотреть замкнутую фигуру не как граф, а как границу, которая разбивает плоскость на две части – внешнюю и внутреннюю, то в этом случае с учетом только внутренней части имеем:

$$\mathcal{E} = \alpha_0 - \alpha_1 + \alpha_2 = 1. \quad (7)$$

Топологически любая замкнутая фигура на плоскости гомеоморфна кругу, а ее граница гомеоморфна сфере. Таким образом, треугольник, который состоит из трех ребер, имеет характеристику Эйлера, равную нулю, в то же время треугольник как симплекс размерности, равной двум, т.е. взятый с внутренней частью, имеет характеристику Эйлера, равную +1.

Эта закономерность сохраняется для любого симплекса, т.е. характеристика Эйлера не зависит от размерности симплекса и является, таким образом, инвариантом относительно его размерности. В табл. 2 приведены различные элементы симплексов и их характеристика Эйлера, которая всегда равна единице. В качестве примера представлен ряд симплексов от точки до декатопа.

Нетрудно установить, что любая замкнутая фигура разделяет плоскость на две части: внутреннюю и внешнюю. Если учитывать не только внутреннюю часть фигуры, а и внешнюю часть плоскости, уходящую в бесконечность, то получим характеристику Эйлера, равную двум. Итак, пространство второй размерности согласно таблице 1 имеет характеристику Эйлера, равную единице, а разделенное на две части замкнутой кривой это же пространство приобретает характеристику Эйлера, равную двум. При этом характеристика Эйлера границы замкнутого многообразия, размерность которого равна единице, имеет характеристику Эйлера, равную нулю. Этой закономерностью мы воспользуемся несколько позже, пока же отметим, что в общем случае любой выпуклый многомерный многогранник,

Таблица 2. Количество элементов концентрационных симплексов и их характеристика Эйлера

α m	α_0	α_1	α_2	α_3	α_4	α_5	α_6	α_7	α_8	α_9	Э
m ₀	1										1
m ₁	2	1									1
m ₂	3	3	1								1
m ₃	4	6	4	1							1
m ₄	5	10	10	5	1						1
m ₅	6	15	20	15	6	1					1
m ₆	7	21	35	35	21	7	1				1
m ₇	8	28	56	70	56	28	8	1			1
m ₈	9	36	84	126	126	84	36	9	1		1
m ₉	10	45	120	210	252	210	120	45	10	1	1

который лежит по одну сторону от гиперплоскости, совпадающей с любой его гипергранью, имеет характеристику Эйлера равную единице. Подчеркнем, что здесь учитываются

все элементы многогранника, включая его внутреннее пространство. В табл. 3 приведены количества элементов и характеристики Эйлера многомерных кубов.

Таблица 3. Количество элементов многомерных кубов и их характеристика Эйлера

Размерность куба, n	Количество элементов куба										Характеристика Эйлера, Э
	α_0	α_1	α_2	α_3	α_4	α_5	α_6	α_7	α_8	α_9	
2	4	4	1								1
3	8	12	6	1							1
4	16	32	24	8	1						1
5	32	80	80	40	10	1					1
6	64	192	240	160	60	12	1				1
7	128	448	672	560	280	84	14	1			1
8	256	1024	1792	1792	1120	448	112	16	1		1
9	512	2304	4608	5376	4032	2016	672	144	18	1	1

Тетраэдр и куб являются комбинаторно-правильными многогранниками, число которых в трехмерном пространстве равно пяти. Они имеют двухмерную поверхность. В число таких многогранников входят помимо тетраэдра и куба октаэдр, додекаэдр и икосаэдр. В табл. 4 представлены элементы и характеристики Эйлера этих многогранников.

Таблица 4. Комбинаторно-правильные многогранники и характеристика Эйлера их поверхности в трехмерном пространстве

№ п.п.	Название многогранника	α_0	α_1	α_2	Э пов-ти
1	Тетраэдр	4	6	4	2
2	Куб	8	12	6	2
3	Октаэдр	6	12	8	2
4	Додекаэдр	12	30	12	2
5	Икосаэдр	20	30	20	2

С учетом внутренней части (α_3) все эти многогранники имеют характеристику Эйлера, равную единице. Многогранники, рассмотренные в табл. 4, вложены в трехмерное пространство. На плоскости им соответствуют многоугольники, число которых бесконечно много. Такие многоугольники содержат разное количество вершин, но все они гомеоморфны одномерной сфере. В трехмерном пространстве располагаются рассмотренные выше многогран-

ники. В четырехмерном пространстве таких комбинаторно-правильных многогранников будет шесть. Это пентатоп, четырехмерный куб, 16-гранник – аналог октаэдра, 24-гранник, 120-гранник и 600-гранник.

В пространстве пяти и более измерений имеется всего три комбинаторно-правильных многогранника. К ним относятся многомерный симплекс, многомерный куб и многомерный гомолог октаэдра [24]. Напомним, что многогранник любой размерности можно топологически отождествить с шаром той же размерности m , а можно, используя только поверхность многогранника, отождествить эту поверхность со сферой размерности, на единицу меньше. При этом размерность объектов отождествления будет равна $m-1$. Такая двойственность в определении симплексов, комплексов и особенно многогранников сегодня часто встречается в литературе [25]. В самом деле, например, треугольником и квадратом мы назовем фигуру, вырезанную из картона, и одновременно другую фигуру, полученную из спаянных отрезков проволоки. В первом случае речь идет о симплексе, где учитывается внутренний элемент, а во втором случае внутреннего элемента нет, а есть только граница того, что мы назвали треугольником или квадратом. Вместе с тем рассмотренные

фигуры названы одинаково, но характеристики Эйлера у них разные. В первом случае речь идет о некотором многообразии с краем. Во втором случае мы имеем дело с замкнутым многообразием. В топологии эти случаи различимы [26].

Уже отмечалось, что любое многообразие с краем имеет характеристику Эйлера, равную единице. Все эти многообразия имеют границу, которая гомеоморфна сфере той же размерности. Для плоских многообразий эта граница и называется обычно краем. Размерность границы любого многообразия на единицу меньше размерности самого многообразия.

Для двухмерного многообразия с краем учет внешней части пространства увеличивает характеристику Эйлера на единицу, и она равна двум. В общем случае для всех четных пространств характеристика Эйлера всегда будет равна двум, а для нечетных – нулю (добавление единицы к соответствующим строкам табл. 1). Такой результат можно получить, если записать характеристику Эйлера в виде:

$$\mathcal{E} = 1 + (-1)^m. \quad (8)$$

Пуанкаре [27] установил соответствие между точками сферы, поставленными на гиперплоскости той же размерности, и точками этой гиперповерхности. Такое соответствие наблюдается для всех точек, кроме одной, для которой прямая, определяющая проекцию точки сферы на гиперплоскость, становится параллельной этой гиперплоскости, т.е. когда гиперплоскость уходит в бесконечность.

Так как граница многообразия подобна сфере и имеет размерность, на единицу меньше размерности многообразия, то введем следующий прием представления многообразия и его границы. Так как нами рассматриваются концентрационные симплексы, то введем понятие компонентности любого элемента симплекса, которая на единицу больше его размерности. В самом деле, чистое вещество представлено в

концентрационном симплексе точкой, размерность которой равна нулю. Эта точка соответствует одному компоненту. Отрезок размерности 1 отвечает двухкомпонентной (бинарной) смеси. Смесь, состоящая из трех компонентов, представлена треугольником, размерность которого равна двум, и т.д. Такое представление поможет нам избежать некоторых трудностей изложения и восприятия материала в дальнейшем.

Поскольку существует однозначное соответствие точек гиперплоскости и многомерной сферы, очевидно, уравнение (8) так же определяет характеристику Эйлера и замкнутого многообразия, т.е. сферы любой размерности. В общем случае, уравнение, определяющее характеристику Эйлера для замкнутого многообразия, имеет вид [27]:

$$\mathcal{E} = (1 - R) \times [1 + (-1)^m], \quad (9)$$

здесь R – род замкнутого многообразия [28], равный числу дыр в этом многообразии.

Уравнение (9), как и все рассуждения до этого, предусматривает, что рассматриваемые объекты, независимо от того, являются ли они многообразием с краем или замкнутым многообразием, являются многообразиями, обладающими свойствами связности и ориентированности [29].

Допустим, в сфере четной размерности вырезан некоторый круг, диаметр которого меньше диаметра сферы (рис. 1а). Характеристика Эйлера в этом случае уменьшится на единицу. В самом деле, вырезанная часть есть многообразие с краем четной размерности m , равной размерности сферы. Характеристика Эйлера такого многообразия равна единице. Оставшаяся часть сферы тоже имеет характеристику Эйлера, равную единице, так как является так же многообразием с краем четной размерности. В сумме имеем размерность сферы 2.

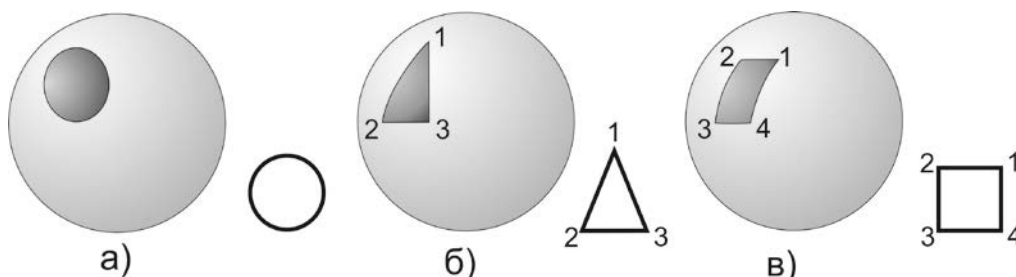


Рис. 1. Получение из сферы четной размерности двух многообразий с краем одинаковой конфигурации: а) двух кругов, б) двух треугольников, в) двух квадратов.

Теперь рассмотрим сферу нечетной размерности и вырежем в ней некоторую замкнутую часть. Мы получим многообразие с краем нечетной размерности, характеристика Эйлера которого будет равна +1. Так как характеристика

Эйлера сферы нечетной размерности равна нулю, оставшаяся часть сферы после вырезания будет иметь характеристику Эйлера, равную минус 1.

Вместе с тем ориентация многообразия с краем выявляется тогда, когда сравниваются

два разно ориентируемых многообразия, поэтому если рассматривать оставшуюся часть сферы отдельно, не принимая во внимание вырезанную часть, то можно считать ориентацию этой оставшейся части положительной, что и характеризуется табл. 1.

Характеристика Эйлера многообразия с краем не зависит от конфигурации многообразия. В связи с этим, если мы вырезали круглую часть, то оставшаяся часть также будет кругом. Если вырезали треугольник, то оставшаяся часть будет также треугольником (рис. 1б). Если вырезали квадрат, то оставшаяся часть сферы будет квадратом (рис. 1в). В общем случае, вырезая любой многоугольник, мы получим оставшуюся часть в виде многоугольника. Чтобы получить рассмотренные пары фигур, нужно преобразовать оставшуюся часть в плоскую фигуру той же конфигурации (рис. 1). Это понятно, так как многообразие с краем любой размерности, независимо от того, четная эта размерность или нечетная, всегда имеет $\mathcal{E}=+1$. Вместе с тем, согласно табл. 1, пространство

нечетной размерности имеет характеристику Эйлера, равную -1. Отсюда следует, что сфера нечетной размерности состоит из двух полусфер, ориентированных в противоположных направлениях (рис. 2). Так как любой симплекс размерности m гомеоморфен кругу той же размерности, из приведенных рассуждений следует, что любая сфера может быть склеена из двух полусфер. В пространстве четной размерности эти полусферы одной и той же ориентации, а в пространстве нечетной размерности эти полусферы имеют противоположную ориентацию. Поскольку полусфера есть многообразие с краем независимо от ориентации, а симплекс той же размерности также является многообразием с краем, то их характеристики Эйлера равны друг другу в случае как четных, так и нечетных пространств. Следовательно, для четных пространств из двух симплексов одной и той же ориентации можно получить две полусферы и склеить их с получением сферы. Аналогичную процедуру можно провести для сфер нечетной размерности [30].

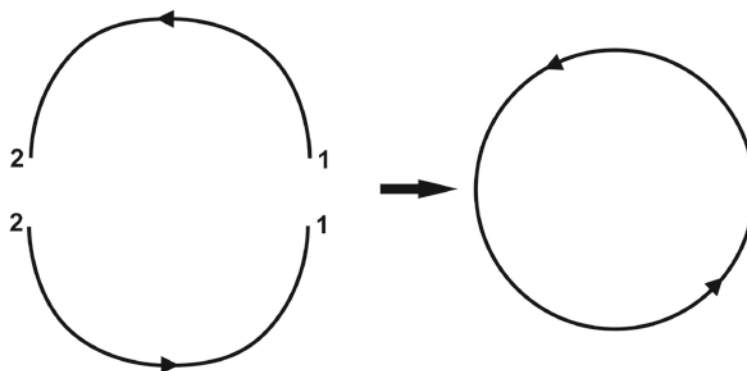


Рис. 2. Получение сферы нечетной размерности из двух нелинейных противоположно ориентированных симплексов путем склеивания их границ.

Если рассматривается поверхность трехмерного замкнутого многообразия, то границей такого многообразия является двухмерная замкнутая поверхность. На рис. 3 представлены некоторые замкнутые поверхности, размерность

которых равна двум и которые имеют род, равный нулю ($R=0$) (рис. 3а), единице ($R=1$) (рис. 3б) и двум ($R=2$) (рис. 3в). Это сфера, тор и крендель. В табл. 5 представлены характеристики Эйлера гиперповерхностей разных размерностей и рода [31].

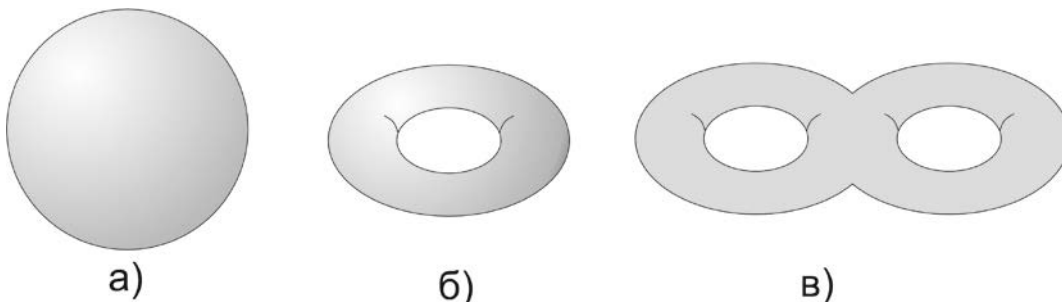


Рис.3. Двумерные многообразия разного рода: а) $R=0$; б) $R=1$; в) $R=2$.

Таблица 5. Характеристика Эйлера для замкнутых многообразий как функция их размерности и рода

$\begin{matrix} R \\ m \end{matrix}$	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0	2	0	2	0	2	0	2	0	2	0	2
1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	2	0	-2	-4	-6	-8	-10	-12	-14	-16	-18
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	2	0	-2	-4	-6	-8	-10	-12	-14	-16	-18
5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	2	0	-2	-4	-6	-8	-10	-12	-14	-16	-18
7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8	2	0	-2	-4	-6	-8	-10	-12	-14	-16	-18
9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	2	0	-2	-4	-6	-8	-10	-12	-14	-16	-18

Сфера является замкнутым многообразием нулевого рода. В правилах азеотропии используются именно сферы, имеющие в зависимости от компонентности исследуемой смеси любую размерность.

Отметим, что характеристика Эйлера подчиняется правилу аддитивности.

В основу правил азеотропии в форме, предложенной Серафимовым, положена идея диэдра. Согласно этой идее, два симплекса размерности m склеиваются по своим границам с получением диэдра, т.е. многогранника с двумя гранями той же размерности, который подобен сфере. Необходимость получения сферы диктуется тем, что на сфере, согласно теореме Хопфа [2, 26], алгебраическая сумма индексов особых точек равна характеристике Эйлера. Для отдельно взятого симплекса получить такой результат не представляется возможным, так как на границе симплекса, как уже отмечалось, всегда имеются особые точки, минимальное число которых равно двум. Определить же индекс многообразия с краем можно только согласно теореме Кронекера-Пуанкаре-Хопфа в случае, когда на границе отсутствуют особые точки. Кстати, Пуанкаре определял характеристику Эйлера как общий индекс сферы [27]. Действительно, для замкнутых многообразий их обобщенный индекс как алгебраическая сумма индексов особых точек и является в рассматриваемом случае характеристикой Эйлера. Разница заключается в том, что в отличие от многообразий с краем, не имеющим особых точек на границе, характеристика Эйлера может быть вычислена независимым путем как функция размерности и рода замкнутой поверхности с помощью уравнения (9).

Если многообразие с краем не имеет особых точек на границе, то характеристика Эйлера, выраженная как алгебраическая сумма индексов особых точек, равна +1 независимо от четности или нечетности пространства. Однако уже выше сказано, что среди диаграмм фазового равновесия, которым и соответствуют правила азеотропии, подобные случаи исключены.

В связи с этим необходимо подробно рассмотреть и уяснить разницу в выражениях характеристики Эйлера сферы как альтернативной суммы отдельных элементов симплекса или комплекса и как алгебраической суммы индексов особых точек на сфере любой размерности. В первом случае, согласно уравнению (2), элементы замкнутого многообразия четной размерности имеют знак плюс, а нечетной - знак минус. Для представления поверхностей замкнутых фигур разного рода удобно использовать многомерные графы, которые в силу гомеоморфности идентичны фигурам, приведенным на рис. 3. На рис. 4 представлены многообразия разного рода, размерность поверхности которых равна двум, но выраженные трехмерными графами. Характеристика Эйлера их поверхности равна соответственно двум, нулю и минус двум.

Во втором случае эти знаковые отличия принимают на себя простые особые точки определенных индексов (+1 или -1) или сложные особые точки, если их индекс отличен от нуля. Таким образом, одну и ту же сферу любой размерности можно выразить или с помощью уравнения (2), используя элементы поверхности соответствующего симплекса, или с помощью уравнения (4), которому соответствует алгебраическая сумма индексов особых точек на поверхности того же симплекса.

Индекс простой особой точки обычно называют индексом Пуанкаре. Он определяется степенью вращения векторного поля равновесных нод в окрестности этой точки, иными словами, каждая простая особая точка располагается в центре замкнутого многообразия. Разработаны различные способы определения индекса Пуанкаре простых особых точек любого типа, в частности, знак индекса равен знаку произведения характеристических корней линейного приближения, описывающей поведение системы в окрестности особой точки [32]. Если особая точка является сложной и ее индекс Пуанкаре равен нулю, то она не входит в уравнение правила азеотропии.

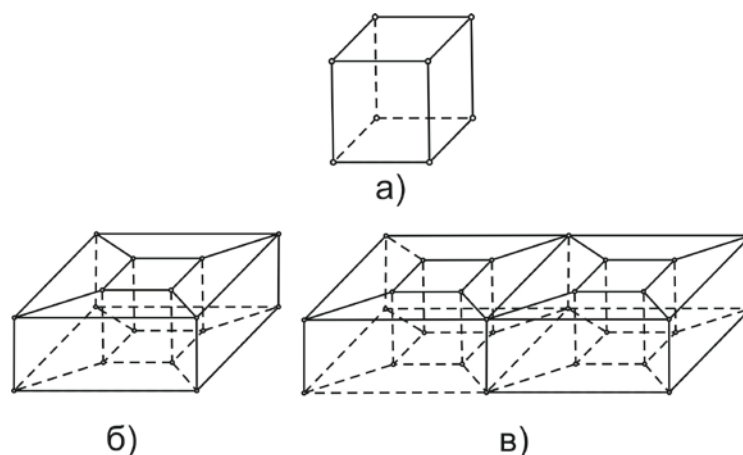


Рис. 4. Конфигурации двумерных многообразий разного рода, выраженные трехмерным графом:
а) $R=0$; б) $R=1$; в) $R=2$. Грани в этом случае являются виртуальными и представляют собой замкнутые точки и прямыми фигуры, топологически подобные квадрату.

Сложные особые точки, имеющие индекс, отличный от нуля и не равный единице, знак которого плюс или минус, входят в алгебраическую сумму особых точек с этим индексом, однако, они не встречаются в диаграммах фазового равновесия [4].

Сложные особые точки образуются как в случае бифуркации динамической системы, так и в случае склеивания границы любого концентрационного симплекса. Так, в случае использования уравнения (2) для нечетных пространств необходимы минимум два симплекса противоположной ориентации. На рис. 2 приведен пример склеивания сферы из двух отрезков. При этом получается регулярная система, допускающая циркуляцию на одномерной сфере [33]. Происходит это потому, что в этом случае используются противоположно ориентируемые отрезки (т.е. противоположно ориентируемые одномерные симплексы). В случае любых размерностей склеиваемых симплексов с образованием диэдров ориентация их является одинаковой, так как знаковую нагрузку в случае перехода от числа элементов различной размерности к особым точкам, расположенным на этих элементах, несут индексы особых точек; все элементы в этом случае являются элементами одинаковой ориентации.

Таким образом, уравнения (2) и (4) выражают одну и ту же характеристику Эйлера, но в разных переменных.

Необходимо отметить, что характеристике Эйлера равна и сумма так называемых чисел Бетти [22]. Обсуждение этих чисел, являющихся также топологическими инвариантами, выходит за рамки данной статьи. Вместе с тем, мы упомянули эти числа, чтобы подчеркнуть универсальность характеристики Эйлера как топологического инварианта.

Вернемся к правилу азеотропии в форме Серафимова. Общее уравнение этой формы имеет вид [4]:

$$2(N_m^+ - N_m^- + C_m^+ - C_m^-) + \sum_0^{m-1} (N_k^+ - N_k^-)^r = 1 + (-1)^m, \quad (10)$$

$$M = M^{++} + M^0.$$

Здесь N – число узлов, C – число седел, M – общее число особых точек, M^+ – число особых точек, имеющих индекс, равный +1 или -1, M^0 – число особых точек, индекс которых равен нулю:

$$M^0 = C^0 + C^+ N^- + C^- N^+ + C^+ C^-.$$

Эти точки являются устойчивыми, но сложными и образуются в результате склеивания двух симплексов с образованием диэдра [3, 34].

В табл. 6 приведены количество элементов диэдров разной размерности и характеристика Эйлера их границы $\mathcal{E}_r$.

Использование системы уравнений (10) для определения фазовых портретов различной размерности показало их точность и обоснованность. Более того, данные уравнения применены для описания не только симплексов [6, 35], но и комплексов любой размерности, а также фазовых портретов, которые содержат сложные особые точки разных типов и кратности [36]. Таким образом, рассматриваемая форма носит универсальный характер и может с успехом использоваться в бифуркационных состояниях исследуемой диаграммы, т.е. в случае, когда фазовый портрет содержит граничные тангенциальные азеотропы первой и второй кратности [36, 37].

Рассмотрим более подробно форму правила азеотропии, предложенную Жаровым, так как ее использование и попытки дальнейшего развития в ряде случаев связаны с неточностями и ошибками. Последнее, по-видимому, можно объяснить следующим. С одной стороны, именно данная форма подробно изложена в монографии [6], в то время как форма Серафимова в ней

Таблица 6. Количество элементов диэдров разной размерности и характеристика Эйлера их границы

Базовый симплекс	α_0	α_1	α_2	α_3	α_4	α_5	α_6	α_7	α_8	α_9	$\mathfrak{E}_i$
Точка	2										2
Отрезок	2	2									0
Треугольник	3	3	2								2
Тетраэдр	4	6	4	2							0
Пентагон	5	10	10	5	2						2
Гексагон	6	15	20	15	6	2					0
Гептагон	7	21	35	35	21	7	2				2
Октагон	8	28	56	70	56	28	8	2			0
Нонатон	9	36	84	126	126	84	36	9	2		2
Декагон	10	45	120	210	252	210	120	45	10	2	0

представлена весьма кратко, хотя и с большим количеством ссылок на соответствующие публикации. С другой стороны, представляется заманчивым, что форма Жарова оперирует всем набором особых точек, имеющихся в исходном симплексе.

Форма Жарова, в отличие от формы Серафимова, базируется на замечательном свойстве октаэдра и его многомерных гомологов. Если рассматривается концентрационный симплекс размерности m как многообразие с краем, то, сопоставляя этот симплекс с гомологом октаэдра, поверхность которого имеет ту же размерность, можно убедиться, что общее количество элементов симплекса компонентности k , умноженное на коэффициент повторя-

емости, равный 2^k , будет равно элементам той же компонентности гомолога октаэдра. В работе [38] введено понятие замкнутого многообразия Θ , или сокращенно Θ -многообразия, которое включает все многомерные гомологи октаэдра и сам октаэдр. Таким образом, в форме правила азеотропии Жарова использованы Θ -многообразия. В табл. 7 приведены Θ -многообразия различной компонентности для каждого исходного концентрационного симплекса. Там же приведена характеристика Эйлера гомолога октаэдра. При этом приведены числовые значения $\frac{\alpha_k^\Theta}{\alpha_k^c}$, позволяющие вычислить коэффициенты повторяемости.

Таблица 7. Характеристика Эйлера гомологов октаэдра и отношение числа их элементов соответствующей размерности к числу элементов базового симплекса той же размерности

Базовый симплекс	$\alpha_0^\Theta/\alpha_0^c$	$\alpha_1^\Theta/\alpha_1^c$	$\alpha_2^\Theta/\alpha_2^c$	$\alpha_3^\Theta/\alpha_3^c$	$\alpha_4^\Theta/\alpha_4^c$	$\alpha_5^\Theta/\alpha_5^c$	$\alpha_6^\Theta/\alpha_6^c$	$\alpha_7^\Theta/\alpha_7^c$	$\alpha_8^\Theta/\alpha_8^c$	$\alpha_9^\Theta/\alpha_9^c$	$\mathfrak{E}_\Theta$
Точка	2/1										1
Отрезок	4/2	4/1									1
Треугольник	6/3	12/3	8/1								1
Тетраэдр	8/4	24/6	32/4	16/1							1
Пентагон	10/5	40/10	80/10	80/5	32/1						1
Гексагон	12/6	60/15	160/20	240/15	192/6	64/1					1
Гептагон	14/7	84/21	280/35	560/35	672/21	448/7	128/1				1
Октагон	16/8	112/28	448/56	1120/70	1792/56	1792/28	1024/8	256/1			1
Нонатон	18/9	144/36	672/84	2016/126	4032/126	5376/84	4608/36	2304/9	512/1		1
Декагон	20/10	180/45	960/120	3360/210	8064/252	13440/210	15360/120	11520/45	4608/45	1024/1	1
Коэффициент повторяемости	2	4	8	16	32	64	128	256	512	1024	

Сравнение с элементами диэдров (табл. 6) показывает, что число элементов Θ -многообразия намного больше числа элементов соответствующего диэдра. В обеих формах размерность сферы всегда равна размерности симплекса. В силу специфического метода переноса результатов со сферы на симплекс в уравнении Жарова особую роль играют коэффициенты повторяемости 2^k элементов концентрационного симплекса в октаэдре или его многомерных гомологах. Само уравнение в этом случае имеет вид:

$$\sum_{k=1}^n 2^k (N_k^+ - N_k^- + C_k^+ - C_k^-) = 1 + (-1)^{n-1}, \quad (11)$$

где k - компонентность элемента, на котором расположена простая особая точка; n - наивысшая компонентность рассматриваемой смеси.

Уравнение Жарова допускает сокращения на 2 независимо от того, является ли величина n -1 четной или нечетной.

В этом случае уравнение (11) переходит в следующее уравнение:

$$\sum_{k=0}^m 2^{k-1} (N_{k-1}^+ - N_{k-1}^- + C_{k-1}^+ - C_{k-1}^-) = \frac{1 + (-1)^{n-1}}{2}. \quad (12)$$

Для четных пространств правая часть уравнения (12) будет равна единице, а для нечетных – нулю.

Уравнение Жарова в силу своей структуры применимо строго к определению числа и типов особых точек в симплексах различной размерности. Оно не может быть в общем случае использовано для так называемых концентрационных комплексов, диаграммы которых соответствуют системам с химической реакцией и, в частности, к так называемым взаимным системам.

Применение этого уравнения становится проблематичным также в случае тангенциальных азеотропов второй кратности даже в случае трехкомпонентных смесей, не говоря уже о смесях более высокой компонентности. В то же время уравнение в форме Серафимова описывает, как уже было сказано, эти сложные случаи.

В работе [39] была предпринята попытка получить аналог уравнения Жарова для комплексов различной размерности. Для этого был осуществлен переход от уравнения Серафимова к уравнению Жарова с помощью уравнения,

предложенного в работе [40], которое связывает эти две независимые формы правил азеотропии. При переходе было получено уравнение для квадрата и многомерных кубов.

Более того, были проанализированы различные многоугольники Пуанкаре с числом вершин от трех (реализуется треугольник) до 10. Полученные результаты приведены в табл. 8. Как видно, правая часть уравнения является функцией рода поверхности R , т.е. равна $(1-R) \times 2$. Род поверхности определяется, в свою очередь, соотношением (13):

$$R = \alpha_0 - 3. \quad (13)$$

При этом все многоугольники и поверхности соответствующего рода имеют размерность, равную двум. Вместе с тем, уравнение правил азеотропии в форме Серафимова, в отличие от полученного уравнения с сохранением формы Жарова, где замкнутое многообразие изменяет свой род, дает в правой части неизменно характеристику Эйлера, равную двум.

Таблица 8. Уравнения алгебраической суммы индексов особых точек в зависимости от числа вершин многоугольника A по уравнению Жарова

Число вершин многоугольника, A	Род поверхности, R	Уравнение алгебраической суммы индексов Пуанкаре особых точек
3	0	$\sum_{k=0}^{k=2} 2^k (N_{k-1} - C_{k-1}^-) = 2$
4	1	$\sum_{k=0}^{k=2} 2^k (N_{k-1} - C_{k-1}^-) = 0$
5	2	$\sum_{k=0}^{k=2} 2^k (N_{k-1} - C_{k-1}^-) = -2$
6	3	$\sum_{k=0}^{k=2} 2^k (N_{k-1} - C_{k-1}^-) = -4$
7	4	$\sum_{k=0}^{k=2} 2^k (N_{k-1} - C_{k-1}^-) = -6$
8	5	$\sum_{k=0}^{k=2} 2^k (N_{k-1} - C_{k-1}^-) = -8$
9	6	$\sum_{k=0}^{k=2} 2^k (N_{k-1} - C_{k-1}^-) = -10$
10	7	$\sum_{k=0}^{k=2} 2^k (N_{k-1} - C_{k-1}^-) = -12$

В настоящее время закономерности, полученные в работе [39], носят характер гипотезы, так как пока нет строгих доказательств существования многообразий разного рода, выступающих в качестве Θ -многообразий различных многоугольников.

Заключение

Решение ряда принципиальных вопросов создания технологий ректификационного разделения смесей напрямую связано со струк-

турой концентрационного пространства, которая позволяет выделить области развития процесса ректификации, выявить предельно возможные составы продуктовых фракций и разные последовательности их выделения и в конечном итоге предложить оптимальную схему, состоящую из последовательности ректификационных колонн непрерывного действия.

Структура концентрационного пространства многокомпонентной системы, в свою очередь, определяется правилами азеотропии, которые

представляют фундаментальные уравнения не-локальных закономерностей фазовых диаграмм и являются составляющей термодинамико-топологического анализа (ТТА) фазовых диаграмм. Необходимость создания ТТА (в 1960-е годы) была вызвана тем, что решить обозначенные выше проблемы только физико-химическими методами практически оказалось невозможным. Термодинамико-топологический анализ является

ветвью физико-химического анализа, предложенного Н.С. Курнаковым, и дальнейшее его развитие на современном этапе требует определенных знаний в области топологии, часть из которых и изложена в настоящей работе.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 13-03-00222-а).

ОБОЗНАЧЕНИЯ:

A – число вершин многоугольника; C – число седел; k – компонентность симплекса; M – общее число особых точек; M^+ – число особых точек, имеющих индекс, равный +1 или -1; M^0 – число особых точек, индекс которых равен нулю; N – число узлов; n – общее число компонентов смеси; R – род замкнутого многообразия; α – число элементов объекта одинаковой размерности (α_0 – число вершин, α_1 – число ребер, α_2 – число граней любого выпуклого многоугольника); $\mathcal{E}$ – характеристика Эйлера.

ИНДЕКСЫ:

k – компонентность симплекса; m – максимальная размерность элемента рассматриваемого объекта; g – граница.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Серафимов Л.А. Термодинамико-топологический анализ и проблемы разделения многокомпонентных полиазеотропных смесей // Теор. основы хим. технологии. 1987. Т. 21. № 1. С. 74–85.
1. Hopf H. Vektorfelder in n -dimensionalen Mannigfaltigkeiten // Math. Ann. 1927. V. 96. P. 225–249.
2. Серафимов Л.А. Правило азеотропии и классификация многокомпонентных смесей III. Распределение особых точек на диаграммах фазового равновесия жидкость-пар в четырехкомпонентных смесях // Журн. физ. химии. 1968. Т. 42. № 1. С. 252–256.
3. Серафимов Л.А. Термодинамико-топологический анализ диаграмм гетерогенного равновесия многокомпонентных смесей // Журн. физ. химии. 2002. Т. 76. № 8. С. 1351–1365.
4. Жаров В.Т. Термодинамико-топологическое исследование открытых фазовых процессов и нелокальных закономерностей диаграмм фазового равновесия в гетерогенных системах различного типа: автореф. дис. ... д-ра хим. наук. Л., 1969. 22 с.
5. Жаров В.Т., Серафимов Л.А. Физико-химические основы дистилляции и ректификации. М.: Химия, 1975. 240 с.
6. Kiva V.N., Hilmen E.K., S. Skogestad. Azeotropic phase equilibrium diagrams: a survey // Chem. Eng. Sci. 2003. V. 58. № 10. P. 1903–1953.
7. Серафимов Л.А. Правило азеотропии и классификация многокомпонентных смесей. XII. Различные формы обобщенного правила азеотропии // Журн. физ. химии. 1971. Т. 45. № 12. С. 3022–3026.
8. Гуриков Ю.В. Некоторые вопросы структуры диаграмм двухфазного равновесия жидкость-пар тройных гомогенных растворов // Журн. физ. химии. 1958. Т. 32 № 9. С. 1980–1996.
9. Коган В.Б. Азеотропная и экстрактивная ректификация. Л.: Химия. 1971. 432 с.
10. Бабурина Л.В., Платонов В.М., Слинько М.Г. Термодинамическое исследование фазовых диаграмм трехкомпонентных азеотропных смесей // Докл. АН СССР. 1983. Т. 269. № 1. С. 129–132.
11. Doherty M.F., Caldarola G.A. Design and synthesis of homogeneous azeotropic distillations. 3. The sequencing of columns for azeotropic and extractive distillation // Ind. Eng. Chem. Fundam. 1985. V. 24. P. 474–485.
12. Николаев Е.С., Платонов В.М. Исследование азеотропных систем с особыми точками различных порядков // Хим. пром. 1983. № 8. С. 496–500.
13. Николаев Е.С., Платонов В.М., Слинько М.Г. Универсальность правила азеотропии (метод анализа тонких структур) // Докл. АН СССР. 1982. Т. 226. № 1. С. 187–191.
14. Doherty M.F., Perkins J.D. On the dynamics of distillation processes. III. The topological structure of ternary residue curve maps // Chem. Eng. Sci. 1979. V. 34. № 12. P. 1401–1414.
15. Платонов В.М., Кац Г.А., Морозова Л.В. Описание паро-жидкостного равновесия гомогенных растворов и определение структуры фазовых диаграмм по характеристикам бинарных составляющих смеси // Теор. основы хим. технологии. 1971. Т. 5. № 3. С. 368–372.
16. Бабурина Л.В., Платонов В.М., Слинько М.Г. Исследование классификации диаграмм жидкость-пар гомоазеотропных смесей // Теор. основы хим. технологии. 1988. Т. 22. № 4. С. 535–542.
17. Doherty M.F., Perkins J.D. On the dynamics of distillation processes. I. The simple distillation of multicomponent non-reacting, homogeneous liquid mixtures // Chem. Eng. Sci. 1978. V. 33. № 3. P. 281–301.

18. Doherty M.F., Perkins J.D. On the dynamics of distillation processes. II. The simple distillation of model solutions // Chem. Eng. Sci. 1978. V. 33. № 5. P. 569–578.
19. Barbosa D., Doherty M.F. Theory of phase diagrams and azeotropic conditions for two-phase reactive systems // Proc. R. Soc. Lond. A. 1987. № 413. P. 443–458.
20. Шашкин Ю.А. Эйлерова характеристика. М.: Наука. 1984. 96 с.
21. Понтрягин Л.С. Основы комбинаторной топологии. М.: Наука. 1976. 136 с.
22. Болтянский В.Г., Ефремович В.А. Наглядная топология. М.: Наука. 1982. 160 с.
23. Борисович Ю.Г., Близняков Н.М., Израилевич Я.А., Фоменко Т.Н. Введение в топологию. М.: Наука. 1995. 416 с.
24. Александров П.С., Маркушевич А.И., Хинчин А.Я. Энциклопедия элементарной математики: в 5 кн. Книга четвертая: Геометрия. М.: Госиздат физ.-мат. лит. 1963. 568 с.
25. Милнор Дж., Уоллес А. Дифференциальная топология. Начальный курс: пер. с англ. / под ред. Д.В. Аносова. М.: Мир. 1972. 280 с.
26. Пуанкаре А. О кривых, определяемых дифференциальными уравнениями: пер. с франц. / под ред. А.А. Андропова. М.: Гостехиздат, 1947. 392 с.
27. Мантуров О.В., Солнцев Ю.К., Соркин Ю.И., Федин Н.Г. Толковый словарь математических терминов: пособие для учителей. М.: Просвещение. 1965. 540 с.
28. Гаврилов Н.И. Методы теории обыкновенных дифференциальных уравнений. М.: Высшая школа, 1962. 259 с.
29. Фролова А.В., Серафимов Л.А., Семин Г.А. Характеристика Эйлера как инвариант структуры диаграмм состояния многокомпонентных многофазных систем // Теор. основы хим. технологии. 2014. Т. 48. № 2. С. 173–181.
30. Серафимов Л.А., Фролова А.В. Закон алгебраической суммы стационарных точек диаграмм фазового равновесия жидкость-пар многокомпонентных смесей // Теор. основы хим. технологии. 2013. Т. 47. № 6. С. 680–689.
31. Красносельский М.А., Забрейко П.П. Геометрические методы нелинейного анализа. М.: Наука. 1975. 511 с.
32. Аминов Ю.А. Геометрия векторного поля. М.: Наука. 1990. 208 с.
33. Серафимов Л.А. Правило азеотропии и классификация многокомпонентных смесей. VI. Смесей, содержащие n компонентнов // Журн. физ. химии. 1969. Т. 43. № 7. С. 1753–1758.
34. Серафимов Л.А. Правило азеотропии и классификация многокомпонентных смесей. V. Анализ диаграмм фазового равновесия жидкость-пар четырехкомпонентных смесей // Журн. физ. химии. 1969. Т. 43. № 5. С. 1343–1346.
35. Серафимов Л.А. Правило азеотропии и классификация многокомпонентных смесей. X. Двукратно тангенциальные азеотропы // Журн. физ. химии. 1971. Т. 45. № 7. С. 1620–1625.
36. Серафимов Л.А., Челюскина Т.В. Сложные особые точки диаграмм векторных полей нод трехкомпонентных смесей // Теор. основы хим. технологии. 2005. Т. 39. № 6. С. 634–643.
37. Серафимов Л.А. Свойства Θ -многообразий и одна из форм правила азеотропии // Теор. основы хим. технологии. 2000. Т. 34. № 5. С. 508–513.
38. Серафимов Л.А., Благов С.А. Правила алгебраической суммы индексов особых точек для комплексов различной размерности // Теор. основы хим. технологии. 2001. Т. 35. № 1. С. 42–48.
39. Серафимов Л.А., Бабич С.В. Новые формы правила азеотропии // Теор. основы хим. технологии. 1996. Т. 30. № 2. С. 140–150.

THE EULER CHARACTERISTIC AS A TOPOLOGICAL INVARIANT OF THE AZEOTROPY RULES

L.A. Serafimov^{1,@}, A.K. Frolkova¹, L.A. Khakhin²

¹M.V. Lomonosov Moscow State University of Fine Chemical Technologies, Moscow, 119571 Russia

²«United Research and Development Centre», Moscow, 119333 Russia

@Corresponding author e-mail: serafimov@list.ru

The role of the Euler characteristic in confirmation of two independent forms of azeotropy rule and in studying of spheres, simplexes and complexes of any dimension was shown. The Euler characteristic was considered as an alternative sum of simplex or complex elements and as the algebraic sum of topological indices of singular points on the sphere.

Keywords: azeotropy, azeotropy rules, topology, Poincare index, Euler characteristic.

ПОЛУЧЕНИЕ КОКСОВ ИЗ ПАСТ ЭЛЕКТРОКРЕКИНГА УГЛЕВОДОРОДНОГО СЫРЬЯ

А.И. Николаев, доцент

кафедра Технологии нефтехимического синтеза и искусственного жидкого топлива

им. А.Н. Баширова МИТХТ им. М.В. Ломоносова, Москва, 117571 Россия

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

Представлены результаты исследований, показавших, что на основе паст электрокрекинга углеводородного сырья могут быть получены нефтяные коксы. Сопоставление значений характеристик полученных коксов с характеристиками коксов, выпускаемых в промышленности, дает возможность предполагать, что коксы, полученные при коксовании паст электрокрекинга, могут быть использованы в алюминиевой промышленности, производстве абразивов и графитовой продукции.

Ключевые слова: коксование, нефтяной кокс, пасты электрокрекинга, электрокрекинг.

Разложение углеводородного сырья в процессе электрокрекинга сопровождается образованием сажи, которая диспергируется в сырье, образуя суспензию. Промежуточным продуктом фильтрации суспензии является сажесодержащая паста.

Повышение плотности (молекулярной массы) и содержания ароматических углеводородов в составе сырья процесса коксования приводит к возрастанию выхода кокса. Это связано с тем, что образование кокса происходит в результате поэтапного превращения исходного сырья в смолы, асфальтены, кокс [1]. Иначе говоря, для образования кокса необходимо, чтобы в составе сырья присутствовали ароматические углеводороды, которые, вступая в параллельно-последовательные реакции деструкции и уплотнения, образуют кокс. Следует отметить, что в процессе электрокрекинга жидкая фаза обогащается ароматическими углеводородами [2, 3], которые будут присутствовать и в составе паст. Это позволяет предполагать, что пасты электрокрекинга углеводородного сырья можно использовать в качестве основы для получения коксов.

Объектами исследования являлись пасты электрокрекинга, полученные при разложении дизельной (ПЭ1) и масляной (ПЭ2) фракций нефти. Плотность паст ПЭ1 и ПЭ2 составляла 1.0283 и 1.2104 г/см³, соответственно, содержание сажи в пастах ~10% мас.

В табл. 1 представлены результаты исследований влияния температуры на выход углеродного остатка, образующегося при коксовании паст.

Видно, что в температурном диапазоне 450–550°C выход углеродного остатка изменяется по экстремальной зависимости с максимумом при 500°C.

Коксование пасты ПЭ2 позволяет проводить процесс с выходом углеродного остатка, примерно в 1.3 раза большим по сравнению с пастой ПЭ1. Это объясняется тем, что в составе

пасты ПЭ2 содержится большее по сравнению с пастой ПЭ1 количество аренов (75.5 и 69.1% мас., соответственно).

Таблица 1. Влияние температуры коксования на выход углеродного остатка

Температура, °C	Выход углеродного остатка, % мас.	
	ПЭ1	ПЭ2
450	9.9	14.3
475	11.5	15.9
500	13.1	17.5
525	10.1	14.5
550	8.8	13.2

Возрастанию выхода углеродного остатка при коксовании паст способствует увеличение давления. Так, при давлении 0.115 МПа выход углеродного остатка составил 14% мас. для пасты ПЭ1 и 18.9% мас. для ПЭ2.

Следует отметить, что в процессе получения паст содержание сажи в них может изменяться. В связи с этим представлялось целесообразным рассмотреть влияние данной характеристики (концентрации сажи в пасте) на образование углеродного остатка в процессе коксования паст.

Исследования проводили с использованием модельных паст, которые были получены в результате добавления в пасту ПЭ1 технического углерода марок П324, П514 и П803. Результаты коксования модельных паст представлены в табл. 2.

Видно, что выход углеродного остатка возрастает по мере увеличения содержания сажи в пасте и стабилизируется при достижении концентрации твердой фазы в пасте, равной 12% мас.

Увеличение выхода углеродного остатка зависит не только от количества сажи, содержащейся в пасте, но и от ее характеристик. Так, выход углеродного остатка коксования паст, содержащих 12% мас. сажи, составил 20 и 45% мас. для паст с добавлением технического углерода марок П324 и П803, соответственно.

Таблица 2. Влияние концентрации твердой фазы в модельных пастах на выход (% мас.) углеродного остатка

Концентрация твердой фазы в модельной пасте, % мас.	Марка технического углерода		
	П324	П514	П803
10.0 (исходная паста)	13.1	13.1	13.1
10.5	15.5	18.2	25.2
11.0	18.0	25.1	35.8
12.0	20.0	35.0	45.0
15.0	20.0	35.0	45.0
20.0	20.0	35.0	45.0

Полученный результат может быть объяснен тем, что сажа, содержащаяся в пасте, представляет собой частички, которые, соединяясь в цепи или грозды, образуют агломераты. Для такой структуры характерно наличие пор,

объем которых зависит от размеров сажевых частичек. Из данных, представленных в табл. 3, видно, что чем крупнее частицы сажи, образующие пору, тем больше ее эквивалентный диаметр.

Таблица 3. Характеристики технического углерода

Наименование показателя	Технический углерод марки		
	П324	П514	П803
Удельная адсорбционная поверхность, м ² /г	84	40	15
Средний диаметр частиц, нм	34	67	221
Эквивалентный диаметр поры, нм	52.7	140.7	839.8
Диаметр входного отверстия в пору, нм	27.2	70.5	368.3

Если каждую из пор рассматривать как микрореактор процесса коксообразования, то вполне очевидно, что увеличение суммарного объема таких реакторов и свободный доступ к ним жидкой фазы пасты за счет возрастающего диаметра входного отверстия поры будет повышать производительность, т. е. увеличивать выход образующегося углеродного остатка.

Изменить содержание сажи в пасте возможно в результате предварительной подготовки пасты. Так, процесс сушки пасты ПЭ1 проводили при температуре 130°C в токе воздуха и инертного газа до прекращения изменения массы образца. Содержание сажи в полученных образцах составляло примерно 14% мас.

Коксование предварительно подготовленных паст при температуре 500°C показало, что выход углеродного остатка возрастает в сравнении с исходной пастой. Так, при коксовании исходной пасты ПЭ1 выход углеродного остатка составлял 13.1% мас., предварительно подготовленных паст в инертной среде и токе воздуха – 19 и 21% мас., соответственно.

Следует отметить, что выход углеродного остатка, полученного при коксовании предварительно подготовленной пасты в инертной среде, сопоставим с результатами коксования модельной пасты с добавлением технического углерода П324. В то же время, при коксовании пасты, подсушенной в токе воздуха, отмечается больший выход. Это обусловлено тем, что при сушке пасты в токе воздуха в ее жидкой фазе образуются кислородсодержащие соединения,

а согласно данным работы [4], предварительное окисление сырья коксования позволяет увеличить выход кокса. Содержание кислородсодержащих соединений в жидкой фазе пасты возрастает с увеличением времени процесса. Так, при экспозиции 7 ч концентрация кислородсодержащих соединений в жидкой фазе пасты составляла 24% мас.

Изучение микроструктуры углеродных остатков показало, что для образцов, полученных при коксовании исходных паст, микроструктура характеризуется 4.5–5 баллами. Это соответствует коксам, имеющим крупноволокнистую, без какой-либо ориентации структурных элементов микроструктуру. Увеличение концентрации твердой фазы в пастах способствовало образованию коксов, характеризовавшихся меньшим значением баллов (3–1.8), т. е. с более однородной микроструктурой.

В табл. 4 приведены значения характеристик коксов, полученных из паст электрокрекинга, и коксов, выпускаемых промышленностью.

Сопоставление значений представленных в таблице характеристик показало, что коксы, получаемые из паст электрокрекинга, соответствуют требованиям, предъявляемым к коксам марок КНГ, КЗГ, КНА и КЗО. Это дает возможность предполагать, что коксы, полученные при коксовании паст электрокрекинга, могут быть использованы в алюминиевой промышленности, производстве абразивов и графитовой продукции.

Таблица 4. Характеристики коксов

Показатель	Марка кокса				
	Кокс, полученный из паст	КНГ	КЗГ	КНА	КЗО
Действительная плотность после прокаливания при 1300°C в течение 5 ч, г/см ³	2.08–2.13	2.08–2.13	2.08–2.13	2.08–2.13	не определяется
Массовая доля летучих веществ, %	6–8	не более 8.0	не более 9.0	не более 8.0	не более 11.5
Зольность, %	0.1–0.2	не более 0.5	не более 0.6	не более 0.5	не более 0.8

Таким образом, на основании вышеизложенного можно говорить о том, что пасты электрокрекинга углеводородного сырья могут использоваться

в качестве основы для получения коксов, которые по своим характеристикам аналогичны выпускаемым промышленностью маркам коксов.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Сюняев З.И. Нефтяной углерод. М.: Химия, 1980. 271 с.
2. Хусейн А.С., Абу О.Д., Филимонов А.С., Николаев А.И., Пешнев Б.В. Возможные пути использования продуктов электрокрекинга // Вестник МИТХТ. 2010. № 4. С. 23–27.
3. Петрусенко А.П., Песин О.Ю., Печуро Н.С. Разложение азотсодержащих органических соединений в электрических разрядах // Хим. промышленность. 1989. № 9. С. 16–19.
4. Фиалков А.С. Углерод, межслоевые соединения и композиты на его основе. М.: Аспект пресс, 1997. 718 с.

PRODUCTION OF COKES FROM PASTES OBTAINED BY RAW HYDROCARBON ELECTROCRACKING

A.I. Nikolaev[@]

M.V. Lomonosov Moscow State University of Fine Chemical Technologies, Moscow, 119571 Russia

[@] Corresponding author e-mail: nicolaevai@mail.ru

Pastes obtained by the electrocracking of raw hydrocarbons can be used as the basis for coke. Comparison of values of physico-chemical characteristics of cokes obtained from their pastes with similar industrial oil coke showed that cokes produced by pastes electrocracking comply with the requirements for coke brands KNG, KZG, KNA, KZO. This allows assuming that cokes obtained by the coking of electrocracking pastes can be used in the aluminum industry, as well as in the manufacture of abrasives and graphite products.

Keywords: coking, petroleum coke, electrocracking paste, electrocracking.

ПРЕВРАЩЕНИЕ АЛКАНОВ ПОД ДЕЙСТВИЕМ ЕДИНИЧНОГО ИМПУЛЬСА ГИДРОДИНАМИЧЕСКОЙ КАВИТАЦИИ.

II. ПОВЕДЕНИЕ СРЕДНЕЦЕПНЫХ АЛКАНОВ $C_{21}-C_{38}$

В.Н. Торховский¹, главный специалист, С.И. Воробьев², профессор,
Е.В. Егорова¹, доцент, С.В. Иванов^{1*}, аспирант, С.Н. Антонюк¹, доцент,
С.Н. Городский³, старший научный сотрудник

¹кафедра Технологии нефтехимического синтеза и искусственного жидкого топлива
им. А.Н. Баширова МИТХТ им. М.В. Ломоносова, Москва, 119571 Россия

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова,
Москва, 119991 Россия

³Центр инструментальных исследований МИТХТ им. М.В. Ломоносова, Москва, 119571 Россия

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

Рассмотрены превращения среднецепных алканов в дезинтеграторе ДА-1 под действием единичного импульса гидродинамической кавитации. Кавитация возникала при течении углеводородов под влиянием высокого давления через микрощель с регулируемым сечением. В качестве объектов исследования использовали 5%-ный раствор твердого парафина (алканы $C_{21}-C_{38}$) в *n*-додекане, а также два образца нефти. Первый – частично отбензиненная битуминозная нефть Хоседаюского месторождения Республики Коми с содержанием парафина 0.5% мас. Второй являлся смесью упомянутой нефти и парафина с суммарной концентрацией последнего в этом образце нефти 6.5% мас.

Ключевые слова: алканы $C_{21}-C_{38}$, высокое давление, кавитация, диспропорционирование, конденсация–деление, свободные радикалы.

Введение

Тяжелые нефти и их фракции (особенно высококипящие) даже при обычной комнатной температуре являлись структурированными дисперсными системами. К таким системам, кроме нефтей с повышенным содержанием смолисто-асфальтеновых веществ (САВ), относятся нефти с большой концентрацией высокомолекулярных углеводородов парафинового ряда. Представители этого класса, начиная с C_{18} , при комнатной температуре являются твердыми соединениями (парафин). Вместе с САВ они составляют основу дисперсной фазы нефтяных дисперсных систем (НДС). В технологических процессах, связанных с нагреванием сырья, твердые углеводороды парафинового ряда переходят в жидкое состояние и становятся частью дисперсионной среды НДС.

Общим свойством веществ является изменением характеристик под действием внешних сил. Воздействие механических напряжений на органические (в том числе высокомолекулярные) вещества вызывает ряд превращений, включающих разрыхление (разупорядочение) структуры, разрыв валентных связей в молекулах, полиморфные переходы и конформационные превращения. Достижения механохимии используются в науке и технологиях различного назначения [1].

Для повышения эффективности химико-технологических процессов, связанных с переработкой жидких органических сред, в последние несколько десятилетий в научных исследованиях часто обращаются к технологиям, осно-

ванным на импульсном воздействии механических напряжений, акустических волн, приводящих к возникновению кавитации. Область применения кавитационных технологий достаточно широка [2].

Для кавитационного воздействия на жидкие среды, помимо прочих, используют гидродинамические кавитаторы импульсного действия различной конструкции. Для них характерно изменение скорости потока жидкости: в зоне повышенного давления на обрабатываемую среду действуют сжимающие напряжения, затем в зоне пониженного давления скорость резко возрастает, возникают растягивающие напряжения, приводящие к появлению кавитации и турбулизации потока.

Использование кавитации при переработке нефти и нефтепродуктов позволяет активировать (модифицировать) сырье. Такая активация рассматривается в качестве стадии, предшествующей процессам фракционирования или термического (термокаталитического) превращения. Активация сырья связана с образованием свободных радикалов. Реакции с их участием непосредственно в процессе и после активации, а также в последующей технологической стадии, требующей дополнительного подвода тепловой энергии, определяют количественный и качественный состав получаемых продуктов (полупродуктов).

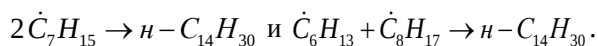
Углеводороды парафинового ряда оказывают существенное влияние на формирование структуры и свойств НДС и асфальтосмолопарафиновых отложений (АСПО). Индивидуальные соединения этого гомологического ряда

и их смеси служат сырьем в процессах окисления, термического и термokatалитического превращения и по этим причинам являются объектами исследований различной направленности [3–6]. Во многих исследованиях, посвященных активации нефтяного сырья для увеличения выхода ценных топливных и масляных фракций, в качестве важной стадии в цепи превращений отмечают разрушение структуры НДС, происходящее из-за вымывания парафина из дисперсной фазы компонентами дисперсионной среды. За счет выделяющейся при кавитации энергии происходит также разрыв С–С-связей в молекулах углеводородов парафинового ряда и образование свободных радикалов [7–11].

С позиции структурного подхода для *n*-алканов C_{18} – C_{40} , классифицируемых как среднецепные молекулы, характерна независимость поворотной изомерии концевых метильных групп и проявление при сравнительно малой энергии теплового движения ряда переходов, приводящих к существенным изменениям свойств конденсированных систем [12].

Значимость углеводородов парафинового ряда в череде превращений нефтей и нефтепродуктов под влиянием совокупности факторов, возникающих при кавитации, особенности ротационно-кристаллического состояния *n*-парафинов, а также различия в молекулярном строении и фазовых переходах четных и нечетных гомологов [13] определяют интерес к дальнейшим исследованиям реакций этих соединений при кавитационном воздействии.

В работе [14] представлены результаты, полученные при исследовании химических превращений в смеси короткоцепных алканов (C_{13} – C_{15}) нормального и разветвленного строения, которые протекают под влиянием единичного импульса кавитации в дезинтеграционном агрегате ДА-1. Установлено, что энергии единичного импульса гидродинамической кавитации недостаточно для массового разрыва связей между вторичными атомами углерода в цепях алканов (в первую очередь, *n*-тетрадекана, содержание которого в смеси более 97%) и диффузии радикалов (в случае их появления) из «клетки» с образованием более низкомолекулярных соединений. Взаимодействие *n*-тридекана (содержание в смеси 0.22%) и пентадекана (0.13%) с образованием дополнительного количества *n*-тетрадекана маловероятно, но возможно (и действительно произошло) только при одновременном возникновении достаточных концентраций обоих реагентов вблизи точек, в которых схлопывание кавитационных пузырьков сопровождалось выделением энергии, обеспечившей образование свободных радикалов C_6H_{13} , C_7H_{15} , C_8H_{17} и их кинетическую независимость, необходимую для осуществления реакций:



Произошла также внутримолекулярная изомеризация вторичных радикалов, образовавшихся из части монометилтридеканов (суммарное содержание в смеси ~2.2%) в объеме одной «клетки» за счет растягивающих механических напряжений, ослабивших связь между первичным и третичным атомами углерода в изоалканах.

Целью настоящей работы является изучение превращений под действием единичного импульса гидродинамической кавитации среднецепных алканов C_{21} – C_{38} в виде раствора в *n*-додекане и при искусственном введении их расплава в битуминозную нефть.

Экспериментальная часть

Единичные импульсы кавитационного воздействия создавали в дезинтеграционном агрегате высокого давления ДА-1. Принцип действия этого аппарата подробно описан в [10, 14]. В этом аппарате при помощи плунжерного насоса порции сырья (по 2.5 см³) при повышенном давлении с интервалом 0.34 с продавливались через микрощель с регулируемым сечением. Скорость течения жидкого продукта увеличивалась за счет снижения сечения потока в микрощели, статическое давление резко снижалось и достигало значения, ниже давления насыщенных паров жидкости при установившейся температуре. В совокупности с наличием в жидкости зародышей пузырьков это приводило к возникновению кавитации.

Требуемый перепад давления (давление сжатия) на уровне 30–35 МПа создавали, регулируя площадь сечения кольцевого зазора (микрощель), выполненного по схеме «острая кромка–конус», и контролировали с помощью манометра. Перед началом и в ходе экспериментов в охлаждающую рубашку рабочего узла ДА-1 подавали проточную воду. Температура проточной воды позволяла в ходе экспериментов иметь в рабочей зоне ДА-1 требуемую температуру.

Кавитационному воздействию в ДА-1 подвергали 5%-ный (по массе) раствор твердого парафина в *n*-додекане и частично отбензиненный образец Хоседаюской нефти (Республика Коми). Для приготовления 5%-ного раствора твердого парафина использовали свежеперегнаный *n*-додекан с содержанием основного вещества 98.3%, *n*-ундекана – 0.2%, монометилундеканов (суммарно) – 1.5%. Еще один объект для исследования был приготовлен специально – в упомянутый образец нефти, нагретый до 50°C, при перемешивании ввели расчетное количество расплавленного парафина для повышения его содержания с 0.5 до 6.5% (по массе).

До и после кавитационной обработки раствора парафина проводили хроматографический

анализ его состава. Образцы нефти с низким и высоким содержанием парафина до и после кавитационной обработки разгоняли методом постепенного испарения (без ректификации) из колбы Кляйзена при атмосферном давлении и под вакуумом (остаточное давление 1 мм рт. ст.), выделяя ряд дистиллатных фракций и остаток, кипящий выше 500°C. Фракции, выкипающие в диапазоне 200–360°C, также анализировали, используя метод ГЖХ.

Углеводородный состав парафина, а также фракций нефти и ее смеси с парафином до и после кавитационного воздействия определяли с помощью газового хроматографа 6890N фирмы «Agilent Technologies». Условия анализа описаны в [14]. Хроматограф укомплектован масс-селективным детектором и масс-спектрометрической базой данных NIST98 для проведения автоматической идентификации соединений.

При расчете углеводородного состава парафина до и после кавитационного воздействия соединения C_{11} и C_{12} (компоненты растворителя) не учитывали, т. е. принимали, что в ходе превращений эти соединения не расходуются и не образуются. Основываясь на данных углеводородного состава парафина, определяли его брутто-формулу и рассчитывали среднюю молекулярную массу.

Температуру плавления парафина, кинематическую вязкость, показатель преломления и плотность растворителя и раствора парафина определяли по стандартным методикам [15]. Плотность парафина (при 70°C) составляла 0.7765 г/см³, а температура плавления 63.8°C. При исследовании свойств раствора было установлено, что при температуре ниже 24°C он начинает мутнеть вследствие образования мелких кристаллов наиболее высокомолекулярных алканов, входящих в состав парафина. По этой причине плотность и показатель преломления раствора определяли при 25°C. Их значения составили соответственно 0.7469 г/см³ и 1.4224. Остальные характеристики парафина и его раствора в *n*-додекане представлены ниже (см. табл. 1 и 2) совместно с аналогичными показателями, зафиксированными после кавитационного воздействия.

Воздействие единичного импульса кавитации на 5%-ный раствор парафина осуществляли при начальных температурах сырья 25°C (в эксперименте 1) и 18°C (в эксперименте 2). Во втором случае частицы твердой фазы высокомолекулярных углеводородов парафина в ходе эксперимента постоянно поддерживали в равно-

мерно взвешенном состоянии в объеме раствора, находившегося в расходной емкости. Из последней сырье на такте всасывания плунжерного насоса попадало в ДА-1. Начальную температуру образцов нефти при подаче в дезинтегратор поддерживали на уровне 28–30°C.

Результаты и их обсуждение

В табл. 1 и 2 приведены сравнительные данные, позволяющие судить об изменениях в составе и характеристиках твердого парафина и его раствора в *n*-додекане в результате воздействия единичного импульса кавитации в условиях проведенных экспериментов. Видно (см. табл. 1), что эффект от воздействия единичного импульса гидродинамической кавитации в обоих экспериментах заключается в снижении суммарной концентрации алканов C_{21} – C_{38} на 4.3 и 6.0% мас. соответственно. За счет этого в той же степени увеличилось содержание низкомолекулярных углеводородов. При начальной температуре раствора 25°C превращениям (уменьшилась концентрация на 3.7% мас.) подверглись алканы $C_{21}H_{44}$, $C_{29}H_{60}$ и, особенно, C_{31} – C_{35} . При этом в наибольшей степени (на 2.9% мас.) увеличилось содержание гомологов C_{13} – C_{20} (выкипают в диапазоне 235–343°C), а также *n*- $C_{30}H_{62}$ – на 0.7% мас.

Отметим, что понижение начальной температуры сырья до 18°C сопровождалось снижением, в первую очередь, содержания в парафине алканов *n*- $C_{25}H_{52}$, *n*- $C_{27}H_{56}$ и *n*- $C_{28}H_{58}$. С большей глубиной, чем в первом эксперименте, прореагировали *n*- $C_{29}H_{60}$ и *n*- $C_{31}H_{64}$. Состав продуктов реакции расширился количественно и качественно за счет углеводородов C_6 – C_{10} . Суммарная концентрация соединений C_6 – C_{20} составила 5.0% мас. Среди соединений, количество которых возросло, *n*- $C_{22}H_{46}$ (на 0.1% мас.), *n*- $C_{30}H_{62}$ (на 0.6% мас.) и *n*- $C_{36}H_{74}$ (на 0.3% мас.).

Анализ данных, приведенных в табл. 1, позволил отметить частичную изомеризацию некоторых разветвленных алканов с числом атомов углерода более 21 в гомологи линейного строения (см. примечание к табл. 1). Причины и механизмы этого процесса в условиях действия импульса кавитации в ДА-1 рассмотрены в работе [14] на примере смеси алканов $C_{14}H_{30}$. В то же время среди продуктов C_7H_{16} , образовавшихся в эксперименте 2, помимо *n*-гептана (0.1% мас.), содержатся 2- и 3-метилгексаны, а также 2,3-диметилпентан. Обращает на себя внимание появление в смеси углеводородов непредельных соединений, образовавшихся, вероятно, по реакции типа:



Таблица 1. Углеводородный состав парафина и его изменение за счет кавитации при течении раствора под влиянием давления 30–35 МПа, % мас.

Компоненты парафина	Исходный образец	После кавитационного воздействия		Изменение состава после кавитационного воздействия	
		Эксп. 1	Эксп. 2	Эксп. 1	Эксп. 2
$n\text{-C}_6\text{H}_{14}$	0	0	0.1	0	+0.1
$\Sigma \text{C}_7\text{H}_{16} / \alpha\text{-C}_7\text{H}_{14}$	0 / 0	0 / 0	0.7 ¹⁾ / 0.1	0 / 0	+0.7 / +0.1
$n\text{-C}_8\text{H}_{18}$	0	0	0.1	0	+0.1
$n\text{-C}_9\text{H}_{20}$	0	0.1	0.2	+0.1	+0.2
$n\text{-C}_{10}\text{H}_{22} / \alpha\text{-C}_{10}\text{H}_{20}$	0 / 0	0.2 / 0	0.2 / 0.1	+0.2 / 0	+0.2 / +0.1
$n\text{-C}_{13}\text{H}_{28} / \alpha\text{-C}_{13}\text{H}_{26}$	0.3 / 0	0.8 / 0.1	0.8 / 0	+0.5 / +0.1	+0.5 / 0
$n\text{-C}_{14}\text{H}_{30}$	0.4	0.5	0.6	+0.1	+0.2
$n\text{-C}_{15}\text{H}_{32} / \alpha\text{-C}_{15}\text{H}_{30}$	0.1 / 0	0.4 / 0.2	0.5 / 0	+0.3 / +0.2	+0.4 / 0
$n\text{-C}_{16}\text{H}_{34} / \alpha\text{-C}_{16}\text{H}_{32}$	0.3 / 0	0.8 / 0.1	0.9 / 0.4	+0.5 / +0.1	+0.6 / +0.4
$n\text{-C}_{17}\text{H}_{36} / \alpha\text{-C}_{17}\text{H}_{34}$	0.1 / 0	0.5 / 0	0.4 / 0.2	+0.4 / 0	+0.3 / +0.2
$n\text{-C}_{18}\text{H}_{38}$	0.1	0.3	0.4	+0.2	+0.3
$n\text{-C}_{19}\text{H}_{40} / \alpha\text{-C}_{19}\text{H}_{38}$	0.1 / 0	0.3 / 0	0.3 / 0.2	+0.2 / 0	+0.2 / +0.2
$n\text{-C}_{20}\text{H}_{42}$	0.3	0.6	0.5	+0.3	+0.2
$n\text{-C}_{21}\text{H}_{44}$	2.0	1.7	1.8	-0.3	-0.2
$\Sigma \text{C}_{22}\text{H}_{46}$	3.5 ²⁾	3.4 ³⁾	3.6 ⁴⁾	-0.1	+0.1
$n\text{-C}_{23}\text{H}_{48}$	5.7	5.6	5.7	-0.1	0
$n\text{-C}_{24}\text{H}_{50}$	7.2	7.1	7.0	-0.1	-0.2
$n\text{-C}_{25}\text{H}_{52}$	9.6	9.6	8.8	0	-0.8
$\Sigma \text{C}_{26}\text{H}_{54}$	10.3 ⁵⁾	10.2	10.2	-0.1	-0.1
$n\text{-C}_{27}\text{H}_{56} / \alpha\text{-C}_{27}\text{H}_{54}$	11.6 / 0	11.8 / 0.2	10.7 / 0	+0.2 / +0.2	-0.9 / 0
$n\text{-C}_{28}\text{H}_{58}$	11.1	11.0	10.3	-0.1	-0.8
$n\text{-C}_{29}\text{H}_{60}$	11.6	11.1	9.9	-0.5	-1.7
$n\text{-C}_{30}\text{H}_{62} / \alpha\text{-C}_{30}\text{H}_{60}$	8.4 / 0	8.7 / 0.4	8.8 / 0.2	+0.3 / +0.4	+0.4 / +0.2
$n\text{-C}_{31}\text{H}_{64}$	6.8	6.1	5.8	-0.7	-1.0
$\Sigma \text{C}_{32}\text{H}_{66}$	4.4 ⁶⁾	3.8 ⁷⁾	4.4	-0.6	0
$n\text{-C}_{33}\text{H}_{68}$	2.7	2.2	2.7	-0.5	0
$n\text{-C}_{34}\text{H}_{70}$	1.7	1.2	1.6	-0.5	-0.1
$n\text{-C}_{35}\text{H}_{72}$	1.1	0.5	1.0	-0.6	-0.1
$n\text{-C}_{36}\text{H}_{74} / \alpha\text{-C}_{36}\text{H}_{72}$	0.3 / 0	0.3 / 0	0.4 / 0.2	0 / 0	+0.1 / +0.2
$n\text{-C}_{37}\text{H}_{76}$	0.2	0.2	0.1	0	-0.1
$n\text{-C}_{38}\text{H}_{78}$	0.1	0	0.1	-0.1	0
Итого: алканы / олефины	100.0 / 0	99.1 / 1.0	98.6 / 1.4	-4.3 / +4.3	-6.0 / +6.0
				превращение алканов	

Примечание: «-» – реагенты; «+» – продукты реакций;

¹⁾ в т.ч. 0.6% – изостроения;²⁾ в т.ч. 0.7% – изостроения;³⁾ в т.ч. 0.2% – изостроения;⁴⁾ в т.ч. 0.1% – изостроения;⁵⁾ в т.ч. 1.1% – изостроения;⁶⁾ в т.ч. 0.7% – изостроения;⁷⁾ в т.ч. 0.3% – изостроения.

Таблица 2. Свойства парафина, его раствора и их изменение за счет кавитационного воздействия

Показатели	Начальный образец ($\text{C}_{13}\text{H}_{28}$ – $\text{C}_{38}\text{H}_{78}$)	После кавитационного воздействия	
		Эксперимент 1 (C_9H_{20} – $\text{C}_{37}\text{H}_{76}$)	Эксперимент 2 (C_6H_{14} – $\text{C}_{38}\text{H}_{78}$)
Кинематическая вязкость раствора парафина (при 40°C), мм ² /с	1.669	1.615	1.581
Количество молей в 100 г парафина ($\times 10^3$)	265.3	273.0	281.4
Брутто-формула парафина	$\text{C}_{27.3}\text{H}_{56.6}$	$\text{C}_{26.8}\text{H}_{55.5}$	$\text{C}_{26.6}\text{H}_{55.1}$
Средняя молекулярная масса парафина (расчет)	384	377	374

Изменение свойств парафина и его раствора (см. табл. 2) позволяет оценить суммарный эффект, полученный от воздействия единичного импульса кавитации, как самую начальную (первичную) стадию превращения смеси алканов C_{21} – C_{38} .

Для сравнительной оценки достигнутой глубины превращения приведем данные по термическому крекингу технического парафина с температурой плавления 57–58°C, исследованному А.Н. Саханеном и М.Д. Тиличевым [16]. Парафин, состоящий, главным образом, из алканов C_{24} – C_{26} , крекировали при температуре 425–450°C при давлении 1–2.5 МПа в течение 60–180 мин. Завершением первой стадии крекинга авторы считали получение 13% мас. бензина (до 210°C), 12% мас. керосина (204–310°C) и 3.9% мас. газа. Суммарно в жидких продуктах углеводороды парафинового ряда и олефины содержались почти в равных количествах. При этом углерод и водород в качестве продуктов крекинга отсутствовали, а образование последнего (в незначительных количествах) относили к вторичным реакциям.

Существенно меньшая глубина крекинга и достаточно высокая селективность в отношении образовавшихся алканов под действием единичного импульса кавитации в сравнении с термическим процессом объясняет отсутствие какого-либо заметного количества (не более 0.1%) газообразных компонентов в продуктах реакции. Это связано с локализацией энергии, выделившейся в микроскопических объемах вблизи точек схлопывания кавитационных пузырьков, и быстрым охлаждением продуктов реакции в окружающей жидкой среде, имеющей значительно более низкую температуру.

При выяснении причин, по которым в зависимости от начальной температуры раствора парафина в *n*-додекане при кавитационном воздействии трансформированию в наибольшей степени были подвержены разные углеводороды, надо принять во внимание следующее. Известно, что *n*-алканы, наряду с другими соединениями (и их смесями), входящими в состав нефти, склонны к ассоциации [17]. Число молекул *n*-алканов в ассоциатах – сложных структурных единицах (ССЕ) тем больше, чем ниже температура и выше (при одинаковой температуре) молекулярная масса. Наличие ассоциатов можно рассматривать как предпосылку для формирования ближнего порядка при образовании кристаллической структуры. На растворы парафина распространяются общие принципы поведения растворов – растворимость веществ ухудшается с увеличением их молекулярной массы и понижением температуры. Пересыщенные растворы не являются термодинамически устойчивыми.

Образование новой (твердой) фазы без изменения химического состава фаз при пони-

жении температуры классифицируют как фазовое превращение I рода. Не углубляясь в основополагающие аспекты фазовых переходов, воспользуемся применительно к обсуждаемому вопросу практическими соображениями, изложенными в работе [18]. Отмечено, что начало фазового перехода знаменуется образованием микрогетерогенной фазы коллоидных размеров, характеризуемой метастабильным состоянием – промежуточным между двумя термодинамически устойчивыми состояниями.

Можно считать, что при начальной температуре раствора 25°C в наибольшей степени термодинамически неустойчивы углеводороды C_{31} – C_{35} . По этой причине именно они под воздействием импульса кавитации в этих условиях претерпевают наибольшие изменения.

При начальной температуре раствора 18°C углеводороды C_{31} – C_{35} находятся в твердом (стабильном) состоянии. В метастабильном состоянии в этих условиях находятся углеводороды C_{23} – C_{29} . Превращением последних под действием кавитации в основном и определяется конечный углеводородный состав парафина.

В табл. 3 и 4 представлены результаты экспериментов, показывающие количество молей углеводородов в составе парафина, вступивших в реакцию (см. табл. 3А и 4А) и образовавшихся в результате кавитационного воздействия (см. табл. 3Б и 4Б). В упомянутых таблицах приведены также расчетные данные по содержанию углерода и водорода в реагентах и продуктах реакции, позволяющие оценить сходимость балансов по элементам. В обоих экспериментах небаланс по углероду составляет $\pm(1.2\text{--}2.3\%$ отн.), а по водороду $\pm(0.04\text{--}0.09\%$ отн.) от среднего значения сумм по каждому из этих элементов, что, с учетом принятых допущений в отношении инертности углеводородов растворителя и округления в расчетах числа молей, можно признать вполне удовлетворительным.

Из данных табл. 3А и 4А можно заключить, что нечетные гомологи углеводородов в составе парафина в большей степени подвержены превращениям (соответственно 63 и 79% отн.), чем гомологи с четным числом атомов углерода. В свою очередь, результаты, приведенные в табл. 3Б и 4Б, позволяют считать, что, в среднем, четные гомологи трансформируются преимущественно с образованием молекул с четным же числом атомов углерода. В составе реагентов количество четных гомологов составляет 37 и 21% отн., а в продуктах реакции оно увеличилось соответственно до 45 и 44% отн. Установить, является ли это положение типичным и независимым от природы растворителя, т. е. определяется сугубо спецификой строения и поведения четных и нечетных гомологов *n*-алканов, в соответствии с изложенным в работе [13], можно, проведя соответствующие исследования.

Таблица 3. Количество компонентов парафина, прореагировавших и образовавшихся при кавитационном воздействии (Эксперимент 1: 30–35 МПа, 25°C)

№ п/п	Компоненты парафина	Количество, моль ×10 ³	Масса элементов, г		
			Углерод	Водород	Сумма
А. Реагенты					
1	C ₃₁ H ₆₄	1.6	0.5952	0.1024	0.6976
2	C ₃₂ H ₆₆	1.4	0.5376	0.0924	0.6300
3	C ₂₉ H ₆₀ ; C ₃₅ H ₇₂	1.2×2	0.9216	0.1584	1.0800
4	C ₂₁ H ₄₄ ; C ₃₃ H ₆₈ ; C ₃₄ H ₇₀	1.1×3	1.1616	0.2002	1.3618
5	C ₂₂ H ₄₆ ; C ₂₃ H ₄₈ ; C ₂₄ H ₅₀ ; C ₂₈ H ₅₈	0.3×4	0.3492	0.0606	0.4098
6	C ₂₆ H ₅₄ ; C ₃₈ H ₇₈	0.2×2	0.1536	0.0264	0.1800
Суммарно, в т.ч.:		10.3	3.7198	0.6404	4.3592
- четных гомологов		3.8	1.4064	0.2420	1.6484
- нечетных гомологов		6.5	2.3124	0.3984	2.7108
Б. Продукты реакции					
1	<i>n</i> -C ₁₃ H ₂₈	2.0	0.3120	0.0560	0.3680
2	α -C ₁₃ H ₂₆	1.3	0.2028	0.0338	0.2366
3	<i>n</i> -C ₁₆ H ₃₄	2.2	0.4224	0.0748	0.4972
4	α -C ₁₆ H ₃₂	0.5	0.0960	0.0160	0.1120
5	<i>n</i> -C ₁₅ H ₃₂	1.4	0.2520	0.0448	0.2968
6	α -C ₁₅ H ₃₀	0.9	0.1620	0.0270	0.1890
7	<i>n</i> -C ₁₇ H ₃₆	1.7	0.3468	0.0612	0.4080
8	<i>n</i> -C ₃₀ H ₆₂	0.7	0.2520	0.0434	0.2954
9	α -C ₃₀ H ₆₀	1.0	0.3600	0.0600	0.4200
10	<i>n</i> -C ₁₀ H ₂₂	1.4	0.1680	0.0308	0.1988
11	<i>n</i> -C ₂₇ H ₅₆	0.6	0.1944	0.0336	0.2280
12	α -C ₂₇ H ₅₄	0.5	0.1620	0.0270	0.1890
13	<i>n</i> -C ₁₀ H ₂₂	1.0	0.2400	0.0420	0.2820
14	<i>n</i> -C ₉ H ₂₀ ; <i>n</i> -C ₁₈ H ₃₈	0.8×2	0.2592	0.0464	0.3056
15	<i>n</i> -C ₁₉ H ₄₀	0.7	0.1596	0.0280	0.1876
16	<i>n</i> -C ₁₄ H ₃₀	0.5	0.0840	0.0150	0.0990
Суммарно, в т.ч.:		18.0	3.6732	0.6398	4.3130
- четных гомологов		8.1	1.7952	0.3124	2.1076
- нечетных гомологов		9.9	1.8780	0.3274	2.2054

Примечание: содержание $n-C_{25}H_{52}$, $n-C_{36}H_{74}$ и $n-C_{37}H_{76}$ не изменилось.

В настоящей работе этот вопрос не рассматривается. Ограничимся констатацией – при использовании в качестве растворителя n -алкана с четным числом атомов углерода нечетные гомологи в составе парафина подвержены трансформации при кавитационном воздействии в большей степени, чем четные.

Обобщенные свойства реагентов и продуктов реакции обоих экспериментов приведены в табл. 5. Они показывают, что средняя молекулярная масса реагентов после кавитационного воздействия снизилась, а количество молей образовавшихся продуктов увеличилось в 1.75 раза (в эксперименте 1) и в 2 раза (в эксперименте 2).

Преобладание в образовавшихся продуктах алканов с числом атомов углерода ниже 21 (см.

табл. 5), а также наличие среди реагентов одинаковых или близких количеств углеводородов с разной молекулярной массой (см. табл. 3А и 4А) свидетельствует, по нашему мнению, о том, что речь может идти о бимолекулярных процессах диспропорционирования, протекающих по механизму «конденсация–деление», аналогичных рассмотренным в [19]. В этой работе со ссылкой на ранее проведенные исследования зарубежных авторов в качестве примера реализации диспропорционирования парафиновых углеводородов упомянутый механизм рассмотрен как один из возможных вариантов. Приводится схема, описывающая получение из n -алканов ряда соединений различной молекулярной массы:

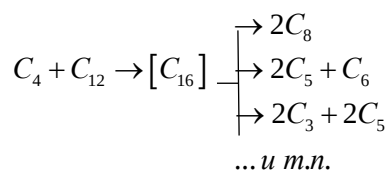


Таблица 4. Количество компонентов парафина, прореагировавших и образовавшихся при кавитационном воздействии (Эксперимент 2: 35 МПа, 18°C)

№ п/п	Компоненты парафина	Количество, моль × 10 ³	Масса элементов, г		
			Углерод	Водород	Сумма
А. Реагенты					
1	C ₂₉ H ₆₀	4.2	1.4616	0.2520	1.7136
2	C ₂₇ H ₅₆	2.4	0.7776	0.1344	0.9120
3	C ₂₅ H ₅₂ ; C ₃₁ H ₆₄	2.3×2	1.5456	0.2668	1.8124
4	C ₂₈ H ₅₈	2.1	0.7056	0.1218	0.8274
5	C ₂₁ H ₄₄	0.7	0.1764	0.0308	0.2072
6	C ₂₄ H ₅₀	0.6	0.1728	0.0300	0.2028
7	C ₃₄ H ₇₀	0.3	0.1224	0.0210	0.1434
8	C ₂₆ H ₅₄ ; C ₃₅ H ₇₂ ; C ₃₇ H ₇₆	0.2×3	0.2352	0.0404	0.2756
Суммарно, в т.ч.:		15.5	5.1972	0.8972	6.0944
- четных гомологов		3.2	1.0632	0.1836	1.2468
- нечетных гомологов		12.3	4.1340	0.7136	4.8476
Б. Продукты реакции					
1	<i>n</i> -C ₆ H ₁₄	1.2	0.0864	0.0168	0.1032
2	Σ C ₇ H ₁₆	7.0	0.5880	0.1120	0.7000
3	α-C ₇ H ₁₄	1.0	0.0840	0.0140	0.0980
4	<i>n</i> -C ₈ H ₁₈	0.9	0.0864	0.0162	0.1026
5	<i>n</i> -C ₉ H ₂₀	1.6	0.1728	0.0320	0.2048
6	<i>n</i> -C ₁₀ H ₂₂	1.4	0.1680	0.0308	0.1988
7	α-C ₁₀ H ₂₀	0.7	0.0840	0.0140	0.0980
8	<i>n</i> -C ₁₃ H ₂₈	2.7	0.4212	0.0756	0.4968
9	<i>n</i> -C ₁₄ H ₃₀	1.0	0.1680	0.0300	0.1980
10	<i>n</i> -C ₁₅ H ₃₂	1.8	0.3240	0.0576	0.3816
11	<i>n</i> -C ₁₆ H ₃₄	2.6	0.4992	0.0884	0.5876
12	α-C ₁₆ H ₃₂	1.8	0.3456	0.0576	0.4032
13	<i>n</i> -C ₁₇ H ₃₆	1.3	0.2652	0.0468	0.3120
14	α-C ₁₇ H ₃₄	0.8	0.1632	0.0272	0.1904
15	<i>n</i> -C ₁₈ H ₃₈	1.2	0.2592	0.0456	0.3048
16	<i>n</i> -C ₁₉ H ₄₀	0.8	0.1824	0.0320	0.2144
17	α-C ₁₉ H ₃₈	0.7	0.1596	0.0266	0.1862
18	<i>n</i> -C ₂₀ H ₄₂	0.7	0.1680	0.0294	0.1974
19	Σ C ₂₂ H ₄₆	0.5	0.1320	0.0230	0.1550
20	<i>n</i> -C ₃₀ H ₆₂	0.9	0.3240	0.0558	0.3798
21	α-C ₃₀ H ₆₀	0.5	0.1800	0.0300	0.2100
22	<i>n</i> -C ₃₆ H ₇₄	0.1	0.0432	0.0074	0.0506
23	α-C ₃₆ H ₇₂	0.4	0.1728	0.0288	0.2016
Суммарно, в т.ч.:		31.6	5.0772	0.8976	5.9748
- четных гомологов		13.9	2.7168	0.4738	3.1906
- нечетных гомологов		17.7	2.3604	0.4238	2.7842

Примечание: количество $n-C_{23}H_{48}$, $n-C_{32}H_{66}$, $n-C_{33}H_{68}$ и $n-C_{38}H_{78}$ не изменилось.

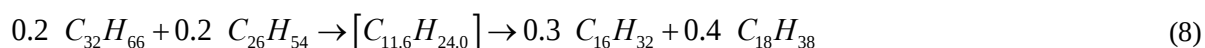
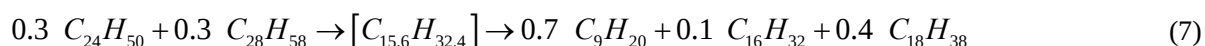
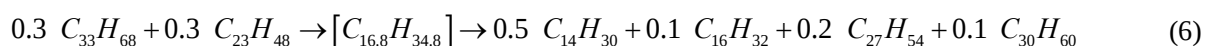
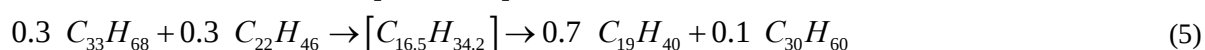
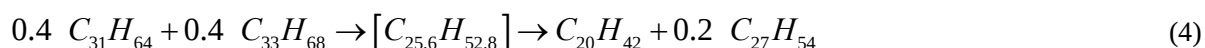
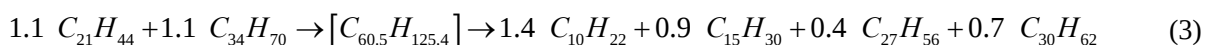
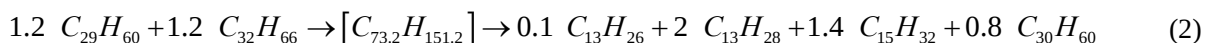
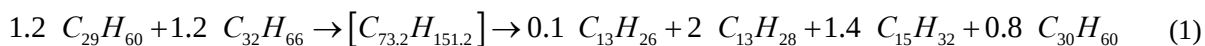
Очевидно, что при увеличении числа молей получаемых продуктов по сравнению с числом молей реагентов растет дефицит водорода (если нет дополнительных его источников помимо водорода сырья) и в реакционной среде появляются неопредельные соединения, что мы и наблюдаем.

Поскольку, как упомянуто выше, молекулярно-массовое распределение конечных продуктов реакции не отвечает эквивалентному содержанию соединений, которые легче или

тяжелее реагентов (см. табл. 5), можно считать, что продукты образуются путем многократных промежуточных превращений [20].

Связь между реагентами и продуктами реакции можно представить в виде совокупности брутто-уравнений, подчиняющихся закону сохранения массы для каждого из двух экспериментов.

В качестве одного из возможных вариантов представления результатов эксперимента 1 может быть приведена следующая совокупность брутто-уравнений:



Эти восемь уравнений описывают взаимосвязь между 97% реагентов и продуктов реакции в эксперименте 1. Аналогичным образом могут

быть представлены результаты эксперимента 2. Уравнения привычного вида можно получить, приведя числа молей реагентов к единице.

Таблица 5. Обобщенные свойства реагентов и продуктов реакции, полученных за счет кавитационного воздействия на 5%-ный раствор парафина в *n*-додекане

Показатели	Эксперимент 1	Эксперимент 2
Количество, (моль×10 ³):		
- реагентов	10.3	15.5
- продуктов реакции	18.0	31.6
Брутто-формула:		
- реагентов	C _{30.1} H _{62.2}	C _{27.9} H _{57.9}
- продуктов реакции	C _{17.0} H _{35.6}	C _{13.4} H _{28.4}
Средняя молекулярная масса (расчет):		
- реагентов	423	393
- продуктов реакции	240	189
Молекулярно-массовое распределение продуктов реакции / средняя молекулярная масса		
C ₆ ÷ C ₈ (t _{кип} 68–125°C)	–	10.1·C _{7.0} H _{15.7} / 99.7
C ₉ ÷ C ₁₀ (t _{кип} 151–174°C)	2.2·C _{9.6} H _{21.2} / 136.4	3.7·C _{9.6} H _{20.8} / 136.0
C ₁₃ ÷ C ₂₀ (t _{кип} 235–343°C)	13.0·C _{15.7} H _{33.1} / 221.5	15.4·C _{16.0} H _{33.6} / 225.6
> C ₂₀ (t _{кип} > 343°C)	2.8·C _{28.8} H _{58.6} / 404.2	2.4·C _{29.6} H _{60.4} / 415.6

Дальнейшие исследования проводили, используя в качестве сырья два образца нефти. Первый – частично отбензиненная нефть Хоседаюского месторождения Республики Коми, отобранная из скважины на глубине 1624–1642 м. Образец имел следующие показатели: плотность (при 20°C) – 937 кг/м³, вязкость (при 20°C) – 208 мм²/с, содержание (% мас.): парафина – 0.5; смол силикагелевых – 14.2; асфальтенов – 7.2; серы – 3.5. Второй образец являлся смесью упомянутой выше нефти и исследованного ранее парафина, взятых в соотношении 100 : 6.45 (по массе). Оба образца в связи с высокой вязкостью подавались в ДА-1 при температуре 28–30°C, то есть при несколько более высокой, чем раствор парафина в эксперименте 1. В табл. 6 приведены результаты воздействия единичного импульса кавитации (давление сжатия 30–35 МПа) на оба образца нефти.

Кавитационное воздействие на образец, содержащий 0.5% парафина, привело (см. табл. 6) к повышению температуры начала кипения при последующей разгонке. В нефти снизилась доля соединений, выкипающих в диапазоне НК – 360°C.

Хотя несколько снизился выход фракции 430 – 500°C, однако в целом выход вакуумного газойля (выкипает в пределах 360 – 500°C), являющегося сырьем для процесса каталитического крекинга, увеличился на 15% отн. Увеличился и выход гудрона (> 500°C). Отметим, что тенденция, связанная с увеличением выхода гудрона в условиях кавитационного воздействия, является, вероятно, особенностью битуминозных нефтей (их плотность по ГОСТ Р 51858-2002 более 895.0 кг/м³) с высоким содержанием смол и асфальтенов, к которым относится и Хоседаюская нефть. В ранее проведенных исследованиях повышение давления сжатия свыше 30 МПа привело к дальнейшему увеличению этого показателя; при давлении сжатия 50 МПа он превысил 49% мас. [11].

Совокупность отмеченных изменений во фракционном составе этой нефти позволяет сделать вывод о том, что наблюдаемые последствия кавитационного воздействия в ДА-1 в данном случае связаны с конденсационными превращениями, снижающими влияние на конечный результат деструктивных превращений.

Таблица 6. Изменение фракционного состава образцов нефти с содержанием парафина 0.5 и 6.5% за счет кавитационного воздействия

Показатели	Нефть с содержанием парафина 0.5%		Нефть с содержанием парафина 6.5%	
	Исходный образец	После воздействия кавитации	Исходный образец	После воздействия кавитации
Начало кипения (НК), °С	119	122	119	114
Выход фракций, % мас.:				
НК – 200°С	7.1	6.3	6.6	6.0
200 – 300°С	16.7	15.2	12.5	14.1
300 – 360°С	8.7	6.9	7.4	9.2
360 – 430°С	7.6	11.4	9.1	7.0
430 – 500°С	12.6	11.8	16.3	16.7
> 500°С	46.4	47.7	47.6	46.4
Потери	0.9	0.7	0.5	0.6
Всего, в т.ч.:	100.0	100.0	100.0	100.0
Σ (НК – 360°С)	32.5	28.4	26.5	29.3
Σ (360 – 500°С)	20.2	23.2	25.4	23.7
Σ (НК – 500°С)	52.7	51.6	51.9	53.0
Σ (200 – 360°С)	25.4	22.1	19.9	23.3

Введение дополнительного количества парафина естественным образом изменило фракционный состав нефти в сторону увеличения доли дистиллатных фракций, выкипающих выше 360°С, и гудрона. При разгонке этого образца после кавитационного воздействия соотношение между фракциями (кроме фракции НК – 200°С) изменилось антибатно по сравнению с фракционным составом, полученным после обработки нефти с низким содержанием парафина (см. табл. 6). Снизились температура начала кипения, содержание вакуумного погона 360 – 430°С и тяжелого остатка – гудрона, то есть тех фракций, где содержатся среднецепные алканы C_{21+} , добавленные в нефть. Одновременно заметно

(на 17% отн.) повысилась концентрация керосино-газойлевой фракции 200 – 360°С, в которой в соответствии с результатами эксперимента 1 (см. табл. 5) увеличилось содержание алканов $C_{13}-C_{20}$ – продуктов превращения более высокомолекулярных гомологов (см. табл. 7). Можно заключить, что в результате кавитационного воздействия на нефть с повышенным содержанием парафина вклад реакций крекинга в ряду превращений стал более значимым. В свою очередь, это непосредственно указывает на среднецепные алканы как на основной источник образования первичных радикалов за счет разрыва C–C-связей в их молекулах.

Таблица 7. Изменение углеводородного состава (% мас.) фракции 200 – 360°С за счет кавитационного воздействия на образцы нефти с содержанием парафина 0.5 и 6.5%

Компоненты фракции	Нефть с содержанием парафина 0.5%		Нефть с содержанием парафина 6.5%	
	Исходный образец	После воздействия кавитации	Исходный образец	После воздействия кавитации
n-Алканы	29.1	29.2	29.5	33.3
Изоалканы	21.7	20.4	22.2	18.2
Циклоалканы	4.1	4.3	4.1	4.1
Арены	13.2	17.2	12.9	14.7
Непредельные соединения	1.6	2.4	1.6	0.8
Соединения смешанного строения и гетероатомные соединения	30.3	26.5	29.7	28.9
Итого:	100.0	100.0	100.0	100.0

Заключение

За счет энергии единичного импульса гидродинамической кавитации, выделившейся в дезинтеграторе ДА-1, часть алканов $C_{21}-C_{38}$ подверглась превращениям с образованием преимущественно низкомолекулярных соединений C_7-C_{20} .

Реакционная способность алканов в условиях экспериментов связана со степенью их метастабильности в растворе, зависящей от начальной температуры последнего. При температуре раствора 25°С в наибольшей степени прореагировали углеводороды $C_{31}-C_{35}$, из кото-

рых образовалось 67% отн. низкомолекулярных соединений. Понижение температуры раствора до 18°C привело к повышению реакционной способности соединений C_{24} – C_{29} , на долю которых пришлось 75% отн. продуктов реакции.

Деструктивные превращения углеводородов ряда C_nH_{2n+2} , происходящие в ДА-1 с увеличением числа молей продуктов реакции при отсутствии внешних источников водорода, эффективно сопровождаются появлением непредельных соединений.

Таким образом, первичная переработка нефти с повышенным содержанием среднецепных алканов при сочетании кавитационного воз-

действия с перегонкой дает возможность повысить выход атмосферных дистиллатных фракций, на базе которых вырабатывают моторные топлива. В высокосмолистой битуминозной нефти с низким содержанием среднецепных алканов в аналогичных условиях повышается содержание вакуумных дистиллатов – сырья для вторичных деструктивных технологий, повышающих глубину переработки нефти.

Данные результаты были получены в рамках Государственного задания Министерства образования и науки Российской Федерации № 2014/114, код проекта 564.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Дубинская А.М. Превращения органических веществ под действием механических напряжений // Успехи химии. 1999. Т. 68. № 8. С. 708–724.
2. Промтов М.А. Перспективы применения кавитационных технологий для интенсификации химико-технологических процессов // Вестник ТГТУ. 2008. Т. 14. № 4. С. 861–868.
3. Хадисова Ж.Т., Александрова Э.А., Наумова Г.М. Групповой состав и свойства фракций нефтяного парафина // Химия и технология топлив и масел. 2005. № 1. С. 47–48.
4. Ганеева Ю.М., Фосс Т.Р., Юсупова Т.Н., Романов А.Г. Распределение высокомолекулярных *n*-алканов в парафинистых нефтяных и асфальтосмолопарафинистых отложениях // Нефтехимия. 2010. Т. 50. № 5. С. 19–24.
5. Липин П.В., Доронин В.П., Гуляева Т.И. Превращение высших *n*-алканов в условиях глубокого каталитического крекинга // Нефтехимия. 2010. Т. 50. № 5. С. 372–377.
6. Конуспаев С.Р., Кадирбеков К.А., Сарсекова А.Т. [и др.] Каталитический синтез высших α -олефинов крекингом парафина // Нефтехимия. 2010. Т. 50. № 5. С. 378–382.
7. Промтов М.А., Авсеев А.С. Импульсные технологии переработки нефти и нефтепродуктов // Нефтепереработка и нефтехимия. 2007. № 6. С. 22–24.
8. Нестеренко А.И., Берлизов Ю.С. Возможность крекинга углеводородов под действием кавитации // Химия и технология топлив и масел. 2007. № 6. С. 43–44.
9. Промтов М.А. Кавитационная технология улучшения качества углеводородных топлив // Хим. и нефтегаз. машиностроение. 2008. № 2. С. 6–8.
10. Воробьев С.И., Торховский В.Н., Тугорский И.А., Казмалы И.К. Механодеструкция углеводородов нефти с помощью дезинтегратора высокого давления // Вестник МИТХТ. 2008. Т. 3. № 3. С. 79–86.
11. Иванов С.В., Антонюк П.С., Луцковская В.А., Кравченко В.В., Воробьев С.И., Торховский В.Н. Влияние механоактивации на состав нефти и характеристики ее фракции, выкипающей выше 500°C // Вестник МИТХТ. 2010. Т. 5. № 4. С. 40–43.
12. Патрикеев Г.А. Структурный подход при изучении физических свойств жидких *n*-алканов и полиметилена // Доклады АН СССР. 1975. Т. 221. № 1. С. 134–137.
13. Котельникова Е.Н., Филатов С.К. Кристаллохимия парафинов. Методы исследования, результаты, поведение в природе. СПб.: «Журнал «Нева», 2002. 352 с.
14. Торховский В.Н., Воробьев С.И., Егорова Е.В., Иванов С.В., Городский С.Н. Превращение алканов под действием единичного импульса гидродинамической кавитации. I. Поведение алканов C_{13} – C_{15} // Вестник МИТХТ. 2013. Т. 8. № 6. С. 27–32.
15. Современные методы исследования нефтей: справ.-метод. пособие / под ред. А.И. Богомолова, М.Б. Темянко, Л.И. Хотынцевой. Л.: Недра, 1984. 431 с.
16. Саханен А.Н. Переработка нефти. М.-Л.: Гостоптехиздат, 1947. 428 с.
17. Белоусов А.И., Бушуева Е.М. Оценка межмолекулярных взаимодействий в углеводородах нефти // Химия и технология топлив и масел. 1987. № 1. С. 26–29.
18. Сафиева Р.З. Физикохимия нефти. Физико-химические основы технологии переработки нефти. М.: Химия, 1998. 448 с.
19. Цыбулевский А.М., Пак П.М., Бережная В.И. Диспропорционирование парафиновых углеводородов // Химия и технология топлив и масел. 1980. № 12. С. 10–13.
20. Бурсиан Н.Р., Коган С.Б. Каталитические превращения парафиновых углеводородов в изопарафины и олефины // Успехи химии. 1989. Т. 58. № 3. С. 451–474.

TRANSFORMATION OF ALKANES UNDER TREATMENT OF SINGLE IMPULSE OF HYDRODYNAMIC CAVITATION.

II. BEHAVIOUR OF MEDIUM-CHAIN ALKANES $C_{21}-C_{38}$

V.N. Torhovskiy¹, S.I. Vorobyev², E.V. Egorova¹, S.V. Ivanov^{1,@},
S.N. Antonyuk¹, S.N. Gorodsky³

¹A.N. Bashkirov Department of Petrochemical Synthesis and Artificial Liquid Fuels Technology of M.V. Lomonosov Moscow State University of Fine Chemical Technologies, Moscow, 119571 Russia

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991 Russia

³Center of Instrumental Research of M.V. Lomonosov Moscow State University of Fine Chemical Technologies, Moscow, 119571 Russia

@ Corresponding author e-mail: ivanovmitht@gmail.com

Transformation of medium-chain alkanes in the disintegrator DA-1 under treatment of single impulse of hydrodynamic cavitation has been studied. Cavitation appears when hydrocarbons pass through the micro-gap with controlled cross-section under high pressure. 5% solution of solid paraffin (alkanes $C_{21}-C_{38}$) in *n*-dodecane and two oil samples were used as objects of research. The first sample is partially stripped bituminous oil from Khosedauskoe field of Republic of Komi with paraffin content 0.5%wt. The second sample is mixture of above mentioned oil and paraffin with total concentration of the latter in this oil sample 6.5 %wt.

Keywords: alkanes $C_{21}-C_{38}$, high pressure, cavitation, disproportioning, condensation-splitting, free radicals.

ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГАЗОВОГО СМЕСИТЕЛЯ ИСХОДНЫХ КОМПОНЕНТОВ МОС-ГИДРИДНОЙ ЭПИТАКСИИ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ РЕЗКИХ ГЕТЕРОПЕРЕХОДОВ

А.А. Горский*, аспирант

кафедра Материалов микро-, опто- и наноэлектроники

МИТХТ им. М.В. Ломоносова, Москва, 119571 Россия

*Автор для переписки, e-mail: andrey.gorskiy@list.ru

Рассмотрены перспективы использования газового смесителя исходных компонентов для получения более резких гетеропереходов в реакторах МОС-гидридной эпитаксии. Создана 3D модель смесителя, включающая в себя уравнения потока и бинарной диффузии компонентов. На основе расчетов с использованием параметров рабочей установки и сравнения результатов с лабораторными исследованиями сделан вывод о нецелесообразности применения таких смесителей для реакторов горизонтального типа.

Ключевые слова: МОС-гидридная эпитаксия, $\text{In}_x\text{Ga}_{1-x}\text{As}$, газовый смеситель, резкие гетеропереходы, моделирование, 3D модель.

Введение

Твердые растворы $\text{In}_x\text{Ga}_{1-x}\text{As}$, $\text{Al}_x\text{Ga}_{1-x}\text{As}$ и $\text{In}_x\text{Al}_{1-x}\text{As}$ ($x=0.51 - 0.54$) являются основными материалами для создания полупроводниковых оптоэлектронных приборов с эффектами квантования [1–4]. Одним из примеров таких приборов является лавинный фотодиод. Благодаря большей чувствительностью по сравнению с другими полупроводниковыми фотоприемниками, его можно использовать для регистрации малых световых мощностей ($\lesssim 1$ нВт). Другим примером прибора с эффектом квантования является квантово-каскадный лазер, излучающий в ближнем и дальнем инфракрасном диапазоне. Конструирование лавинных фотодиодов и квантово-каскадных лазеров осуществляется с помощью чередования эпитаксиальных нанослоев разного состава. Для обеспечения оптимальных выходных параметров структур требуется не только достижение равномерности по составу, толщине и степени легирования по поверхности слоя, но и обеспечение этих параметров в объеме слоя. Одним из главных критериев исходного расчета и конструирования гетероструктуры являются четкие границы между слоями, резкие гетеропереходы.

Существует несколько основных методов эпитаксиального роста полупроводниковых гетероструктур [5]. Наиболее перспективным и развивающимся методом является метод осаждения металлоорганических соединений из газовой фазы (МОС-гидридная эпитаксия). Важной особенностью метода является возможность выращивания широкого спектра многослойных композиций. Он выгодно отличается возможностью получения эпитаксиальных слоев на большой площади, невысокой скоростью роста, позволяющей выращивать квантоворазмерные слои, а также наличием одной температурной зоны в реакторе. Это облегчает управление процессом. Кроме того, метод характеризуется вполне умеренной стоимостью

необходимого оборудования и исходных веществ. Однако требования к чистоте исходных материалов здесь особенно высоки.

Реакторы МОС-гидридного эпитаксиального роста бывают горизонтального и вертикального (душевого) типа. В реакторах горизонтального типа равномерность по составу и толщине выращенного слоя достигается за счет вращения пьедестала, установленного параллельно потоку смеси или за счет установки подложкодержателя под углом к потоку смеси. В случае реакторов душевого типа характерна подача смеси исходных компонентов с газом-носителем на вращающийся подложкодержатель перпендикулярно. Как правило, смешение исходных компонентов происходит в газопроводе без применения дополнительных приспособлений и устройств. На вход реактора поступает однородный поток парогазовой смеси (ПГС) исходных компонентов и газа-носителя.

Целью данной работы является выявление возможности использования газового смесителя определенного типа и геометрии для обеспечения дополнительного контроля расхода, а, следовательно, и состава ПГС, непосредственно на входе реактора МОС-гидридной эпитаксии горизонтального типа прямоугольного сечения с вращающимся подложкодержателем и индукционным нагревом.

Экспериментальная часть

Исходными веществами служили триметилиндий (ТМИ, ЕТ0.035.648ТУ), триэтилгаллий (ТЕГ, ЗАО «ЭЛМА-ХИМ») и арсин (AsH_3 , ЯеО.036.003ТУ); газ-носитель – водород (H_2 техн., ГОСТ 3022-80); в качестве моделируемой системы рассматривали смешение основных исходных компонентов и условия роста слоев $\text{In}_x\text{Ga}_{1-x}\text{As}$ ($x=0.53$) и $\text{In}_x\text{Al}_{1-x}\text{As}$ ($x=0.52$).

При моделировании процессов использовали параметры реального рабочего реактора ОАО «НИИ «Полус» им. М.Ф. Стельмаха.

Он представляет собой газовый смеситель с двумя входами, по которым раздельно подаются исходные компоненты элементов V и III группы в газе-носителе. Поток разделяется на девять струй (четыре для III группы и пять – для V группы). Изменение геометрии и разделение исходного потока ПГС на множество потоков разного состава может существенно повлиять на параметры выращиваемых слоев, а именно, снизить однородности по составу и толщине и в объеме выращенного слоя и по поверхности слоя.

На выходе из смесителя установлена сетка из нержавеющей стали, которая обеспечивает перепад давлений при смешении в объеме газового смесителя. Перепад давлений между входом смесителя (газопровод) и выходом (реактор) составляет от 200 mBar до 30–40 mBar. Температура неизменна и равна 20°C.

Смеситель смоделирован в программной среде COMSOL Multiphysics [6], использующей численные решения сложных моделей на основе методов конечных элементов (МКЭ) [7]. На рис.1 представлена 3D модель смесителя.

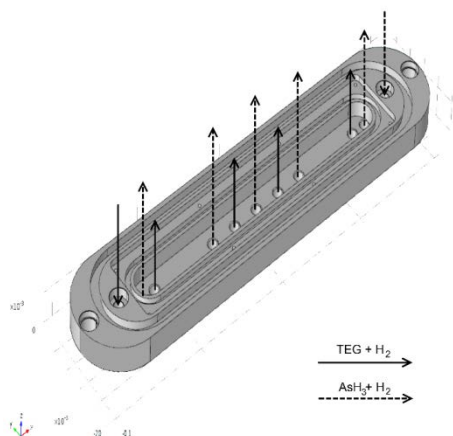


Рис. 1. Схема газового смесителя с двумя входами.

Созданная нами 3D модель включает в себя уравнения Навье-Стокса, описывающие баланс моментов скоростей и уравнения бинарной диффузии исходных компонентов в газе-носителе (водороде). Коэффициент бинарной диффузии зависит от температуры среды, давления и состава:

$$D = 2.695 \cdot 10^{-3} \cdot \sqrt{\frac{T^3 \left(\frac{M_A + M_B}{2 \cdot 10^3 M_A M_B} \right)}{p \sigma_A \sigma_B \Omega_D}} \quad (1)$$

где M_A , M_B – молекулярные массы частиц, T – температура, p – давление, σ_A , σ_B , ε/k_b – параметры Леннарда – Джонса, Ω_D – интеграл столкновений: $\Omega_D = f\left(T, \frac{\varepsilon}{k_b}, \sigma\right)$.

Начальные скорости и концентрации рассчитаны с учетом расходов исходных компонентов и водорода в барботерах. Необходимые для расчета потенциалы Леннарда-Джонса [8] взяты из отчета NASA [9].

Результаты и их обсуждение

На рис. 2 представлены результаты расчета концентрации AsH_3 при разном давлении.

Очевидно, что характер распределения компонента не зависит от давления в рабочих диапазонах реактора и возможных перепадах давления за счет пористой сетки на выходе смесителя. Хотя предполагалось, что при увеличении перепада возможен переход от ламинарного к турбулентному режиму потоков, этого не произошло в рамках диапазонов, используемых на предприятии. Давление в газопроводе менялось от 200 до 300 mBar. В результате наложения результатов по двум исходным компонентам газовый смеситель создает три потока: два периферийных и широкий центральный (рис.2, б). Такой же результат дали исследования, проведенные на предприятии ОАО «НИИ «Полус» им. М.Ф. Стельмаха.

По-видимому, полученный результат обусловлен тем, что в реакторах горизонтального типа поток исходных компонентов идет параллельно области роста. Возможно, для реакторов душевого типа, где поток идет по нормали к подложкодержателю, использование смесителя позволит улучшить контроль за расходами исходных компонентов и, как следствие, получить более резкие гетеропереходы.

Заключение

Показано, что 3D-модель газового смесителя, созданная в программной среде COMSOL Multiphysics [6], пригодна для исследования возможностей и перспектив использования смесителей в установках МОС-гидридной эпитаксии. Установлено, что в рабочих диапазонах параметров реальной установки горизонтального типа (ОАО «НИИ «Полус» им. М.Ф. Стельмаха) характер смешения исходных компонентов не меняется. Отсюда сделан вывод о невозможности использования смесителя для данной установки горизонтального типа.

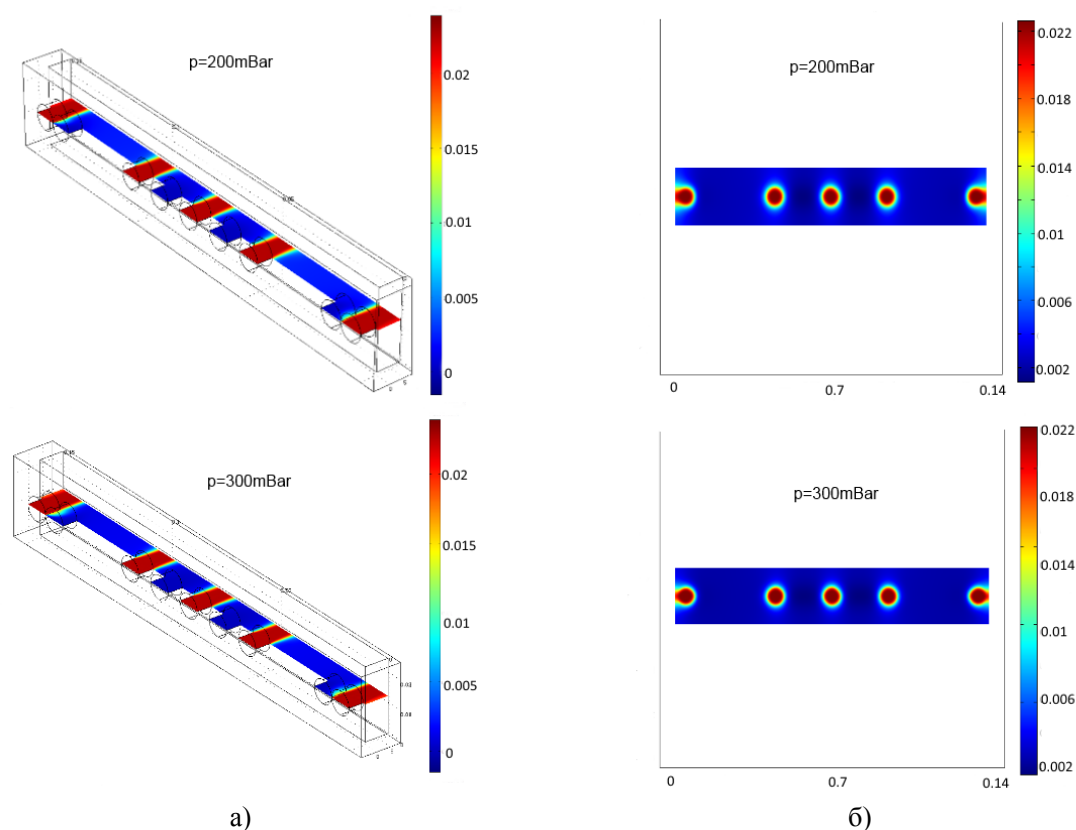


Рис. 2. Концентрация AsH_3 при различных давлениях а) в сечении и б) на выходе газового смесителя.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Rogalski A. Quantum well photoconductors in infrared detector technology // Appl. Phys. R. 2003. V. 93. P. 4355–4391.
2. Zhao J.H, Tang X.H, Mei T., Zhang B.L., Huang G.Sh. MOCVD growth of InGaAsP/InGaAs multi-step-quantum well structure for QWIP application by using TBA and TBP in N_2 ambient // J. Crystal Growth. 2004. V. 268. P. 432–436.
3. Nguyen L.D., Brown A.S. [et al.]. 50-nm Self-Aligned-Gate Pseudomorphic AlInAs/GaInAs high electron mobility transistors // IEEE Trans. on Electron Devices. 2007. V. 39. № 9. P. 2007–2013.
4. Diez E., Chen Y.P., Cervero J. M. Two-dimensional electron gas in InGaAs/InAlAs quantum wells // Appl. Phys. Lett. 2006. V. 88. P. 052107-1–052107-3
5. Беляевский В.И. Физические основы полупроводниковой нанотехнологии // Соросовский образовательный журнал. 1998. № 10. С. 92–98
6. Официальная страница программного продукта <http://www.comsol.com/> (04.04.2014)
7. Зенкевич О. Метод конечных элементов в технике. М.: Мир, 1975. 310 с.
8. Neufeld P.D., Janzen A.R., Aziz R.A. Empirical equations to calculate 16 of the transport collision integrals (l; s) for the Lennard-Jones (12-6) potential // J. Chem. Physics. 1972. V. 57. P. 1100–1102.
9. Lennard-Jones J.E. On the determination of molecular fields // Proc. Roy. Soc. 1924. V. A106. P. 463–477.

THE ESTIMATION OF POSSIBILITY OF THE USING GAS MIXER FOR OBTAINING SHARPER MOCVD GROWN HETEROJUNCTIONS

A.A. Gorskiy[@]

M.V. Lomonosov Moscow State University of Fine Chemical Technologies, Moscow, 119571 Russia

[@] Corresponding authore-mail: andrey.gorskiy@list.ru

In this paper, we investigate the possibility of using gas mixer precursor for MOCVD to get sharper heterojunctions $\text{In}_x\text{Ga}_{1-x}\text{As}$, $\text{In}_x\text{Ga}_{1-x}\text{As}$ u $\text{In}_x\text{Al}_{1-x}\text{As}$. Nanolayers of that compositions are using in creations of quantum well devices like avalanche photodiode, QWIPs and so on. This devices needs sharp heterojunctions. For this purpose we used numerical studies of momentum and mass transport equations. 3D model of mixer was built in COMSOL Multiphysics. Results shows three streams: two peripheral and wide central. The shape and behavior was found independent from studying pressure ranges. That leads to applications of such gas mixer for vertical reactors of MOCVD but not for horizontal reactors.

Keywords: 3D model, MOCVD, MOVPE, horizontal reactor, gas mixer, $\text{In}_x\text{Ga}_{1-x}\text{As}$, numerical studying, heterojunctions.

ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТНЫЕ МИКРОКАПСУЛЫ, МОДИФИЦИРОВАННЫЕ НАНОРАЗМЕРНЫМ ДИОКСИДОМ ТИТАНА, ДЛЯ АДРЕСНОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

П.А. Демина^{1,*}, аспирант, Е.В. Дегтярева¹, студент,

Г.М. Кузьмичева¹, профессор, Т.В. Букреева², доцент

¹кафедра Физики и химии твердого тела МИТХТ им. М.В. Ломоносова, Москва, 119571 Россия

²Институт кристаллографии им А.В. Шубникова РАН, Москва, 119333 Россия

*Автор для переписки, e-mail: marrakew@mail.ru

Методом послойной адсорбции получены полиэлектролитные микрокапсулы, состоящие из CaCO_3 -ядра и полидиаллилдиметиламмоний-полистиролсульфонатной оболочки, модифицированной наноразмерным диоксидом титана со структурой рутила, а также коммерческими образцами Degussa P 25 и Hombikat UV-100. Показано, что образец Hombikat UV-100 разрушается под действием УФ-излучения, что делает возможным использование данной системы в адресной доставке лекарств.

Ключевые слова: нано-диоксид титана, полиэлектролитные микрокапсулы, адресная доставка лекарственных препаратов.

Введение

Адресная доставка лекарственных средств или диагностических агентов в организм человека – одна из проблем, решение которой позволит современной медицине сделать значительный шаг вперед. Суть адресной доставки в том, чтобы заключить лекарство в некий контейнер (микрокапсулу) и направить препарат непосредственно в очаг болезни. С другой стороны, золотые, магнитные и другие наночастицы, доставленные к очагу заболевания, способны активироваться под действием внешнего электромагнитного излучения и создать возможность дополнительного увеличения избирательности и эффективности воздействия.

В настоящее время существует большое количество способов микрокапсулирования, осуществляемых химическими, физическими и физико-химическими методами. Однако далеко не все из них могут быть предложены для биомедицинских целей из-за несовместимости с организмом и использования вредных для организма реагентов. Поэтому процессы образования микрокапсул должны протекать при физиологических значениях pH, невысоких температурах, а также без использования токсичных органических растворителей. С этой точки зрения весьма перспективной является предложенная несколько лет назад методика формирования полиэлектролитных оболочек (layer-by-layer) на коллоидных частицах различной природы [1–3]. Она заключается в том, что на поверхности сферических частиц (темплата, или ядра) (рис. 1а), размеры которых варьируются от сотен нанометров до десятка микрон, методом поочередной адсорбции противоположно заряженных макромолекул полиэлектролитов формируется многослойная оболочка толщиной несколько нанометров (рис. 1б).

В качестве темплата используются латекс-

ные частицы, частицы SiO_2 , карбонатов кальция и марганца, эритроциты и т.д. Затем ядро удаляется, как правило, путем растворения. Этот метод предоставляет широкие возможности по выбору капсулируемых соединений и используемых полиэлектролитов.

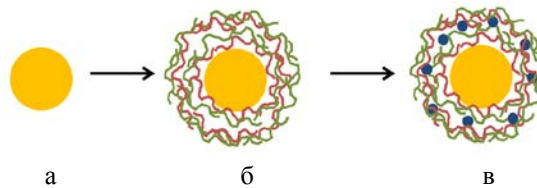


Рис. 1. Схематическое изображение layer-by-layer-метода: ядро (а), сформированная полиэлектролитная оболочка на ядре (б), ядро и оболочка с активными частицами (в).

Для полимерных ядер существует проблема удаления продуктов распада после их деструкции. Первые полиэлектролитные капсулы были изготовлены с использованием меламинаформальдегидных латексных частиц в качестве темплата [2, 3]. В последующих работах было показано, что полного растворения таких ядер не происходит – внутри капсул остается некоторое количество олигомера, продукта разложения меламинаформальдегидных молекул [4]. Для полистирольных ядер эта задача решена путем выбора тетрагидрофурана в качестве растворителя [5], для прикладных целей использование органических растворителей нежелательно. В случае неорганических коллоидных частиц (например, CaCO_3 , который, кроме того, и дешев) можно не опасаться токсического действия продуктов распада растворителей. При разложении минерального ядра CaCO_3 кинетические препятствия протеканию реакции, индуцируемой комплексообразующим агентом типа ЭДТА, также являются менее трудной проблемой, чем в случае полимеров. Однако технологии получения неорганических частиц одина-

кового размера в микронном диапазоне недостаточно хорошо развиты для большинства потенциально пригодных материалов. Таким образом, предпочтение неорганическим или полимерным ядрам отдается в зависимости от требований, предъявляемых последующим применением полиэлектролитных капсул.

После удаления темплата остается устойчивая полая микрокапсула, проницаемость которой можно варьировать как на стадии получения (материал и толщина стенок, природа темплата), так и после формирования капсулы (изменение pH или солевого состава субфазы, добавление органических растворителей, нагревание). Такие капсулы можно использовать в качестве микроконтейнеров, а также микрореакторов [6–8].

Преимуществами полиэлектролитных микрокапсул перед другими подобными системами являются их монодисперсность при широком диапазоне задаваемых размеров; простота регулирования их проницаемости; легкость изменения и возможность широкого выбора материала стенок. Оболочки таких микрокапсул можно модифицировать, включая различные типы ионов, функциональных молекул, наночастиц.

В качестве компонентов (активных частиц) (рис. 1в) оболочек можно использовать наночастицы металлов [9], оксидов металлов [10] или органические красители, поглощающие ИК-, СВЧ- и УФ-излучение. В этом случае облучение капсулы лазером может привести к ее деформации или разрушению [11]. Такой способ дистанционного высвобождения из капсулированного материала можно применять для обеспечения направленного действия лекарства в определенном месте организма, например, в раковых клетках. При этом стенки капсулы защищают ее содержимое от окружающей среды при доставке лекарства и содержат инициаторы процесса его высвобождения. В отличие от СВЧ-излучения воздействие лазера и УФ-излучение носят локальный характер, что очень важно для медицинского применения. В настоящей работе рассматривается возможность включения наноразмерного диоксида титана в полиэлектролитную оболочку капсул ввиду его уникальных фотокаталитических, бактерицидных и антивирусных свойств. Так, например, продемонстрировано подавление роста злокачественных опухолей на культуре клеток, обработанных в специальной среде разбавленным коллоидным раствором диоксида титана и далее подвергнутых облучению. Причем число выживших клеток после 30-минутного облучения резко сокращается с ростом концентрации TiO_2 [12].

Цель работы – разработка экспериментальных основ, получение и характеристика полиэлектролитных микрокапсул с использо-

ванием в качестве активного агента наноразмерного диоксида титана.

Экспериментальная часть

В работе использовали следующие исходные вещества: полистиролсульфонат натрия (ПСС), молярная масса 70000 (рис. 2а); полидиаллилдиметиламмоний хлорид (ПДАДМА), молярная масса 70000 (рис. 2б); хлорид натрия; хлорид кальция; карбонат натрия (все реактивы производства «Aldrich», Германия).

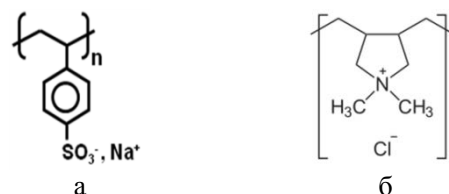


Рис. 2. Структурные формулы исходных реагентов: полистиролсульфонат натрия (ПСС) (а), полидиаллилдиметиламмоний хлорид (ПДАДМА) (б).

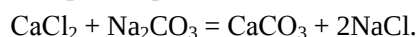
Для проведения экспериментов воду очищали с использованием системы «Milli-Q Plus185» (Millipore, США).

Наноразмерный диоксид титана получали сульфатным методом [13]: коммерческие образцы с нано- TiO_2 : Aeroxide Degussa (Evonik) P25 (фазовый состав ~ 85% анатаза и ~ 15% рутила) – пиролизом тетрахлорида титана, Hombikat UV-100 Sachleben Chemie GmbH и Hombifine N – пиролизом сульфата титанила.

Этапы процесса получения модифицированных полиэлектролитных капсул представлены на рис. 3.

1) Получение (изготовление) ядер CaCO_3

Микросферолиты CaCO_3 получали при смешивании растворов хлористого кальция и карбоната натрия по реакции:



Методика получения монодисперсных сферических коллоидных частиц CaCO_3 представлена в [14, 15]. К интенсивно перемешиваемому на магнитной мешалке 0.33 М водному раствору CaCl_2 быстро добавляли равный объем 0.33 М водного раствора Na_2CO_3 . Аморфный осадок CaCO_3 , образующийся при быстром смешении растворов CaCl_2 и Na_2CO_3 , в результате коллоидной агрегации переходит в упорядоченные сферолиты микронного размера. Частицы с диаметром 3 мкм получали при перемешивании реакционной смеси со скоростью 500 об/мин в течение 30 с. После этого образовавшуюся суспензию выдерживали в течение 10–15 мин при комнатной температуре без перемешивания. Варьируя концентрацию реагентов, температуру, интенсивность и продолжительность перемешивания реакционной смеси, можно получать микросферолиты со средним диаметром от 2 до 15 мкм с достаточно узким распределением по размеру.

После завершения процесса формирования полученные частицы CaCO_3 тщательно отмывали от ионов Na^+ и Cl^- дистиллированной водой и высушивали в сушильном шкафу в течение 1 ч при 60°C . Тщательная промывка и сушка имеют принципиальное значение, так как

во влажном состоянии сферолиты постепенно переходят в классические ромбоэдрические поликристаллы, причем в присутствии NaCl процесс заметно ускоряется. В сухом состоянии микросферолиты CaCO_3 могут храниться неограниченно долго.

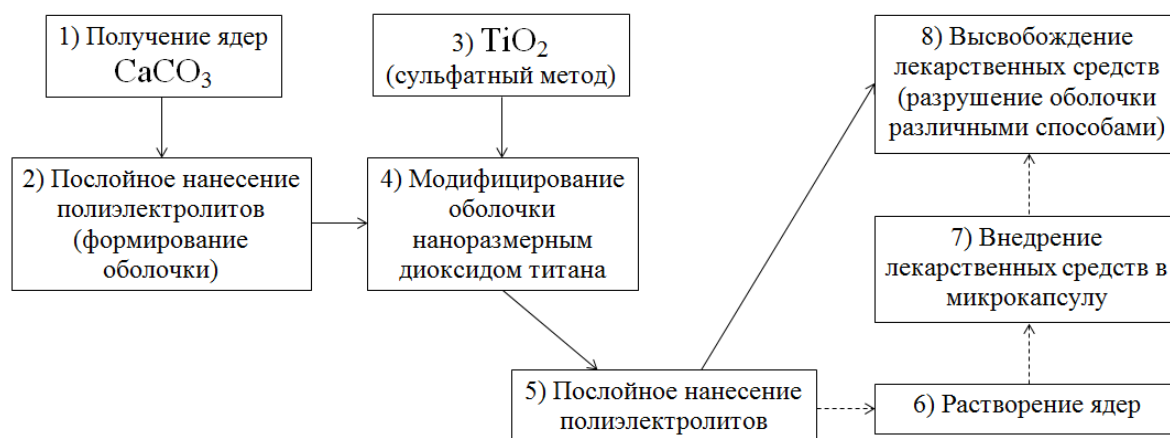


Рис. 3. Схема получения модифицированных полиэлектролитных микрокапсул наноразмерным диоксидом титана.

2) *Послойное нанесение полиэлектролитов (формирование оболочки, получение полиэлектролитных капсул)*

Для создания полиэлектролитной оболочки на CaCO_3 -ядрах использовали методику, описанную в [1]. К 0.015 г ядер добавляли 2 мл раствора ПДАДМА (концентрация 3 мг/мл) в 0.5 М растворе NaCl . Суспензию перемешивали в течение 15 мин с помощью минишейкера, затем центрифугировали 3 мин со скоростью 2000 об/мин, после чего отбирали субстрат, а частицы трехкратно промывали водой (осаждение центрифугированием со скоростью 2000 об/мин, 3 мин). Затем такую же процедуру проводили, используя раствор ПСС с концентрацией 3 мг/мл в 0.5 М растворе NaCl . Такое поочередное наслаивание противоположно заряженных макромолекул полиэлектролитов на коллоидные частицы проводили 8 и 16 раз, получая оболочку толщиной x , равной 4 и 8 бислоев соответственно (верхний слой – ПСС). Для предотвращения агрегации частиц при нанесении первых двух-трех слоев суспензию перемешивали с использованием ультразвука (пробирки с суспензией на 10 с помещали в ультразвуковую ванну, 35 кГц). Формирование оболочки с числом полиэлектролитных слоев, меньшим четырех, или с верхним слоем из ПДАДМА приводит к агрегации частиц в процессе хранения.

4) *Включение в оболочку капсул частиц наноразмерного диоксида титана*

Наноразмерный диоксид титана в количестве 2 мг адсорбировали на поверхность полиэлектролитной оболочки капсул за счет электростатического взаимодействия с противоположно заряженными молекулами полиэлектролита (ПДАДМА⁺). После адсорбции на

поверхность ядер CaCO_3 семи и пятнадцати слоев, $(\text{ПДАДМА/ПСС})_3\text{ПДАДМА}$ и $(\text{ПДАДМА/ПСС})_7\text{ПДАДМА}$, соответственно, эти частицы 15 мин перемешивали с помощью минишейкера. Затем центрифугировали, промывали водой и по методике формирования полиэлектролитных слоев наносили еще 1 слой ПДАДМА/ПСС.

Рентгеновскую съемку образцов с вращением проводили на дифрактометре HZG-4 (Ni-фильтр): $\text{CuK}\alpha$ на дифрагированном пучке в пошаговом режиме (время набора импульсов 10 с, величина шага 0.020). Качественный фазовый анализ образцов выполняли с использованием базы данных JCPDS PDF-2 и оригинальных работ. При расчете размеров областей когерентного рассеяния (ОКР) применяли формулу Шеррера (уширение дифракционных пиков обусловлено только размерным эффектом): $D, \text{\AA} = K\lambda/\beta\cos\theta$, где λ – длина волны, $\theta \sim 25^\circ$, β – интегральная ширина пика для изучаемой фазы, $K = 0.9$. Стандартное отклонение величины $D \pm 5\%$.

Для изучения микроструктуры образцов с элементным анализом их отдельных частиц применяли сканирующий электронный микроскоп высокого разрешения с автоэмиссионным катодом 7500F фирмы JEOL (Япония), энергодисперсионный рентгеновский микроанализатор INCAPentaFETx 3 фирмы OXFORD (Великобритания). Образцы наносили на проводящий углеродный скотч и загружали в высоковакуумную камеру (2.6×10^{-8} Па) электронного микроскопа. Получали СЭМ-изображение отдельных частиц в режиме низкоэнергетических вторичных электронов (ускоряющее напряжение составляло 20 кВ). Затем методом рентгеноспектрального микроанализа (РСМА), ис-

пользуя энергодисперсионный рентгеновский микроанализатор, установленный в той же высоковакуумной камере микроскопа, определяли химический качественный и количественный состав.

Сорбционную емкость образцов по азоту при -196°C измеряли объемным статическим методом (ASAP 2020, Micromeritics) и представляли в виде изотерм сорбции (адсорбции и десорбции). Удельную поверхность образцов определяли методом Брунауэра-Эмметта-Теллера (БЭТ) и сравнительным методом (СМ), $S_{\text{БЭТ}}$ и $S_{\text{СМ}}$ аналогично [16]. Средний размер частиц $N_{\text{СЭМ}}$, а также объем нанопор и ультрамалых пор, соответственно $V_{\text{нп}}$ и $V_{\text{унп}}$, рассчитывали, как в работе [17].

Визуализацию микрочастиц проводили с помощью светового оптического микроскопа от конфокальной системы «LeicaTCSSP» (Лейка, Германия), снабженного 100× иммерсионным объективом, имеющим цифровую апертуру 1.4.

Исследование воздействия УФ-излучения на микрокапсулы осуществляли с помощью УФ-лампы фирмы «Spectroline» BIB-150P/F (США) с длиной волны 365 нм (0.8 А, 230 В, 50 Гц).

Результаты и их обсуждение

Ядра CaCO_3 (рис. 4) представляют собой микросферолиты при практически полном отсутствии каких-либо иных морфологических форм в сравнительно узком распределении микрочастиц по размеру (3.5 ± 0.5 мкм).

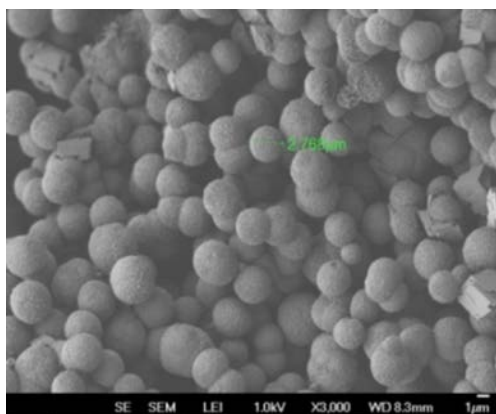


Рис. 4. СЭМ-фотография образца CaCO_3 с разрешением $\times 3000$.

Результаты РФА (рис. 5) показали, что Hombifine N (рис. 5 ж), Hombikat U 100 (рис. 5 з) и наиболее представительные образцы (рис. 5а-в) содержат анатаз, Degussa P 25 (рис. 5е) – смесь анатаза и рутила, а в образец, дифрактограмма которого представлена на рис. 5г, включается наноразмерную модификацию $\eta\text{-TiO}_2$ с характерными отражениями $2\theta \sim 5$ и 33° , часть их которых ($2\theta \sim 25$ и 48°) совпадает с анатазом.

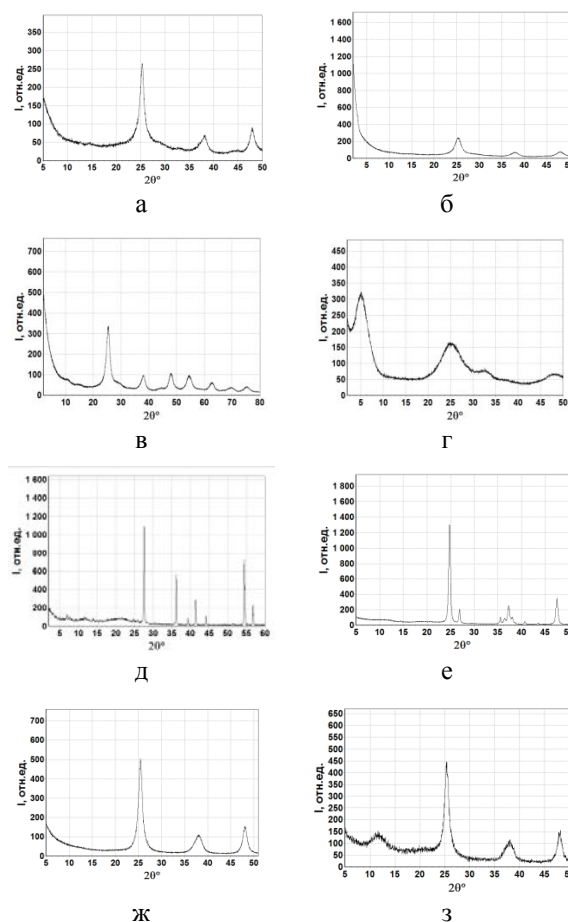


Рис. 5. Результаты рентгеновской дифракции наноразмерных образцов: анатаз 1 (а), анатаз 2 (б), анатаз 3 (в), $\eta\text{-TiO}_2$ (г), рутил (д), Degussa P 25 (е), Hombifine N (ж), Hombikat U 100 (з).

Hombikat U 100 (рис. 5з) отличается от Hombifine N (рис. 5ж) наличием гидролизного TiO_2 состава $\text{TiO}_{2-x}(\text{OH})_{2x} \times y\text{H}_2\text{O}$ ($2\theta \sim 12^{\circ}$). Характеристики образцов приведены в таблице.

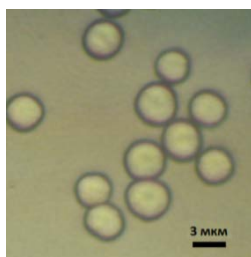
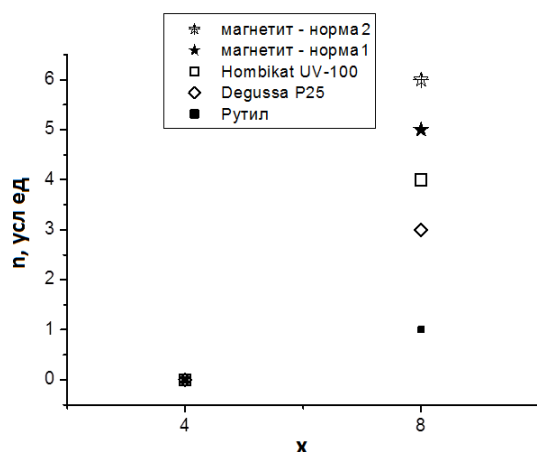
Результаты СЭМ, представленные ранее в работе [17] (в частности, анатаз), показывают агрегацию первичных наночастиц во вторичные микрочастицы.

При модифицировании оболочек полиэлектролитных капсул порошками с нано- TiO_2 происходит деструкция капсулы в случае оболочек (ПДАДМА/ПСС)₄. В случае же оболочек (ПДАДМА/ПСС)₈ (рис. 6) при использовании образцов анатаз 1, анатаз 2, анатаз 3 и $\eta\text{-TiO}_2$ происходит агрегация капсул, что делает невозможным их дальнейшее использование.

Только в случае образцов Degussa P 25, Hombikat UV-100 и образца с рутилом агрегации капсул и их последующего разрушения не происходит, причем образец Hombikat UV-100 на порядок лучше включается в оболочку капсулы, но хуже по сравнению с образцами, содержащими магнетит Fe_3O_4 (рис. 7).

Характеристика	Характеристики образцов	
	Образцы с нано-TiO ₂	Значение
D , нм	Hombifine N	8.3(3)*
	Hombikat U 100	8.0(3)*
	Degussa P 25	25(5)*
	Анатаз 1	8.4(3)*
	Анатаз 2	5.2(2)
	Анатаз 3	6.5(2)
	Рутил	66(5)
	η -TiO ₂	3.0(1)
$N_{СЭМ}$, нм	Hombifine N	12*
	Hombikat U 100	12*
	Degussa P 25	28*
	Анатаз 1	30*
$S_{БЭТ}$, м ² /г / $S_{СМ}$, м ² /г	Hombifine N	313(3)/116*
	Hombikat U 100	314(3)/123*
	Degussa P 25	53.1(6)/54.3*
	Анатаз 1	36.5(4)/16.5*
$V_{УНП}$, см ³ /г / $V_{НП}$, см ³ /г	Hombifine N	0.083(5)/0.343(9)*
	Hombikat U 100	0.082(5)/0.344(9)*
	Degussa P 25	0.016(2)/0.163(8)*
	Анатаз 1	0.013(2)/0.084(6)*

*по данным [17]

Рис. 6. Фотография полученных полиэлектролитных капсул (ПДАДМА/ПСС)₈, сформированных на CaCO₃.Рис. 7. Связь количества бислоев x с условной степенью модифицирования капсул наноразмерным диоксидом титана n .

Вероятно, Hombikat UV-100 лучше включается в оболочку капсулы из-за большей удельной поверхности и присутствия гидратированной составляющей в составе образца (рис. 8), что делает его более привлекательным для использования в данных системах.

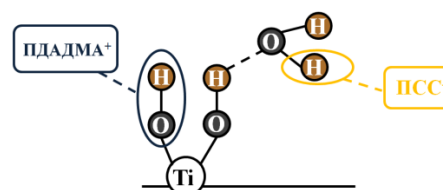


Рис. 8. Схематическое изображение процесса адсорбции полиэлектролитов на поверхности образца Hombikat U 100.

Согласно литературным данным, модифицирование оболочки наночастицами магнетита может проводиться как предварительно синтезированными наночастицами [18], так и *in situ* [19, 20], т.е. синтез наночастиц происходит непосредственно на оболочке капсулы (на рис. 7 норма 1 и норма 2, соответственно). В первом случае из-за взаимного отталкивания заряженных наночастиц их адсорбция ограничена, а для манипулирования капсулами с помощью магнитного поля их оболочки должны содержать достаточно большое количество магнитных частиц. Во втором же случае наночастицы, образовавшиеся в растворе, адсорбируются на поверхность полиэлектролитных капсул, где частично стабилизируются полимерами оболочки.

Если условно принять степень модифицирования предварительно синтезированными наночастицами магнетита (норма 1) как желаемый, то при сравнении результатов нормы 1 и нормы 2, можно сделать вывод, что лучшая степень модифицирования наночастицами достигается при получении наночастиц непосредственно на оболочке.

Устойчивость полученных систем к УФ-излучению проверяли на капсулах, модифи-

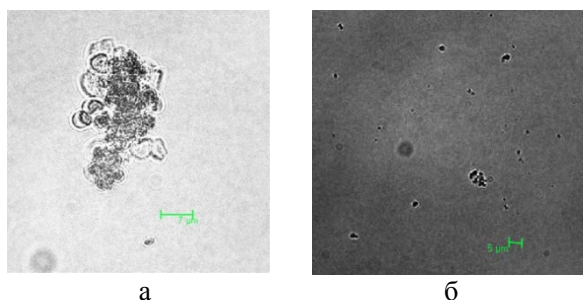


Рис. 9. Фотография полученных полиэлектролитных капсул с Degussa P25: до облучения (а) и после (б).

цированных Degussa P 25. Размеры ассоциатов микрокапсул до облучения ~30 мкм (рис. 9а).

После облучения в течение 5 мин произошло разрушение ассоциатов на «осколки» размером ~2 мкм (рис. 9б). Следовательно, при использовании данной системы как средства доставки разрушение оболочки капсулы делает возможным локальное высвобождение лекарственного средства.

Заключение

Получены полиэлектролитные микрокапсулы, состоящие из CaCO_3 -ядра и полидиаллилдиметиламмоний-полистиролсульфонатной оболочки, модифицированной наноразмерным диоксидом титана со структурой рутила, а также Degussa P 25 и Hombikat UV-100. Причем образец Hombikat UV-100 на порядок лучше включается в оболочку капсулы из-за большей удельной поверхности и присутствия гидратированной составляющей в составе образца. Проверена устойчивость к УФ-излучению на капсулах, модифицированных Degussa P 25. Установлено, что модифицирование происходит только в случае «толстых», с количеством бислоев $x=8$, оболочек. В случае же оболочек с $x=4$ наблюдается деструкция полиэлектролитной капсулы при модифицировании. Найдено, что условная степень модифицирования капсул наноразмерным диоксидом титана зависит от толщины оболочки (величины x), а также от поверхности образцов с нано- TiO_2 .

ЛИТЕРАТУРА:

1. Sukhorukov G.B., Donath E., Lichtenfeld H., Knippel H., Knippel M., Budde A., Möhwald H. Layer-by-layer self assembly of polyelectrolytes on colloidal Particles // *Colloids Surf. A*. 1998. V. 137. P. 253–266.
2. Donath E., Sukhorukov G.B., Caruso F., Davis S., Möhwald H. Novel hollow polymer shells by colloid-templated assembly of polyelectrolytes // *Angew. Chem*. 1998. V. 37. № 16. P. 2202–2205.
3. Sukhorukov G.B., Donath E., Davis S.A., Lichtenfeld H., Caruso F., Popov V.I., Möhwald H. Stepwise polyelectrolyte assembly on particle surfaces: A Novel Approach to Colloid Design // *Polym. Adv. Technol*. 1998. V. 9. P. 1–9.
4. Sukhorukov G.B., Shchukin D.G., Dong W., Möhwald H., Lulevich V.V., Vinogradova O. Comparative analysis of hollow and filled polyelectrolyte microcapsules templated on melamine formaldehyde and carbonate cores // *Macromol. Chem. Phys*. 2004. V. 205. P. 530–535.
5. Dejugnat C., Sukhorukov G.B. pH-Responsive properties of hollow polyelectrolyte microcapsules templated on various cores // *Langmuir*. 2004. V. 20. P. 7265–7269.
6. Shchukin D.G., Sukhorukov G.B. Selective YF_3 Nanoparticle Formation in Polyelectrolyte Capsules as microcontainers for yttrium recovery from aqueous solutions // *Langmuir*. 2003. V. 19. P. 4427–4431.
7. Antipov A., Shchukin D., Fedutik Yu., Zhanavskina I., Klechkovskaya V., Sukhorukov G., Möhwald H. Urease-Catalyzed Carbonate Precipitation inside the Restricted Volume of Polyelectrolyte Capsules // *Macromol. Chem. Phys*. 2003. V. 24. P. 274–277.
8. Shchukin D.G., Dong W., Sukhorukov G.B. Spatially confined tungstate ion polymerization in microcapsules // *Macromol. Chem. Phys*. 2003. V. 24 (7). P. 462–466.
9. Букреева Т.В., Парахонский Б.В., Скиртач А.Г., Суша А.С., Сухоруков Г.Б. Получение полиэлектролитных микрокапсул с наночастицами серебра и золота в оболочке и дистанционное разрушение таких капсул воздействием лазерного излучения // *Кристаллография*. 2006. Т. 51. № 5. С. 920–926.
10. Букреева Т.В., Орлова О.А., Сульянов С.Н., Григорьев Ю.В., Дороватовский П.В. Новый способ модификации оболочек полиэлектролитных капсул наночастицами магнетита // *Кристаллография*. 2011. Т. 56. № 5. С. 940–943.
11. Shirtach A.G., Antipov A.A., Shchukin D.G., Sukhorukov G.B. Remote activation of capsules containing Ag nanoparticles and IR dye by laser light // *Langmuir*. 2004. V. 20. P. 6988–6992.
12. Min Song, Renyun Zhang, Yongyuan Dai, Feng Gao, Huimei Chi, Gang Lv, Baoan Chen, Xuemei Wang. The *in vitro* inhibition of multidrug resistance by combined nanoparticulate titanium dioxide and UV irradiation // *Biomaterials*. 2006. V. 27. P. 4230–4238.
13. Savinkina E.V., Kuzmicheva G.M., Obolenskaya L.N. Efficient synthesis and properties of η -titania // *Proc. of the 2nd Eur. Conf. of Chem. Engineering*. Puerto De La Cruz, Spain. 2011. P. 93–96.
14. Volodkin D.V., Petrov A.I., Prevot M., Sukhorukov G.B. Matrix polyelectrolyte microcapsules:

new system for macromolecule encapsulation // *Langmuir*. 2004. V. 20. P. 3398–3406.

15. Volodkin D.V., Larionova N.I., Sukhorukov G.B. Protein encapsulation via porous CaCO_3 microparticle templating // *Biomacromolecules*. 2004. V. 5. № 5. P. 1962–1972.

16. Жилкина А.В., Гордиенко А.А., Прокудина Н.А., Трусов Л.И., Кузьмичева Г.М., Дулина Н.А., Савинкина Е.В. Определение размера частиц высокодисперсных материалов с помощью низкотемпературной адсорбции азота // *Журн. физ. химии*. 2013. Т. 87. № 4. С. 685–691.

17. Demina P.A., Kuz'michev A.N., Tsybinsky A.M., Obolenskaya L.N., Kuz'micheva G.M., Savinkina E.V. Synthesis, characterization and adsorption behavior of Mo (VI) and W (VI) ions on titanium dioxide nanoparticles containing anatase modification // *Applied Nanoscience*. 2013. ISSN 2190-5509. Appl Nanosci DOI 10.1007/s13204-013-0279-9.

18. Gorin D.A., Portnov S.A., Inozemtseva O.A., Luklinska Z., Yashchenok A.M., Pavlov A.M., Skirtach A.G., Möhwald H., Sukhorukov G.B. Magnetic/gold nanoparticle functionalized biocompatible microcapsules with sensitivity to laser irradiation // *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2008. V. 10. P. 6899–6905.

19. Shchukin D.G., Sukhorukov G.B., Möhwald H. Smart Inorganic/Organic Nanocomposite Hollow Microcapsules // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003. V. 42. P. 4471–4475.

20. Nakamura M., Katagiri K., Koumoto K. Preparation of hybrid hollow capsules formed with Fe_3O_4 and polyelectrolytes via the layer-by-layer assembly and the aqueous solution process // *J. Colloid Interface Sci.* 2010. V. 341. P. 64–68.

POLYELECTROLYTE MICROCAPSULES MODIFIED WITH NANOSCALE TITANIUM DIOXIDE FOR TARGETED DRUG DELIVERY

P.A. Demina^{1,@}, E.V. Degtyareva¹, G.M. Kuz'micheva¹, T.V. Bukreeva²

¹M.V. Lomonosov Moscow State University of Fine Chemical Technologies, Moscow, 119571 Russia

²A.V. Shubnikov Institute of Crystallography RAS, Moscow, 119333 Russia

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

Polyelectrolyte microcapsules composed of CaCO_3 -core and shell polydiallyldimethylammonium polystyrene sulfonate were obtained by Layer-by-Layer-method. They were modified with nanoscale titanium dioxide with rutile structure and commercial Degussa P25 and Hombikat UV-100. Besides it has been shown that the sample Hombikat UV-100 is better included in the capsule shell because of a larger specific surface area and the presence of hydrated component in composition of sample. Resistance to UV-radiation was tested on the capsules modified with Degussa P25. It has been established that the modification takes place only in the case of "thick" shells with the number of bilayers being $x=8$. In the case of shells with $x=4$ there is a destruction of polyelectrolyte capsules during modification. It has been found that the degree of modification of capsules by nanosized titanium dioxide depends on the shell thickness (value x) as well as on the surface of nanoscale titanium dioxide samples.

Keywords: titania nanoparticles, titanium dioxide, polyelectrolyte microparticles, drug delivery.

АНАЛИЗ ДИНАМИКИ РАЗВИТИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О БИЗНЕС-МОДЕЛЯХ И ОСНОВНЫХ ПОДХОДОВ К ИХ ПОСТРОЕНИЮ

А.Д. Бобрышев^{1,*}, генеральный директор, М.Б. Тарабрин¹, арбитражный управляющий, К.М. Тарабрин², заместитель генерального директора

¹ООО «Центр делового консультирования», Москва, 119334 Россия

²ООО «ЛУКОЙЛ-ИНФОРМ», Москва, 101001 Россия

*Автор для переписки, e-mail: 3646410@mail.ru

Теоретические исследования категории интеллектуального капитала компании, особенно в части его организационной и клиентской компонент, долгое время оставались малоприменимыми для практического использования. Появление концепции бизнес-модели ликвидировало этот недостаток.

Ключевые слова: интеллектуальный капитал, бизнес-модель, технология разработки, ценностное предложение, ключевые ресурсы, ключевые процессы.

Начиная с 90-х годов прошлого столетия, в научном сообществе и на практике были начаты работы по переводу сложившихся к тому времени теоретических представлений о роли и месте интеллектуального капитала в конкуренции в область практических организационных решений. Одной из наиболее плодотворных в этом направлении, как представляется, является концепция формирования бизнес-модели компании. Бизнес-модель – это схематическое описание бизнеса компании, которое отражает существенные его элементы, находящиеся в определенной взаимосвязи, и позволяет наглядно представить процесс зарабатывания денег компанией. Подобное схематическое описание бизнеса является уникальным для каждой организации и представляет собой материализованный замысел ее создателя или реформатора – интеллектуальный капитал компании.

Для практического использования бизнес-моделей, помимо исчерпывающе полного определения их элементов, существенное значение имеет применяемая логика анализа взаимосвязи элементов моделей. Как правило, такие взаимосвязи наглядно просматриваются в схемах (шаблонах), визуализирующих состав бизнес-моделей. Рассмотрим некоторые из них в хронологическом порядке.

Среди первых исследователей, представивших собственное видение структуры и взаимосвязей бизнес-модели следует назвать американского специалиста по управлению В. Элли, предложившую модель «сети создания ценности». В. Элли работала над некоторыми базовыми концепциями бизнес-моделей начиная с 1990-ых гг. Один из инструментов, которые она разработала – «Карта сети создания ценности» (рис. 1):

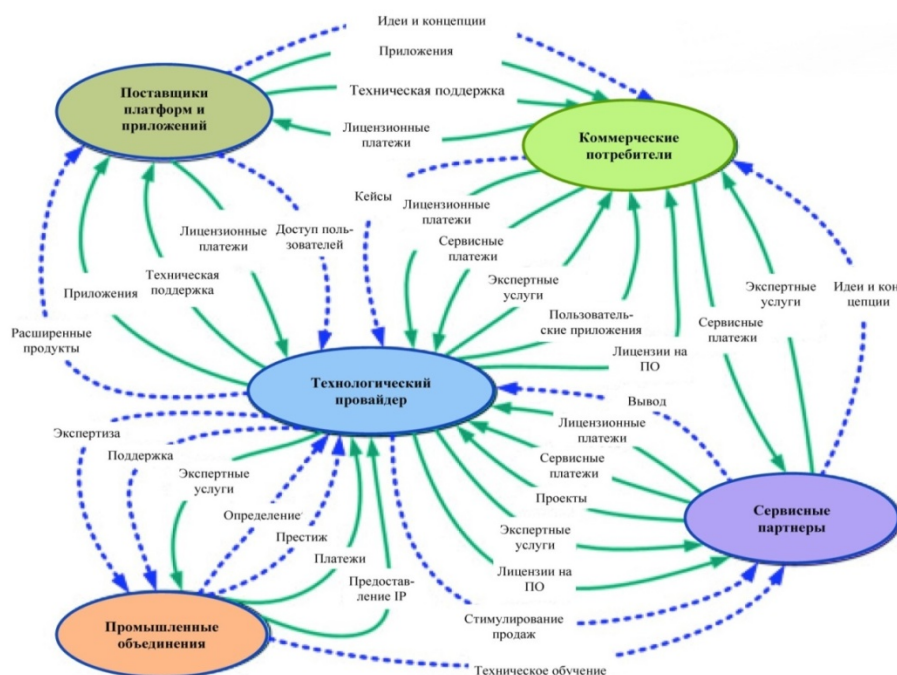


Рис. 1. Карта сети создания ценности (В. Элли.)

Ключевые положения, составляющие основу данного инструмента, заключаются в следующем: ядром для понимания бизнес-моделей являются создание ценности и обмен между участниками рынка. Формируя бизнес-модель, необходимо ясно представлять, как вы создаете ценность и для кого. Еще одно важное наблюдение автора – понятие ценность предполагает не только деньги. Вы также можете создавать и обменивать нематериальные ценности [1]. В рассматриваемой схеме представлен достаточно полный набор элементов и взаимосвязей, которые в последующем будут повторяться, развиваться и обыгрываться в моделях других авторов. Так, бизнес-модель объединяет основных участников бизнеса: потребителя, производителя, поставщика и иных партнеров. Эти участники вступают между собой в разнообразные связи, отражающие потоки доходов и направления расходов, обобщенную характеристику и особенности предмета создан-

ной сети – программного обеспечения; состав услуг и источники формирования спроса потребителей.

Основой любой бизнес-модели, отмечает другой известный исследователь данной проблематики А. Сливотски (1996 г.), является набор базовых положений о потребителе и экономике бизнеса. Так как эти положения оказывают сильное влияние на жизнеспособность бизнес-модели, ее создатель должен тщательно изучить их. Бизнес-модель, не соответствующая в точности своим базовым положениям, погибнет. Бизнес-модель, основанная на ошибочных положениях, тоже обречена [2].

Построить успешную бизнес-модель нелегко. Но существует целый ряд вопросов, которые помогут ее разработчикам выбрать наиболее значимые элементы. Вот как выглядит логика действий, рекомендуемая автором [2]:

Измерение	Ключевые вопросы
Основные положения	• Как меняются потребители? • Каковы приоритеты потребителей? • Каковы ключевые факторы создания прибыли в моем бизнесе?

Когда сформулированы основы бизнес-модели, следующим этапом становится определение элементов, наиболее соответствующих приоритетам потребителей. Это – то, что видит покупатель, когда делает выбор:

Измерение	Ключевые вопросы
Выбор потребителей	Каких потребителей я буду обслуживать? Кто из них будет в наибольшей степени влиять на стоимость моей компании?
Охват	Какие продукты/услуги я хочу продавать? Какие вспомогательные действия я хочу осуществлять силами своей компании, какие – отдавать на субподряд или аутсорсинг?
Дифференциация	Каково мое основное отличие, мое уникальное предложение ценности? Почему потребитель будет покупать именно у меня? Кто мои основные конкуренты? Насколько убедительна моя уникальность по сравнению с другими?
Удержание созданной ценности	Как потребитель платит за ту пользу, которую я ему приношу? Какую компенсацию получают акционеры от той ценности, которую я создаю для потребителя?

Определив основу предложений, отвечающих потребностям выбранных клиентов, необходимо решить, как компания будет удовлетворять эти потребности, и какую прибыль она, таким образом, сможет получить:

Измерение	Ключевые вопросы
Система закупок	Как я покупаю? Единичные закупки или долгосрочное сотрудничество? Противостояние или партнерство?
Производственная / операционная система	Сколько я произвожу сам по сравнению с субподрядчиками? На чем основана моя экономика предоставления услуг / производства: на фиксированных или переменных издержках? Нужна ли мне самая современная технология?
Потребность в капитале	Выбираю ли я капиталоемкую операционную систему с высокими фиксированными затратами или менее капиталоемкую с переменными издержками?

Измерение	Ключевые вопросы
Система научных исследований / разработки продукта	Своя или отданная на аутсорсинг? Ориентированная на процесс или продукт? Ориентированная на тщательный отбор проектов? Какова скорость научных разработок?
Организационная модель	Централизованная или децентрализованная? Пирамида или сеть? По функциям, бизнес-направлениям или матрицам? Выращивание собственных специалистов или наем со стороны?
Механизм выхода на рынок	Прямые продажи? Менеджеры клиентов? Лицензирование? Сочетание разных форм?

Д. Линдер и С. Кантрелл (2000 г.) из Института стратегических изменений компании «Accenture» трактуют бизнес-модель как «базовую логику организации в создании ценности» [3]. Видение авторов структуры бизнес-модели приведено на рис. 2.



Рис. 2. Схема бизнес-модели Д. Линдер и С. Кантрелл.

По сравнению со схемой В. Элли позиция авторов дополняет представление о бизнес-модели такими, на наш взгляд, существенными элементами как характеристика активов компании, специфика финансовой структуры, а также более подробное описание ценностного предложения и способов его «доставки» потребителю.

Схема П. Сталера (2001 г.) [4] была предложена автором в диссертации «Бизнес-модели в цифровой экономике» (рис. 3). На фоне

традиционных компонент бизнес-модели в данной схеме обращают на себя внимание три нижних блока: «Стиль лидерства», «Стиль отношений» и «Ценности». Очевидно, что если вы меняете стиль отношений в организации, вам, вероятнее всего, будет необходимо изменить всю остальную бизнес-модель. Более того, эта инновация в бизнес-модели может стать источником дополнительного конкурентного преимущества.

Каков наш бизнес? Наша бизнес-модель

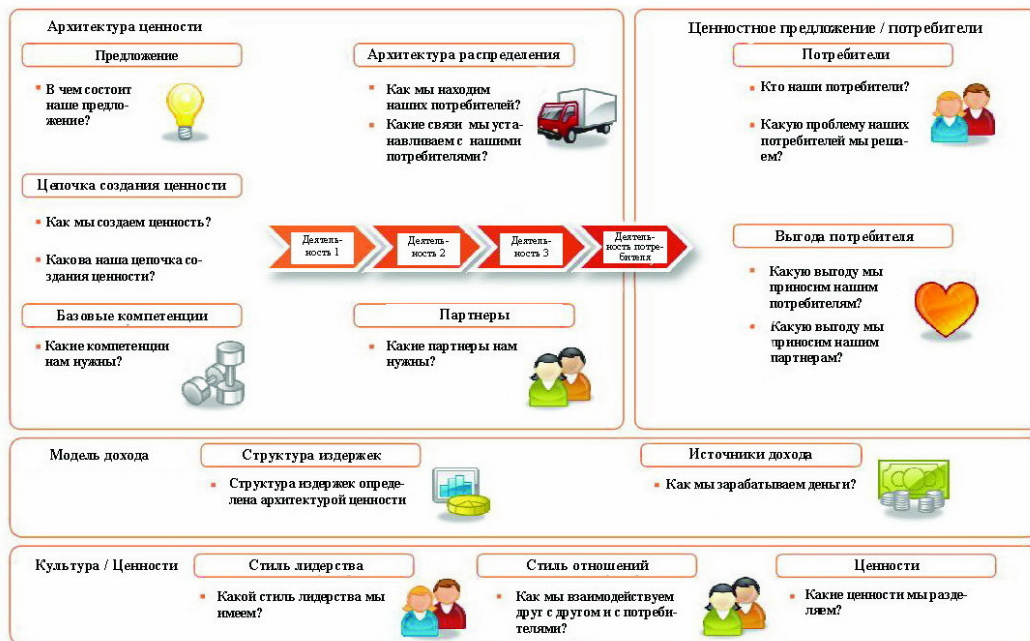


Рис. 3. Схема бизнес-модели П. Сталера.

Схема Д. Хэмбрика и Дж. Фредериксона [5], предложенная в 2001 г., имеет название «Стратегический бриллиант» и представляет собой инструмент, демонстрирующий важность интегрированной стратегии (рис. 4). Ключевая мысль авторов заключается в том, что эффективная бизнес-модель хорошо интегрирована. Все ее элементы должны быть согласованы между собой и поддерживать один другой. Если вы меняете один элемент, вам придется менять и все остальные. Эта схема демонстрирует, как тесно связаны стратегия и

бизнес-модель. Когда вы разрабатываете бизнес-модель, вы не можете этого делать без четкой артикуляции стратегии.

Оригинальное восприятие роли бизнес-модели как посредника между сферами техники и экономики демонстрирует схема Г. Чесбро, которая была опубликована в 2002 г. Автор раскрывает свое понимание бизнес-модели в статье, подготовленной в соавторстве с Р. Розенблумом [6], а также в своей книге «Открытые инновации» [7]. Его видение бизнес-модели приведено на рис. 5.

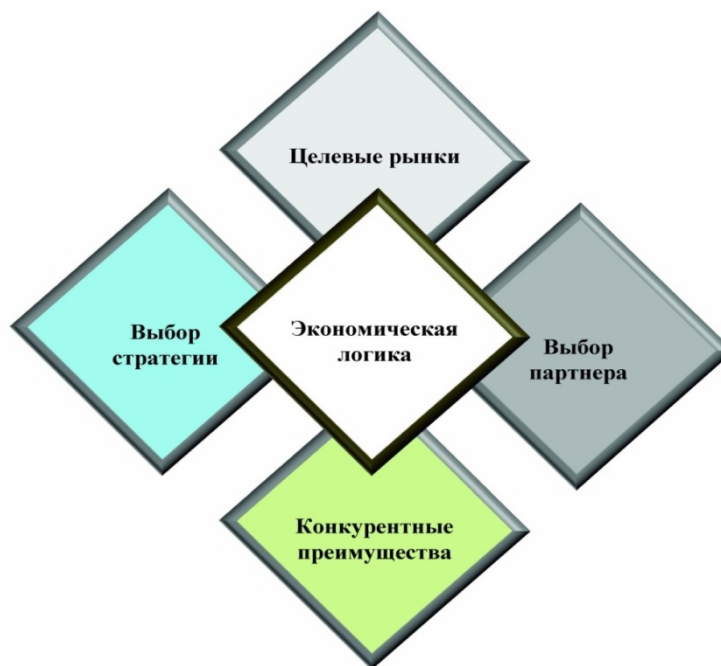


Рис. 4. Интегрированная бизнес-модель Д. Хэмбрика и Дж. Фредериксона.



Рис. 5. Посредничество бизнес-модели между технической и экономической областями (Г. Чесбро).

Ключевая мысль автора состоит в том, что инновации часто требуют новых бизнес-моделей. Г. Чесбро не просто описывает структуру бизнес-модели, он также активно продвигает мысль о том, что изменение бизнес-модели может само по себе быть инновацией. И эта мысль со временем находит все больше подтверждений. В частности, в российской статистике при изучении инноваций рассматриваются три их группы: а) маркетинговые, б) технологические и в) организационные инновации, под которыми понимается «реализация нового метода в ведении бизнеса, организации рабочих мест или организации внешних связей» [8]. Также заслуга Г. Чесбро состоит в том, что

он определил шесть функций бизнес-моделирования: формирование ценностей, определение сегмента рынка, создание цепочки ценностей компании; разработка конкретных механизмов получения доходов; описание положения компании в пределах структурной модели бизнес-процессов и разработка конкурентоспособной стратегии.

Исследование связи бизнес-модели с инновационным процессом демонстрирует также схема М. Джонсона (2008 г.) [9]. Автор работает вместе с К. Кристенсен — известным специалистом по теории инновационного развития. Схема модели М. Джонсона приведена на рис. 6.

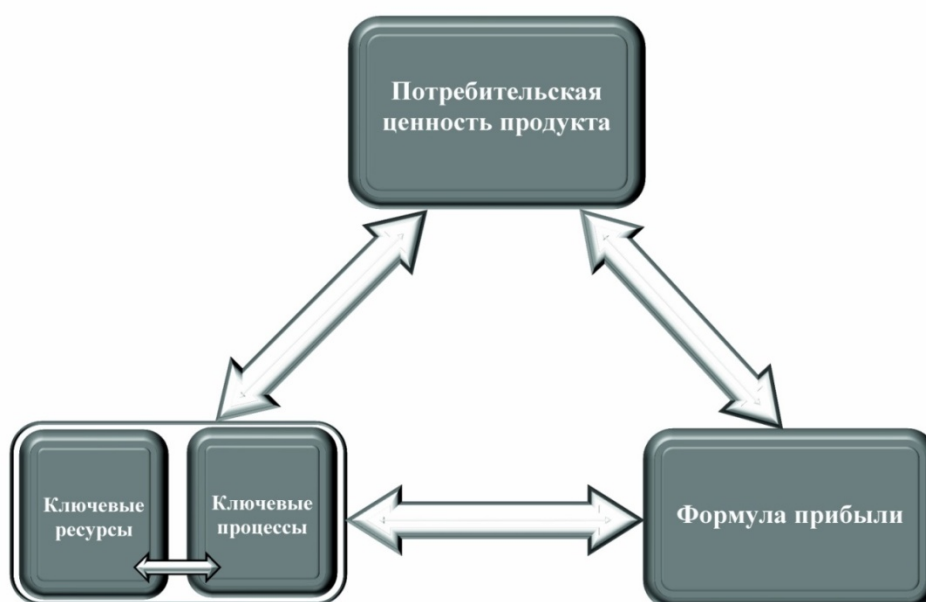


Рис. 6. Схема бизнес-модели М. Джонсона.

Основу модели составляет потребительская ценность продукта, которая рассматривается с позиций предложенного К. Кристенсеном подхода [10]. Он состоит в том, что для создания эффективного бизнеса в первую очередь необходимо определить, в чем состоят потребности той группы лиц, на которую ориентируется компания, и как предлагаемая продукция эту потребность удовлетворяет. Следующий компонент – это формула прибыли, или схема, показывающая, как компания получает доходы. Формула прибыли, согласно рекомендации автора, должна включать в себя: модель доходов, структуру затрат, модель валовой прибыли и скорость оборота ресурсов. Прочие компоненты бизнес-

модели (но далеко не второстепенные) демонстрируют, каким именно образом будет создан продукт или оказана услуга, удовлетворяющая интересам потребителей.

Заслуживает также внимания оригинальный подход к описанию структуры бизнес-моделей отечественного исследователя Н.Д. Стрекаловой (2009 г.) [11]. Она отмечает, что системное изложение концепции бизнес-модели можно представить в виде матрицы характеристик, включающей семь основных компонентов, которые описываются в разрезе четырех основных измерений: статического, контрольного, динамического и прогнозного (таблица):

Матрица системных характеристик бизнес-модели

Системные компоненты		Измерение системных характеристик			
1. Функции и цели бизнеса		1. Статическое	2. Контрольное	3. Динамическое	4. Прогнозное
2. Предложение ценности					
3. Рынок					
4. Процессор	4.1. Цепочка создания ценности				
	4.2. Ключевые ресурсы и оснащение				
	4.3. Катализатор				
	4.4. Человеческие ресурсы				
5. Конкурентная стратегия					
6. Сеть бизнеса					
7. Экономическая модель					

Рассмотрим подробнее, что собой представляют системные компоненты данной схемы бизнес-модели. *Функция и цели бизнеса.* Функция в данном контексте является аналогом миссии компании, вырабатываемой в ходе стратегического планирования, и характеризует предназначение бизнеса. Цели – конкретизируют намерения собственника бизнеса в рамках выработанной генеральной линии развития компании. Следует заметить, что включение целей бизнеса в качестве элемента бизнес-модели было впервые предложено исследователями в работе [12]. В зависимости от той или иной комбинации целей выстраивается соответствующая бизнес-модель.

Предложение ценности содержит в себе описание товара или услуги, а также спектра сопутствующих действий, направленных на их превращение в востребованный товар.

Рыночный компонент бизнес-модели описывает те группы потребителей, на которые ориентирована компания, географические рамки и

объемы целевого рынка. *«Процессор»* включает в себя совокупность элементов, призванных решить задачу преобразования ресурсов («входов») в полезный продукт / услугу («выходы»). Согласно точке зрения автора, процессор включает в себя: цепочку создания ценности; ресурсы; катализатор, характеризующий совокупность всех тех внутренних факторов, которые способствуют преобразованию «входов» в «выходы»; человеческие ресурсы. Главная задача *конкурентной стратегии* – выявить основные конкурентные преимущества компании, которые могут обеспечить получение и сохранение устойчивой стратегической позиции. *Сеть бизнеса* включает в себя внешнее окружение компании, в котором она осуществляет свою деятельность. И последний элемент – *экономическая модель* – содержит механизм формирования доходов и затрат.

По нашему мнению, характеристика состава понятия бизнес-модели Н.Д. Стрекаловой является весьма емкой и содержательной, так

как не только аккумулирует весь ранее накопленный опыт исследователей, но и позволяет отслеживать развитие данной категории в динамике.

Еще один из заслуживающих внимания подходов к построению бизнес-моделей демонстрируют А. Остервальдер и И. Пинье (2010 г.). Их схема получила нарицательное название «канва бизнес-модели» и была опубликована в книге «Построение бизнес-моделей» [13] вместе с рядом других аналитических инструментов (рис. 7). Именно с этой работы исследуемая концепция становится мейнстримом, отмечают зарубежные исследователи [14], – такую популярность приобрела данная версия

схемы бизнес-модели. Данная версия схемы бизнес-модели демонстрирует, что это практический инструмент, который может быть использован в моменты, когда нужно решить – в каком направлении должна развиваться ваша организация. Помимо подробного изложения содержания самой «канвы бизнес-модели», в книге приведены подробные рекомендации по процедуре ее разработки, охарактеризованы типовые стили современных бизнес-моделей, рассмотрены оригинальные техники решения ключевых вопросов, возникающих у практиков; показана взаимосвязь бизнес-модели с бизнес-планом, а также с другими инструментами управления компаниями.

8. КЛЮЧЕВЫЕ ПАРТНЕРЫ Кто наши ключевые партнеры? Кто наши ключевые поставщики? Какие ключевые ресурсы мы от них получаем? Какие мероприятия они для нас делают?	7. КЛЮЧЕВЫЕ ДЕЙСТВИЯ Какие ключевые действия нам необходимы для работы? Каналов сбыта? Выстраивания отношений с клиентами? Получения и учета потоков доходов?	2. КЛЮЧЕВЫЕ ЦЕННОСТИ Какие проблемы клиента мы решаем? Что ценного в нашем предложении? Какие услуги мы можем предложить каждому из сегментов потребителей?	4. ВЗАИМООТНОШЕНИЯ С КЛИЕНТАМИ Какие у нас отношения с каждым из клиентов? Как они интегрированы? Насколько дороги для нас?	1. СЕГМЕНТЫ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ Для кого мы работаем? Кто самый важный клиент для нас?
9. СТРУКТУРА РАСХОДОВ Каковы наиболее важные затраты, связанные с бизнес-моделью? Какие ключевые ресурсы являются самыми дорогими? Какие основные действия являются самыми дорогими?	6. КЛЮЧЕВЫЕ РЕСУРСЫ Какие ключевые ресурсы нам нужны для создания ключевых ценностей? Наши каналы распространения? Отношения с клиентами? Потоки доходов?		3. КАНАЛЫ Через какие каналы наши клиенты хотят получать наши ценности? Через какие каналы они их получают сейчас? Какие наиболее эффективны?	
	5. ПОТОКИ ДОХОДОВ За что наши клиенты готовы платить? За что они платят сейчас? Как они платят? Какова доля каждого из потоков в общей сумме дохода?			

Рис. 7. Схема бизнес-модели А. Остервальдера и И. Пинье.

Таким образом, проанализированные подходы к определению сущности и способов построения бизнес-моделей наглядно демонстрируют, что данный инструмент является полезной эклектикой теоретических положений и практических решений из области маркетинга, техники, экономики, управления, логистики. Их умелое применение в уникальной конфигурации

образует комплекс конкурентных преимуществ, свойственный только данной компании. Построение бизнес-модели также позволяет избежать излишне детального описания элементов клиентского и организационного капитала компании, объединив и агрегировав их в целесообразную логику, характеризующую процесс функционирования бизнеса.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Value networks and the true nature of collaboration Verna Allee with Oliver Schwabe - Digital Edition. <http://www.valuenetworksandcollaboration.com> (10.02.14).
2. Сливотски А. Миграция ценности. Что будет с вашим бизнесом послезавтра? / пер. с англ. А.А. Шапошниковой / Под ред. М.В. Фербера и А.В. Степанова. М.: Манн, Иванов и Фербер, 2006. 432 с.
3. Linder J., Cantrell S. Changing Business Models: Surveying the Landscape. Accenture Institute for Strategic Change, 2000.
4. Stähler P. Business Models as an Unit of Analysis for Strategizing. International. Workshop on Business Models. Lausanne, Switzerland, 2006.
5. Hambrick, D.C., Fredrickson, J.W. Are you sure you have a strategy? // The Academy of Management Executive. 2001. № 4. P. 48–59.
6. Chesbrough H., Rosenbloom R.S. The role of the business model in capturing value from innovation: Evidence from Xerox Corporation's technology spin-off companies // Industrial and Corporate Change. 2002. V. 11. № 3. P. 529–555.
7. Чесбро Г. Открытые инновации. Создание прибыльных технологий / пер. с англ. В.Н. Егорова. М.: Поколение, 2007. 336 с.
8. Россия в цифрах. 2013: Крат. стат. сб. М.: Росстат, 2013. 573 с.
9. Джонсон М., Кристинсен К., Кагерман Х. Обновление бизнес-модели // Harvard Business Review. 2009. № 3. P. 63–72.
10. Кристенсен К. Дилемма инноватора. М.: Альпина Бизнес Букс, 2004. 240 с.
11. Стрекалова Н.Д. Бизнес-модель как полезная концепция стратегического управления // Проблемы современной экономики. 2009. № 2 (30). С. 133–138.
12. Morris M., Schindehutte M., Allen J. The entrepreneur's business model: Toward a unified perspective // J. Business Res. 2005. V. 58 (6). P. 726–735.
13. Остервальдер А., Пинье Ив. Построение бизнес-моделей. Настольная книга стратега и новатора: пер. с англ. М. Кульневой. М.: Альпина Паблишер, 2013. 288 с.
14. Kastle T. Eight models of business models, & why they're important. <http://tim-kastelle.org/blog/2012/01/eight-models-of-business-models-why-theyre-important> (16.01.12).

THE ANALYSIS OF DYNAMICS OF DEVELOPMENT OF BUSINESS MODELS IDEAS AND OF THE MAIN APPROACHES TO THEIR CONSTRUCTION

A.D. Bobryshev^{1,@}, M.B. Tarabrin¹, K.M. Tarabrin²

¹JSC Center of Business Consultation, Moscow, 119334 Russia

²JSC LUKOIL-INFORM, Moscow, 101001 Russia

[@]Corresponding author e-mail: 3646410@mail.ru

The carried-out comparative analysis of theoretical approaches to the creation of business models gives an idea that this tool is a useful eclecticism of theoretical provisions and practical decisions from the area of marketing, equipment, economy, management, logistics. Their skillful application in a unique configuration forms the complex of competitive advantages typical of only this company.

Keywords: intellectual capital, business model, technology of development, offer on the valuable basis, key resources, key processes.

МОДЕЛИРОВАНИЕ ДАННЫХ ПРИ ПРОИЗВОДСТВЕ МОДУЛЕЙ ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ ОТ КОРРОЗИИ

Е.В. Бурляева*, профессор, Н.С. Устинова, аспирант

кафедра Информационных технологий МИТХТ им. М.В. Ломоносова, Москва, 119571 Россия

*Автор для переписки, e-mail: lenbur@ya.ru

Основано построение многомерной модели данных, отражающей требования сотрудников службы управления качеством при производстве модулей электрохимической защиты от коррозии. Построена многомерная модель данных, позволяющая существенно повысить скорость выполнения запросов, связанных с анализом соответствия установленным требованиям произведенных модулей.

Ключевые слова: защита от коррозии, многомерная модель данных.

Введение

Борьба с коррозией металлоконструкций является одной из актуальных задач в области сбережения материальных ресурсов, повышения эффективности производства и качества продукции, улучшения экологической ситуации. Сохранность металлических сооружений, надежность их эксплуатации во многом зависят от эффективной противокоррозионной защиты. Одним из способов защиты от коррозии является электрохимическая защита, основным элементом которой является анодное заземление. В конце прошлого века российскими учеными были разработаны протяженные гибкие анодные заземлители из электропроводной резины [1]. Применение таких заземлителей не требует землеотвода для строительства, а также позволяет значительно повысить надежность и долговечность работы металлоконструкций, исключить закисление почвы, повысить пожаро- и взрывобезопасность, в несколько раз снизить расход электроэнергии на катодную защиту. В настоящее время гибкие анодные заземлители широко применяются для защиты от коррозии трубопроводов, оборудования энергетики, химических производств [2]. Для каждого защищаемого сооружения разрабатывается специальный технический проект, включающий в себя характеристики защитных модулей с учетом типа и конструкции защищаемых сооружений и условий их эксплуатации.

При производстве электродов и модулей анодного заземления выдвигаются высокие требования к качеству продукции. Решение задач в области качества осуществляется путем разработки и внедрения системы менеджмента качества в соответствии с требованиями ГОСТ ISO 9001-2011 [3]. В работе [4] (см. главу 2) на основе процессного подхода выполнено последовательное построение модели потоков данных, концептуальной модели «сущность–связь» и реляционной логической модели данных. Однако, учет «точек зрения» отдельных категорий пользователей требует построения специализированных моделей, описывающих методы извлечения и анализа данных [5]. Целью работы

является построение многомерной модели данных для сотрудников службы управления качеством, в обязанности которых входит анализ несоответствий продукции, передаваемой заказчику, установленным требованиям: нарушений сроков, номенклатуры и объема поставки, качества продукции, условий доставки.

Анализ реляционной модели данных

Реляционная модель данных, разработанная в [4], приведена на рис. 1. Эта модель находится в 3-й нормальной форме. Некоторые из таблиц описывают объекты предметной области – в реляционной терминологии это таблицы-справочники. Так, к таблицам-справочникам относятся таблицы, содержащие описания заказчиков, поставщиков, сборщиков, модулей. Помимо ключевых полей, позволяющих однозначно идентифицировать строки, такие таблицы содержат поля, описывающие свойства объектов. Например, в таблицу «Заказ» включены поля для хранения даты начала и окончания выполнения заказа.

Для представления связей «многие ко многим» используются таблицы-соответствия. Так, таблица «ЗаказМодуль» позволяет установить, из каких модулей составлен заказ, таблица «Сборка» – какой сборщик собирал какой модуль. Такие таблицы содержат поля – внешние ключи, представляющие собой ссылки на таблицы-справочники. Так, таблица «Сборка» содержит 2 внешних ключа, которые представляют собой ссылки на ключевые поля таблиц «Сборщик» и «Модуль». Помимо ссылочных полей, таблица «Сборка» содержит поля, описывающие параметры сборки, в частности, даты начала и окончания сборки, отметки о выполнении сборки и об оплате.

Использование таблиц-справочников и таблиц-соответствий позволяет устранить функциональные зависимости между данными. Однако в ряде случаев нормализация приводит к усложнению извлечения и анализа данных [6].

В частности, для того, чтобы проверить комплектность заказа, нужно выполнить две ресурсоемкие операции соединения таблиц «Заказ»

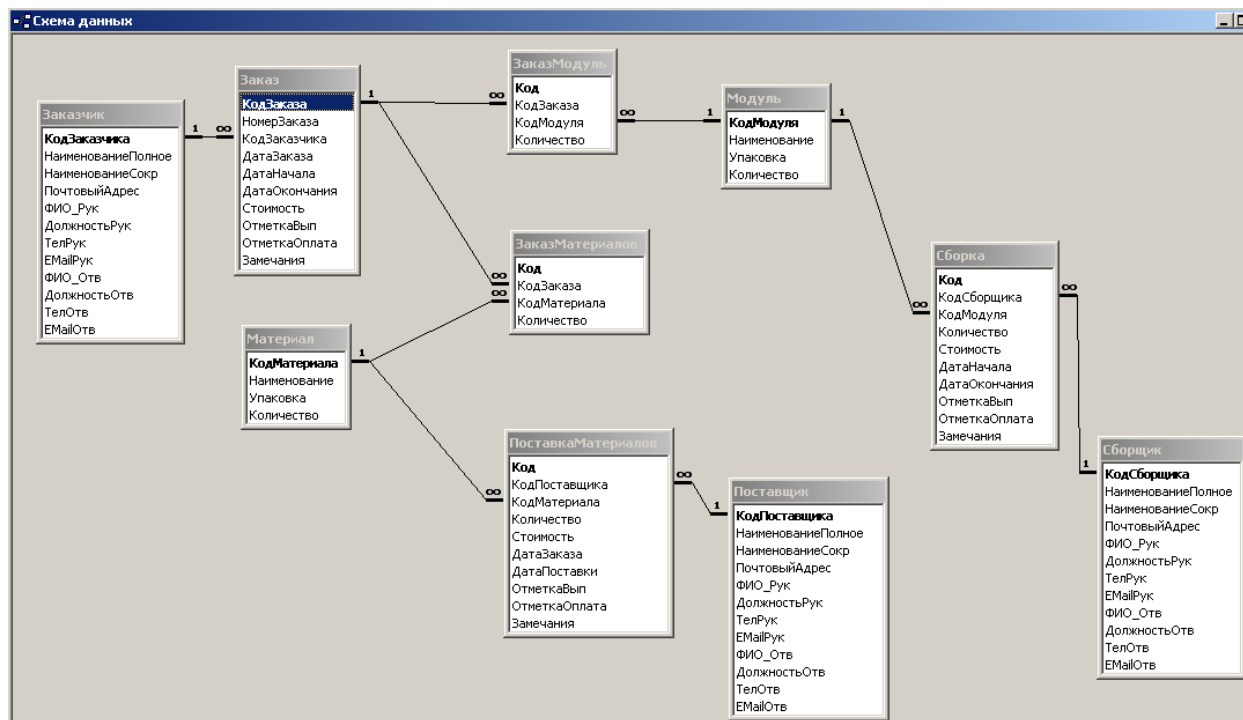


Рис. 1. Реляционная модель данных.

«Модуль» и «ЗаказМодуль». На языке SQL [7] стандартный запрос для проверки комплектности заказа будет выглядеть следующим образом:

```
SELECT Заказ.НомерЗаказа, Модуль. Наименование,
Модуль.Упаковка, Заказ Модуль. Количество
```

```
FROM Модуль INNER JOIN (Заказ INNER JOIN
ЗаказМодуль ON Заказ.КодЗаказа = Заказ Модуль.
КодЗаказа) ON Модуль .КодМодуля = Заказ
Модуль.КодМодуля;
```

В этом запросе таблицы «Заказ» и «ЗаказМодуль» соединяются по полю, которое в обеих таблицах имеет одинаковое название «КодЗаказа», затем результирующая таблица соединяется с таблицей «Модуль» по одноименным полям «КодМодуля».

Отметим, что проверка комплектности заказа, наряду с проверкой сроков его выполнения, является одной из рутинных операций, выполняемых сотрудниками службы управления качеством. Для удобства выполнения таких операций при построении модели данных, отражающей требования сотрудников службы управления качеством, вместо классических методов нормализации предлагается использовать технологии многомерного анализа данных.

Краткое описание многомерного подхода к анализу данных

Многомерный подход к описанию данных возник практически одновременно и параллельно с реляционным, но его использование было ограничено возможностями вычислительных ресурсов. Этот подход начал широко применяться начиная с 1990-х годов, когда развитие

вычислительных мощностей, с одной стороны, и возрастание требований к выразительным возможностям баз данных, с другой, привело к появлению технологий хранилищ данных. Основной причиной перехода от технологий баз данных к хранилищам данных являлась необходимость повышения качества принятия решений.

Многомерный анализ данных предоставляет пользователю – специалисту в предметной области широкие возможности моделирования данных в соответствии со сложившимся у него представлением о проблеме, снижая тем самым вероятность ошибочной интерпретации полученных результатов [8]. Поскольку многомерная модель отображает информацию так, как удобно пользователю, значительно упрощаются процедуры поиска и визуализации запрашиваемых данных, представления различных срезов информации, а также процедура задания алгоритма анализа данных. А в силу того, что данные хранятся в многомерной базе данных, выполнение подобных операций характеризуется гораздо более высокой скоростью и стабильной производительностью (по сравнению с базами данных любой другой структуры). Таким образом, многомерные хранилища данных являются предметно-ориентированными и оптимизированы для выполнения сложных аналитических запросов. В отличие от систем, ориентированных на оперативное получение данных, в хранилищах, как правило, содержатся данные, накопленные за достаточно большие промежутки времени.

Многомерная модель данных существенно отличается от реляционной. Целью создания

реляционной модели является обеспечение целостности и эффективности ввода данных. Многомерная модель данных ориентирована, прежде всего, на выполнение сложных запросов к базе данных. При многомерном подходе используется схема данных «звезда», которая обеспечивает высокую скорость выполнения запроса посредством денормализации данных. Поскольку невозможно создать универсальную структуру данных, обеспечивающую высокую производительность при выполнении любого аналитического запроса, схема строится так, чтобы обеспечить наивысшую производительность при выполнении группы наиболее часто

используемых или наиболее важных запросов. Схема «звезда» содержит центральную таблицу, называемую таблицей фактов, и окружающие ее таблицы, называемые таблицами измерений, соединенные с таблицей факта радиальными связями. Первичные ключи таблиц измерений являются внешними ключами таблицы фактов. Таблицы измерений являются аналогами таблиц-справочников реляционной модели данных. Общий вид многомерной модели данных, построенной по схеме типа «звезда», показан на рис. 2. Если хотя бы одно измерение содержится в нескольких связанных таблицах, такая схема хранилища данных носит название «снежинка».

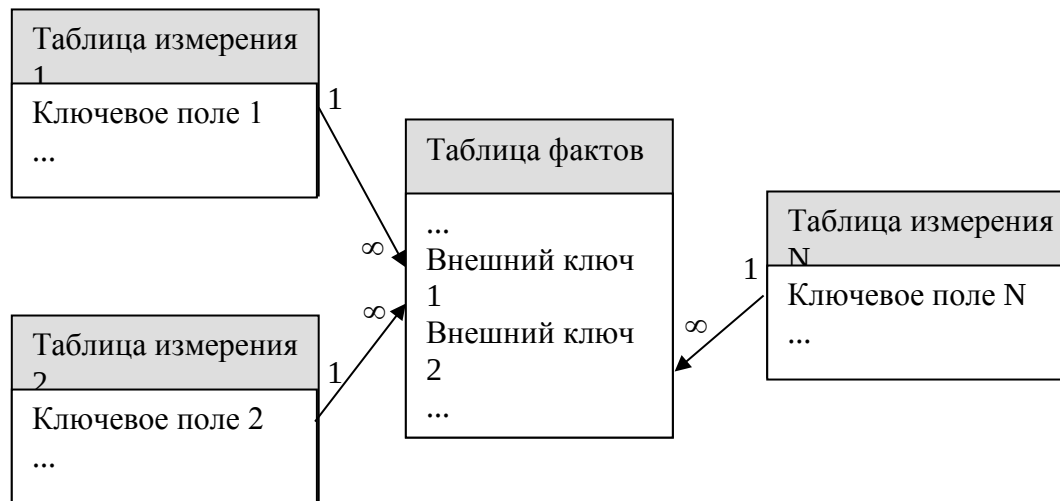


Рис. 2. Многомерная модель данных, построенная по схеме типа «звезда».

Для реализации многомерного подхода к анализу данных в настоящее время используются OLAP-технологии (On-Line Analytical Processing). OLAP-технологии представляют собой совокупность концепций, принципов и требований, предназначенных для сбора, хранения и аналитической обработки многомерных данных [9]. Эти технологии лежат в основе специализированных программных продуктов, облегчающих пользователям доступ к данным. Среди коммерческих продуктов можно выделить: Microsoft Analysis Services [10], Oracle OLAP [11], IBM Cognos [12], MicroStrategy Analytics Desktop [13]. Существует несколько продуктов с открытым кодом, например, Mondrian [14].

Рассмотрим далее построение многомерной модели типа «снежинка» для хранения данных, описывающих производство модулей электрохимической защиты от коррозии.

Построение многомерной модели данных, отражающей требования сотрудников службы управления качеством

В качестве центральной таблицы многомерной модели – таблицы фактов выбрана таблица «Заказ», в которую добавлены некоторые поля таблицы «Модуль». Эта таблица

описывает основные результаты выполнения заказа: были ли соблюдены сроки поставки, объем и номенклатура, отвечали ли модули, входящие в состав заказа, установленным требованиям. Выбор таблицы фактов обусловлен, прежде всего, тем, что анализ несоответствий установленным требованиям выполняется главным образом для всего заказа в целом. Переход к ненормализованной таблице позволяет существенно упростить запрос, обеспечивающий проверку комплектности заказа, так как в многомерной схеме для его выполнения все данные выбираются из одной таблицы «Заказ»:

```

SELECT Заказ. Номер Заказа, Заказ. НаимМодуль,
Заказ. Упаковка, Заказ. Количество
FROM Заказ;
  
```

Таблица «Заказчик» задает измерение, характеризующее результаты взаимодействия с заказчиками продукции, и должна быть дополнена полями, характеризующими удовлетворенность заказчика. Другое измерение связано со сборкой продукции, оно включает в себя таблицы «Сборка» и «Сборщик». По этому измерению, в случае выявления несоответствий, можно определить ответственного за нарушение. Как и в реляционной модели, между

таблицами «Сборщик» и «Сборка» установлена связь «один ко многим»: сборщик может собирать несколько различных модулей, но каждый модуль собирается одним сборщиком. И, наконец, отдельное измерение связано с заказом и поставкой материалов, оно включает в себя таблицу «Поставка», объединяющую таблицы «Заказ Материалов», «Поставка Материалов» и «Материал», и таблицу «Поставщик». Между таблицами «Поставщик» и «По-

ставка» установлена связь «один ко многим». Многомерная модель данных типа «снежинка» представлена на рис. 3. Отметим еще раз, что эта модель не предназначена для поддержки принятия оперативных решений о текущих заказах. Многомерная модель служит для анализа данных об уже выполненных заказах сотрудниками службы управления качеством. Поэтому ряд полей, входящих в структуру реляционной модели, в многомерную модель не включен.

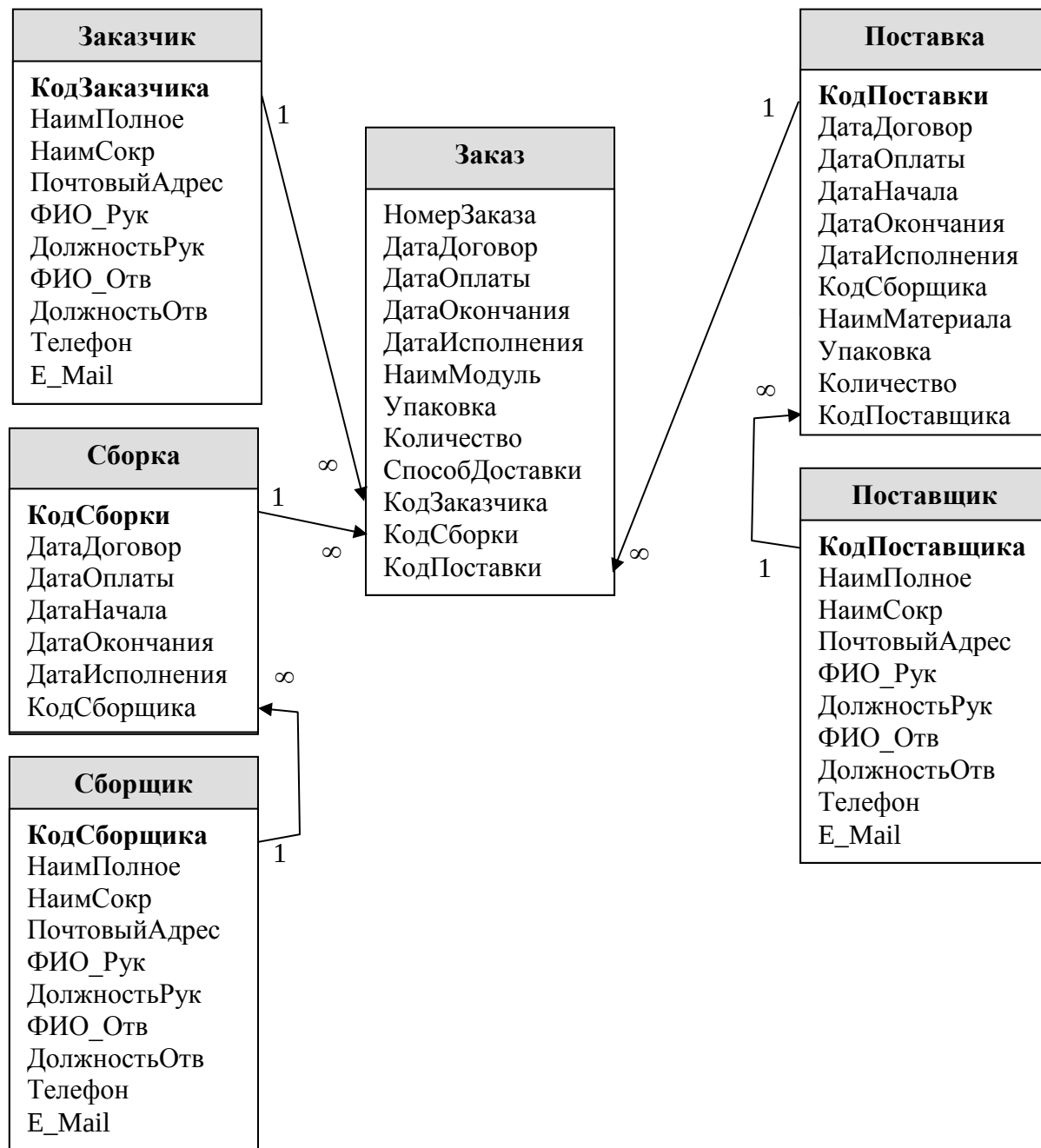


Рис. 3. Многомерная модель данных.

Заключение

В статье рассмотрено построение многомерной модели данных для сотрудников службы управления качеством при производстве модулей электрохимической защиты от коррозии. Показано, что для этой категории пользователей базы

данных наиболее важными являются запросы, связанные с анализом сроков, номенклатуры, объемов, качества и условий поставки защитных модулей. Построенная многомерная модель данных позволяет существенно повысить скорость выполнения подобных запросов.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Платонова Е. Г., Корнюшко В. Ф., Отченашев О. П., Смирнов Ю. П. Эластомерные электроды рукавного типа // Известия Волгоградского гос. техн. ун-та. 2010. Вып. 7. № 2 (62). С.167–170.
2. Тоболжанов Б.Р., Платонова Е.Г. Повышение эффективности электрохимзащиты стальных резервуаров // Трубопроводный транспорт нефти. 2009. № 12. С. 13–14.
3. ГОСТ ISO 9001-2011 Системы менеджмента качества. Требования. М.: Стандартинформ, 2012. 36 с.
4. Бурляева Е.В., Колыбанов К.Ю., Панова С.А. Информационная поддержка систем принятия решений на производственных предприятиях химического профиля. М.: Издательство МИТХТ им. М.В. Ломоносова, 2013. 196 с.
5. Маклаков С.В., Туманов В.Е. Проектирование реляционных хранилищ данных. М.: Диалог-МИФИ, 2007. 333 с.
6. Барсегян А.А., Куприянов М.С., Степаненко В.В., Холод И.И. Методы и модели анализа данных: OLAP и Data Mining. СПб.: БХВ-Петербург, 2004. 336 с.
7. Грофф Дж., Вайнберг П. SQL : Полное руководство / пер. с англ. Киев: Издательская группа BHV, 2001. 816 с.
8. Архипенков С., Голубев Д., Максименко О. Хранилища данных. От концепции до внедрения. М.: ДИАЛОГ-МИФИ, 2002. 528 с.
9. Кудрявцев Ю.А. OLAP-технологии: обзор решаемых задач и исследований // Бизнес-информатика. 2008. № 1. С. 66–70.
10. Интернет-источник <http://www.microsoft.com/sqlserver/ru/ru/solutions-technologies/data-warehousing/analysis-services.aspx#>
11. Интернет-источник <http://www.oracle.com/ru/products/database/options/olap/overview/index.html>
12. Интернет-источник http://www.ibm-cognos.ru/products/ibm_cognos_bi_bussiness_intelligence.html
13. Интернет-источник <http://www.microstrategy.com/uk/free/desktop>
14. Интернет-источник <http://community.pentaho.com/projects/mondrian/>

MODELING OF DATA IN THE PRODUCTION OF MODULES FOR ELECTROCHEMICAL ANTICORROSION PROTECTION

E.V. Burlyaeva[@], N.S. Ustinova

M.V. Lomonosov Moscow State University of Fine Chemical Technologies, Moscow, 119571 Russia

[@]Corresponding author e-mail: lenbur@ya.ru

Anode grounding modules provide electrochemical protection against corrosion of metal constructions. Multi-dimensional data model for the point of view of quality management department employee is provided and discussed. The purpose of multi-dimensional data model is to increase most popular query execution speed. It aggregates the history data. Multi-dimensional data model is derived from relational model by denormalization.

Keywords: *protection from corrosion, multi-dimensional data model.*

ИНФОРМАЦИОННАЯ ПОДДЕРЖКА ЛОГИСТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ПОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

И.С. Иванчук^{1,*}, аспирант, А.В. Костров², профессор,
М.А. Кострова³, директор центра, В.Ф. Корнюшко¹, заведующий кафедрой

¹кафедра Информационных технологий МИТХТ им. М.В. Ломоносова, Москва, 119571 Россия

²кафедра Информационных систем и информационного менеджмента,
Владимирский государственный университет, Владимир, 600000 Россия

³Нижегородский государственный лингвистический университет им. Н.А. Добролюбова,
Нижний Новгород, 603155 Россия

*Автор для переписки, e-mail: ivanchukivan@mail.ru

Рассмотрены условия снабжения лекарственными средствами. На основе ABC/VEN-анализа, предложена экономико-статистическая методика определения потребности в лекарственных средствах крупного лечебного учреждения. Предлагается использовать гибридные системы прогнозирования, основанные на совместном использовании методов фильтрации и нейронных сетей. Выявлены условия осуществления (s, Q)-политики по времени и объему заказа.

Ключевые слова: информационная поддержка, поставки, управление запасами.

Введение

Главной целью государственной программы Российской Федерации «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013–2020 годы» (утвержденной Распоряжением Правительства РФ от 3 ноября 2012 г. № 2057-р) является создание инновационной российской фармацевтической и медицинской промышленности мирового уровня. К 2020 году отрасль должна качественно измениться. По прогнозам, доля продукции российских фармацевтических компаний на рынке должна возрасти с 14 до 50%. К настоящему времени отечественная фармацевтическая промышленность включает около 350 промышленных предприятий, обладающих лицензиями на фармацевтическую деятельность. Общий объем производства лекарственных средств (ЛС) в стране в 2011 году превысил 140 млрд. руб. Свыше 90% объема производства пришлось на долю 93 крупнейших фармацевтических предприятий, 78 из которых являются корпорациями. Из 25 крупнейших российских фармпроизводителей 22 являются корпорациями, входящими в состав интегрированных корпораций (в том числе международных).

В целях обеспечения комплексного подхода к решению проблем фармацевтической промышленности необходимо развивать новые механизмы управления отраслями, кластерами и предприятиями.

Одной из наиболее эффективных форм управления при этом является создание логистических систем снабжения населения ЛС. В общем случае логистическая система охватывает движение материальных, финансовых и информационных потоков в пространстве и во времени от производителя до конечного пользователя. С точки зрения потребителя логистика позволяет в несколько раз ускорить

прохождение продукта от производителя к потребителю. По этому пути продукция проходит через ряд связанных между собой логистических цепочек. Эти цепочки имеют собственные наименования: производственная, закупочная, транспортная, распределительная (дистрибьютерная) логистика и т.д. Важно, что их совокупность представляет собой именно логистическую систему, а не некую аддитивную совокупность решений отдельных логистических задач, поскольку все логистические цепочки связаны едиными материальными, финансовыми и информационными потоками, и управление ими осуществляется на основе функциональности взаимосвязанных критериев управления.

Общая характеристика условий поставки

Эффективность работы логистической системы может быть оценена в первом приближении с применением критериев, определяющих сущность логистики как системы: доставить нужный продукт в требуемом количестве нужного качества в заданное место для конкретного потребителя с наименьшими затратами. Естественно предположить, что при построении логистической системы из всех предложенных критериев в качестве главного целесообразно выбирать минимизацию суммарных затрат по всем звеньям логистической системы, а остальные критерии использовать в качестве ограничений. Если материальный поток в логистической системе является однонаправленным – от производителя к потребителю, то информационный поток при этом состоит из двух составляющих: один сопровождает материальный поток от производителя к потребителю, а второй направлен встречно – от потребителя к производителю. В данной статье рассмотрены задачи, входящие в закупочную логистику, прежде

всего, информационная поддержка организации заказа медицинской продукции со стороны организаций-потребителей. Это две основные задачи: расчет заказа и организация закупок.

Условия решения задачи расчета заказа лекарственной продукции зависит от типа организаций-заказчиков: оптовые посредники, розничные посредники, непосредственно лечебные учреждения и т.д.

В качестве примера здесь рассматриваются особенности расчета заказа для крупного *лечебного учреждения (ЛУ)*. Основным фактором, осложняющим решение логистической задачи, является неопределенность потребностей ЛУ в ЛС. Эта неопределенность вытекает из особенностей лечебного процесса. Действительно, в силу особенностей организмов конкретных пациентов и характера их заболеваний им могут назначаться различные препараты, причем иногда одни и те же препараты, но в несколько отличающихся дозировках и в разных сочетаниях. Как следствие, номенклатура ЛС чрезвычайно широка, может быть, даже необозрима. Дополнительными усложняющими факторами является также то, что многие ЛС имеют жестко ограниченный срок годности, некоторые ЛС являются дефицитными, другие чрезвычайно дорогостоящими, а также то, что не все ЛС одинаково доступны по разным причинам. Указанные факторы показывают, что прогнозировать и планировать объемы и структуру потребления ЛС и соответственно их поставок – достаточно сложная задача.

На федеральном уровне, то есть определение заказа ЛС для всего населения страны, – это задача национального масштаба. В связи с преобладанием в отечественном здравоохранении государственного сектора медицины она и решается соответствующими государственными структурами укрупненно как задача стратегического планирования народного хозяйства. При этом формируется обобщенный план потребления ЛС на календарный период в масштабах страны, в его составе – план государственных закупок; на этом основании разрабатывается госзаказ для отечественных предприятий и проводится его размещение, а также формируется план поставок импортных ЛС, определяются поставщики и размещаются заказы.

Осуществить детальное государственное планирование и централизованные поставки ЛС адресно во все учреждения системы здравоохранения в полной мере по номенклатуре, срокам и объему как вообще нереально, так и просто неэффективно. Поэтому при формировании архитектуры и механизмов обеспечения ЛС ЛУ наряду с государственными закупками и централизованными поставками необходимо развивать рынок ЛС со всеми его институтами и

механизмами. В качестве основных субъектов рынка ЛС наряду с поставщиками, естественно, позиционируются крупные ЛУ, которые могут постоянно и корректно вести учет потребления ЛС и определять потребность в них как по номенклатуре, так и по объему.

Анализ потребления ЛС в ЛУ может проводиться с использованием различных данных учета медицинского имущества. В частности, в качестве основного источника первичной информации могут служить листы врачебных назначений историй болезни пациентов, которые содержат сведения о номенклатуре, разовых и суточных дозах, продолжительности назначения конкретных ЛС. Несмотря на значительную трудоемкость такого рода работы, она позволяет собрать достоверные данные о номенклатуре требуемых ЛС, графике и объеме их потребления, а также о том, сколько требуется средств для их приобретения; это важно для разработки методики прогнозирования потребности в ЛС.

Собранные таким образом качественные и количественные данные позволяют экономико-статистическими методами оценить их влияние на совокупные показатели, характеризующие потребление ЛС; при этом потребление ЛС целесообразно соотносить с *клинико-статистическими группами (КСГ)* больных. В качестве факторов, характеризующих потребление ЛС в КСГ больных, можно, например, использовать:

- прямые затраты на лекарственное обеспечение;
- количество наименований ЛС;
- объем потребления ЛС, выраженный через количество единиц поставки (ампул, упаковок, флаконов, доз и т.п.).

При определении итоговых показателей потребности в ЛС целесообразно провести оптимизацию их номенклатуры – отобрать наиболее эффективные и широко используемые препараты из совокупности применяемых ЛС. При этом можно заменить дорогие генерики на аналогичные препараты, имеющие меньшую стоимость. Такая замена обычно допустима с медицинской и фармакологической точек зрения, к тому же она целесообразна с экономических позиций. В результате унификации используемых ЛС и перехода на более дешевые аналоги номенклатура ЛС может быть значительно сокращена.

Целесообразно провести также *ABC/VEN*-анализ номенклатуры ЛС по частоте назначения, стоимости фармакотерапии и количеству упаковок. Собственно *ABC*-анализ является стандартным методом логистических исследований. При этом используемые ЛС сводятся в таблицы, в которых указываются затраты на их приобретение, при этом ЛС ранжируются по

стоимости. Наиболее затратные ЛС объединяются в группу *A*, группа *B* – это менее затратные ЛС, наименее затратные ЛС составляют группу *C*. *VEN*-анализ является специфическим методом фармакоэкономических исследований, он позволяет оценить степень «необходимости» применения в клинической практике отдельных позиций используемого ассортимента ЛС: в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ЛС подразделяются на жизненно важные (*Vital* или *V*), необходимые (*Essential*, или *E*) и второстепенные (*Non-essential*, или *N*). Обычно *VEN*-анализ проводится параллельно с *ABC*-

анализом и позволяет определить приоритетные лекарственные препараты. Цель такого исследования заключается в поиске возможности унификации номенклатуры ЛС на основе их распределения по группам: *A*, *B* и *C* в зависимости от вклада конкретного препарата в структуру потребления. На этом основании может быть произведен расчет количественных, то есть в натуральном представлении, и стоимостных показателей потребности в ЛС в условиях крупного ЛУ.

Структура изложенной экономико-статистической методики прогнозирования потребности крупного ЛУ в ЛС представлена на рис. 1 [2].

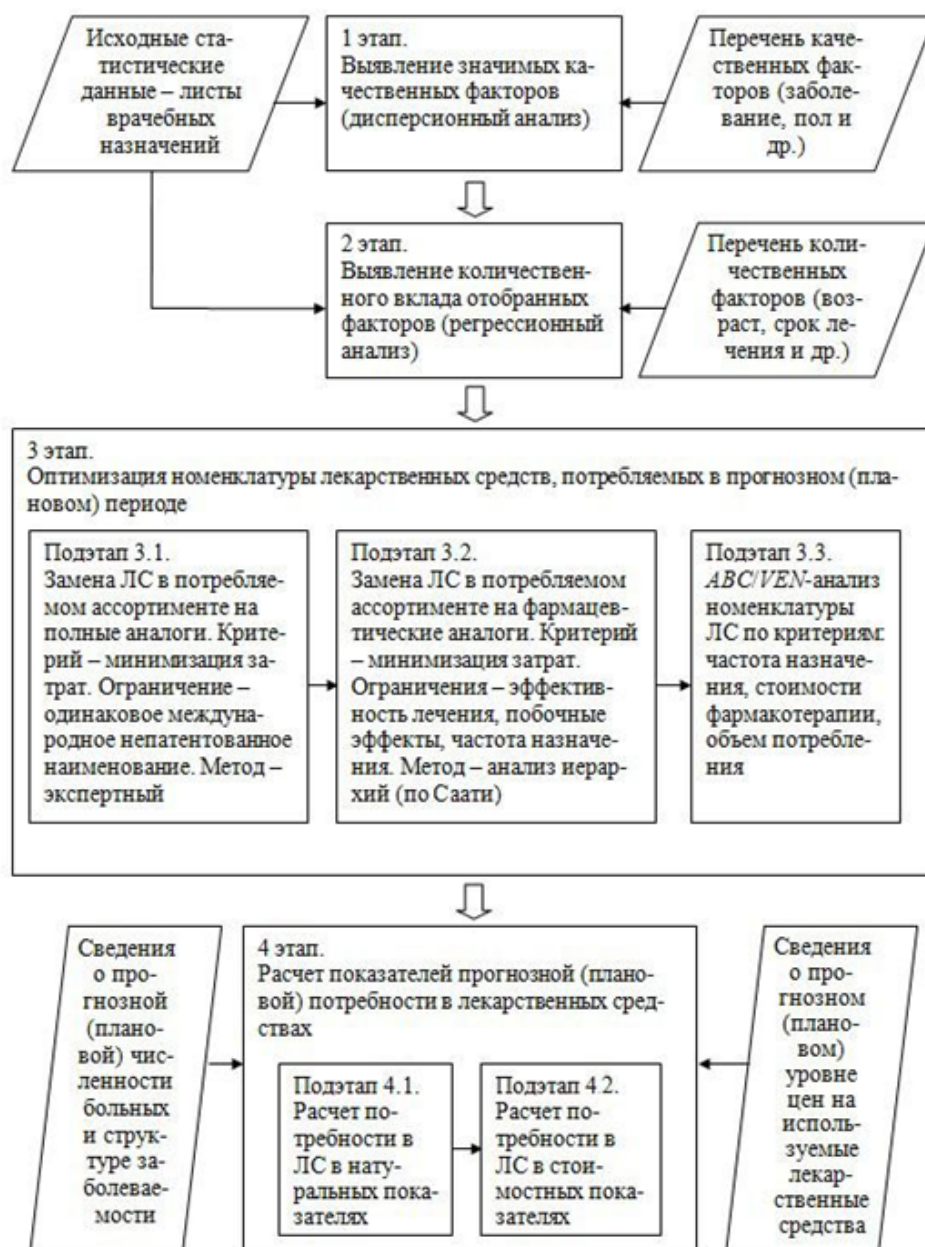


Рис. 1. Структурная схема методики определения потребности в ЛС.

При реализации разработанного плана закупки ЛС важным аспектом является корректное определение их цен, по которым будет осуществляться закупка. Закупки товаров

(работ, услуг) для государственных нужд, в том числе и закупки ЛС, осуществляются на конкурсной основе, точно спрогнозировать цены приобретения невозможно. В процессе

реализации конкурсных процедур цены могут измениться, тем не менее, определение начальной цены контракта позволяет более четко спланировать уровень затрат на обеспечение ЛС.

Система централизованных поставок лекарственных средств достаточно инерционна: требуется время на подготовку конкурсной документации, проведение конкурсных закупок, сопровождение контрактов, получение материальных средств центральными медицинскими складами (базами), распределение закупленных ЛС по заявкам, доставка ЛС на склады (базы), отпуск их конечным потребителям; по-видимому, существенного эффекта от «учащения» заказов в системе централизованного снабжения достичь не удастся.

Следовательно, необходима децентрализация заготовок ЛС, прежде всего, в части закупок ЛС с ограниченными сроками годности. За счет этого удастся ликвидировать часть логистических операций из числа перечисленных выше и сократить общие затраты на поставку ЛС. Результатом этого будет оптимизация текущих запасов ЛС по критерию минимизации потерь при хранении из-за истечения сроков годности. Согласно действующему законодательству, выделяется несколько типовых способов организации закупок для государственных и муниципальных нужд. Это проведение аукционов, конкурсов, а также применение метода запросов котировок. Достоинствами конкурсов и аукционов

являются: возможность снижения цены контракта и балансирования цены и качества ЛС; прозрачность и упрощение контроля за эффективностью расходования бюджетных средств. Однако такого рода процедуры весьма продолжительны – более 90 суток. Различие между конкурсами и аукционами определяется тем, какие именно материальные средства подлежат закупке.

Достоинствами метода запроса котировок являются более простой механизм реализации, а также более высокая оперативность закупок – 7–14 суток. Его недостатки связаны с тем, что выбор поставщика осуществляется только по цене закупаемого ЛС, и ограничением закупки по стоимости (не более 500 тыс. руб. в квартал по одному наименованию). С учетом кадровых, организационных, технических, экономических и иных возможностей крупных лечебных учреждений следует рекомендовать использование ими метода запроса котировок при децентрализованных закупках ЛС.

Особенности управления поставками

Управление запасами и поставками – типовые задачи управления. В соответствии с этим в современных средствах поддержки менеджмента функции управления поставками регулярно обеспечиваются средствами информационных ERP-систем. Так, в ERP-системах компании SAP используется следующая классификация технологий управления – см. таблицу [3].

Технология управления в системе *mySAP ERP*

PD:	Детерминированное управление с возможностью определить незапланированные потребности путем прогноза
VB:	Управление по потреблению по технологии «границы заказа» с «ручным» определением минимального уровня запасов, при котором подается заявка на пополнение
VM:	Управление по потреблению по технологии «границы заказа» с машинным определением минимального, при котором подается заявка на пополнение, и страхового уровня запасов
VV:	Управление по потреблению с помощью прогноза будущих периодических потребностей без разделения общих и чистых потребностей

Для обоснования решения по поводу варианта управления запасами наряду с ABC-анализом можно обратиться также к XYZ-анализу. Под X-позициями понимаются такие, расход которых можно предвидеть с большой степенью уверенности, в то время как потребность в Z-позициях существенно колеблется. Y-позиции располагаются посередине между этими крайними вариантами. В качестве примера на рис. 2 приведены рекомендации по выбору технологии управления при использовании ERP-систем компании SAP.

В дополнение к ранее введенным обозначениям на рис. 2 обозначено: J – да (*ja*, нем.), N – нет (*nein*, нем.). Здесь принято, что управление является «ручным», то есть выполняется менеджером, в тем большей степени, чем точнее требуется прогноз, что показывает цепь связей PD/VM/VB (см. табл. 1); при этом риск поставки означает невыполнение заказа поставщиком, риск потребления – фактическое потребление отличается от планового.

В ряде случаев можно построить интегрированную систему контроля качества, объединя-

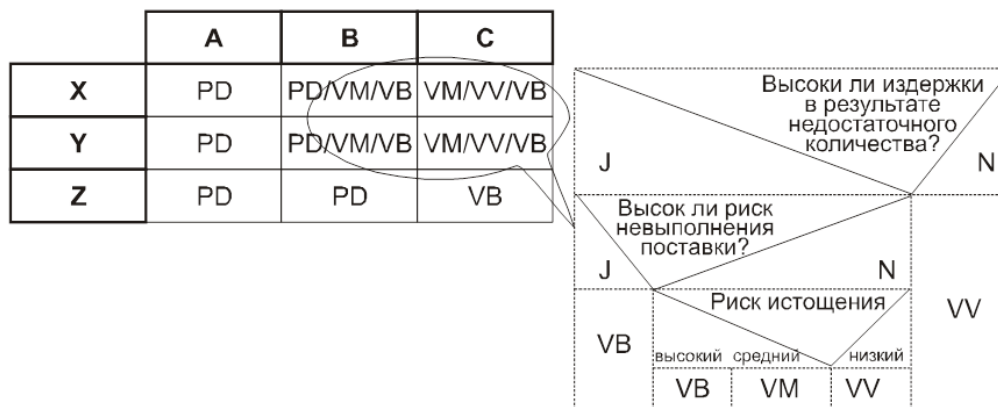


Рис. 2. Комбинация ABC-XYZ-анализа.

ющую автоматизированные системы контроля качества в канале выхода товара на предприятие поставщика и в канале поступления товара клиента (ЛУ). В определенных условиях это становится возможным, поскольку, например, в химической и фармацевтической промышленности осуществляется машинное документирование результатов контроля качества в виде сертификатов, которые прилагаются к накладным или к счетам; если у лечебного учреждения сложился стабильный круг предприятий-поставщиков, то такая интеграция систем контроля качества вполне реализуема.

Прогноз убыли запасов на основании ретроспективных данных осуществляется с использованием методов прогнозирования временных рядов. Теория прогнозирования разработана достаточно хорошо, известны многие методы. Однако автономное применение классических методов прогнозирования не всегда оказывается эффективным. В связи с этим целесообразно строить *гибридные системы прогнозирования* (ГСП), основанные на совместном использовании нескольких методов [1]. При этом в качестве базовых значительный интерес представляют методы, основанные на *искусственных нейронных сетях* (ИНС), которые находят все большее применение. Для повышения их эффективности в составе ГСП на входе ИНС целесообразно использовать методы фильтрации и сглаживания в качестве методов предварительной обработки информации. При создании систем прогнозирования для конкретных условий применения сформировать состав и осуществить настройку алгоритмов ГСП можно с использованием известных методов системного анализа. Так, могут быть учтены сезонные изменения, осуществлена адаптация системы к устойчивым изменениям условий и т.д.

Определение «границы заказа» s и объема заказа Q – это (s, Q) -политика. Эта политика подразумевает, что после каждой выдачи товара со склада система обработки информации проверяет, не перешло ли количество запасов «границу заказа» s . Если да, то заказывается

партия объемом Q . Для каждой системы определение величин s и Q – самостоятельная задача.

Время t_w , протекающее от задания на заказ до момента, когда станет доступен результат заказа, т.е. поставка, – время восстановления запасов. В него входят все временные промежутки, связанные с обработкой заказа:

$$t_w = t_v + t_l + t_e,$$

где: t_v – время подготовки к подаче заказа (принятие решений относительно объема заказа или относительно поставщика, а также для подготовки необходимых документов); t_l – продолжительность процесса поставки; t_e – время хранения на складе (интервал времени, проходящий от приема товаров до момента, когда товары могут быть выданы со склада, например, после контроля их количества и качества). Здесь можно также учесть t_s – страховое время, позволяющее компенсировать превышение сроков поставки.

После этого момент заказа T_B вычисляется следующим образом:

$$T_B = T_{\text{netto}} - t_w.$$

Желательный срок поставки, который сообщается поставщику, получается из следующего отношения:

$$T_w = T_{\text{netto}} - t_k,$$

где t_k – время, необходимое для того чтобы произвести контроль и оформление партии без уменьшения страховых запасов.

Возможно также связать срок заказа с объемом имеющихся на складе запасов. Для этой цели интервал времени t_w преобразуется в объемный показатель $M_{t_w} = M_{t_g} \cdot t_w = t_w \cdot \text{tg } \gamma$

– потребность во время восстановления запасов, где M_{t_g} – потребность в единицу времени. При этом объемная «граница заказа» s получается по следующей формуле:

$$s = M_{t_w} + e,$$

где e – страховые запасы. Если нет сильных колебаний потребности, допустимо сохранять однажды установленную «границу заказа» с достаточно долго, лишь иногда внося в нее изменения. Если колебания потребности усиливаются, то на складе может возникнуть избыток или, напротив, недостаток запасов. При этом s нужно вычислять заново в каждый период времени.

Резервные запасы e служат для покрытия ошибок в прогнозе, расхождений в объеме запасов и объеме поставок, а также задержки поставок. Их объем определяется значением t_S – на сколько дней должно хватить резервного запаса.

Заключение

В целях обеспечения комплексного подхода к решению проблем фармакологической промышленности и в рамках реализации государственной программы Российской Федерации «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013–2020 годы получены следующие результаты:

Рассмотрены общие условия снабжения системы здравоохранения лекарственными средствами на базе формирования логистической системы, при этом выявлены особенности централизации/децентрализации логистики.

На основе *ABC/VEN*-анализа номенклатуры ЛС предложена экономико-статистическая методика определения потребности в лекарственных средствах, что позволит определить наиболее приоритетные лекарственные препараты.

Предлагается использовать гибридные системы прогнозирования, основанные на совместном использовании методов фильтрации и искусственных нейронных сетей. Это позволит адаптировать логистическую систему к различным изменениям условий.

В условиях (s, Q) -политики выявлены особенности формирования системы поддержки принятия решений по времени и объему заказа.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Али Маджд Ахмад. Исследование точности прогнозирования случайного процесса на базе нейронных сетей // Алгоритмы, методы и системы обработки данных. М.: Горячая линия-Телеком, 2006. С. 144–148.
2. Коротеева О.С. Информационные технологии в социально-экономическом развитии сферы услуг (на примере здравоохранения). СПб.: Изд-во Санкт-Петербургского гос. эконом. ун-та, 2013. 159 с.
3. Мертенс П. Интегрированная обработка информации. Операционные системы в промышленности: пер. с нем. М.А. Костровой / под ред. А.В. Кострова. М.: Финансы и статистика, 2007. 424 с.

THE INFORMATION SUPPORT OF THE LOGISTIC SYSTEM OF MEDICINE SUPPLY

I.S. Ivanchuk^{1,*}, A.V. Kostrov², M.A. Kostrova³, V.F. Korniyushko¹

¹M.V. Lomonosov Moscow State University of Fine Chemical Technologies, Moscow, 119571 Russia

²Vladimir State University, Vladimir, 600000 Russia

³Linguistics University of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod, 603155 Russia

*Corresponding author e-mail: ivanchukivan@mail.ru

The primary goal of the state program "Development of Pharmaceutical and Medical industry" for 2013-2020" is the creation of innovative Russian pharmaceutical and medical industry of international standard. According to forecasts the share of Russian pharmaceutical companies in the market is going to increase from 14 to 50%. In order to ensure a complex approach to problem solving in pharmaceutical industry it needs to develop new mechanisms to manage industry sectors, clusters and enterprises. One of the most effective forms of management in this case is the creation of logistic schemes for medicine delivery to the population. The article describes the requirements for medicine delivery. We provide the economic and statistical technique – based on *ABC/VEN*-analysis – for the identification of the medicine demand in a large health care facility. The article uncovers the specifics of formation of a decision-making support system in time and amount of order in the context of (s, Q) -policy. The results reflect the specific features of construction of information support systems in medicine delivery.

Keywords: information support, supply, reserve management.

ВНЕДРЕНИЕ МОДЕЛЬНО-ОРИЕНТИРОВАННОГО ПОДХОДА В РАЗРАБОТКУ ПРОГРАММНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ

О.А. Жданович¹, заместитель директора, А.В. Костров², профессор,
С.В. Разливинская^{3,*}, доцент, А.А. Тимофеев², аспирант

¹Государственный научно-исследовательский институт химических реактивов
и особо чистых химических веществ (ФГУП «ИРЕА»), Москва, 107076 Россия

²кафедра Информационных систем и информационного менеджмента,
Владимирский государственный университет, Владимир, 600000 Россия

³кафедра Информационных технологий МИТХТ им. М.В. Ломоносова, Москва, 119571 Россия

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

Рассматриваются условия внедрения модельно-ориентированного подхода (MDD) в разработку программного обеспечения в ходе реализации проектов, вопросы комплексного управления процессом внедрения и требования к системе управления, предлагаются алгоритмы и определяются основные документы проектного менеджмента, формируется подсистема управления внедрением MDD-подхода.

Ключевые слова: управление, модельно-ориентированный подход, разработка, программное обеспечение, процесс внедрения.

Введение

Эффективность менеджмента практически во всех сферах деятельности в значительной степени определяется уровнем развития, или зрелости, *информационного менеджмента* (ИМ) [1, 2], и *информационных технологий* (ИТ) [3]. Совершенствование ИМ и ИТ включает в качестве одной из основных составляющих проектов развития разработку *программного обеспечения* (ПО); при реализации проектов развития ПО все более широко распространяется *модельно-ориентированный* (*model-driven development*, MDD, англ.) *подход* [4–6]. Однако при этом серьезным препятствием на пути его практического использования в проектах, выполнение которых уже начато, является сложность внедрения [7]. В самом деле, переход от традиционного процесса разработки к MDD-подходу в условиях непрерывающейся работы над проектом программного продукта связан с кардинальными изменениями в организации процесса разработки и требует методического обеспечения. Эффективный проектный менеджмент является в этом случае неременным условием успешного внедрения MDD-подхода.

Известные компании – *Itemis*, *Mendix*, *Novulo*, *Verum*, *Thinkwise* и др. – заявили об успешном применении ими MDD-подхода в разработке реальных программных систем корпоративного уровня. Однако в названных примерах речь идет о создании новых программных продуктов. Иллюстраций внедрения MDD-подхода в уже начатый процесс разработки ПО недостаточно. В связи с этим существует настоятельная необходимость разработки соответствующего методического обеспечения [8]. Основная сложность при этом – согласование методики внедрения MDD-подхода и принятой организа-

ции процесса разработки с принципами управления процессом, что в указанных примерах отсутствует. Особую остроту эта сложность приобретает в условиях разработки ПО малыми *софтверными компаниями*, поскольку именно в малых компаниях чаще всего бывает необходимо усовершенствовать имеющееся ПО, что приводит к выполнению соответствующих проектов [1].

В [6] приводится развернутое описание методики внедрения MDD, она включает следующие этапы: подготовка MDD-процесса, оценка сложности процесса внедрения, MDD-разработка, анализ результатов MDD-разработки, уточнение MDD-процесса, однако в [6] не рассматриваются особенности проектного менеджмента. В настоящей работе указанная методика расширяется в части менеджмента [9] и используемых алгоритмов; на этом основании формируется подсистема управления процессом внедрения MDD-подхода.

Требования к подсистеме управления внедрением

Для эффективной организации процесса внедрения MDD-подхода необходимо управление на каждой его стадии. Ключевыми характеристиками операций процесса внедрения, по которым необходимо осуществлять управление, являются:

- 1) временные затраты на выполнение операции (C^T);
- 2) затраты ресурсов (C^R);
- 3) качество выполнения операции (Q^O).

На каждом этапе процесса внедрения менеджментом должны решаться следующие задачи управления:

- 1) определение сроков выполнения операции;
- определение объемов необходимых ресурсов;

- 3) определение требуемых характеристик ресурсов;
- 4) планирование потребления объемов ресурсов на протяжении операции;
- 5) управление качеством выполнения (или результата) операции.

Таким образом, подсистема управления процессом внедрения *MDD*-подхода в начатый процесс разработки ПО должна отвечать следующим требованиям:

- 1) обеспечение стратегического и оперативного планирования, в том числе планирования необходимых объемов ресурсов;
- 2) организация оперативного мониторинга процесса внедрения: контроль объемов ресурсов, соответствие плану внедрения;
- 3) возможность оперативной оценки основных показателей процесса внедрения;
- 4) подготовка внутренней и отчетной документации;
- 5) наличие программно-методических средств поддержки менеджмента процесса внедрения.

Особенности управления процессом внедрения

В качестве основы анализа процесса внедрения *MDD*-подхода как объекта управления построена его функциональная модель на обеспечивает исследование структуры и механизмов внедрения *MDD*-подхода в процесс разработки программной системы, выявление требований, в первую очередь, к необходимым средствам и ресурсам для каждой выделенной операции, а также оценку возможных направлений и механизмов управления процессом внедрения. Фрагмент модели процесса

внедрения *MDD*-подхода в нотации *IDEF0* представлен на рис. 1.

Особенности управления на каждом из этапов процесса внедрения рассматриваются в соответствии с методикой [8].

Управление на этапе «Подготовка *MDD*-процесса»

На данном этапе необходим предварительный анализ целевого процесса разработки. При этом в дополнение к методике внедрения, изложенной в [7], необходимо определить комплексную оценку группы разработчиков, принятой инфраструктуры проекта, обеспеченность необходимыми ресурсами, оценку принципиальной возможности внедрения *MDD* и прочие вопросы управления [9,10]. По результатам исследования целевого процесса разработки должен быть сформирован аналитический документ – *паспорт процесса разработки*, который будет содержать информацию, необходимую для поддержки принятия менеджментом управленческих решений по выделенным задачам этапа подготовки *MDD*-процесса.

На основании этого документа принимается решение о принципиальной возможности внедрения *MDD* в существующий процесс разработки, а также оценивается стоимость процесса внедрения в ресурсном или денежном выражении. Важно, чтобы в паспорте были обозначены цели внедрения *MDD* в количественном выражении. Это необходимо для того, чтобы по окончании внедрения (или этапа внедрения) менеджмент процесса разработки мог судить о том, достигнуты или не достигнуты поставленные цели.

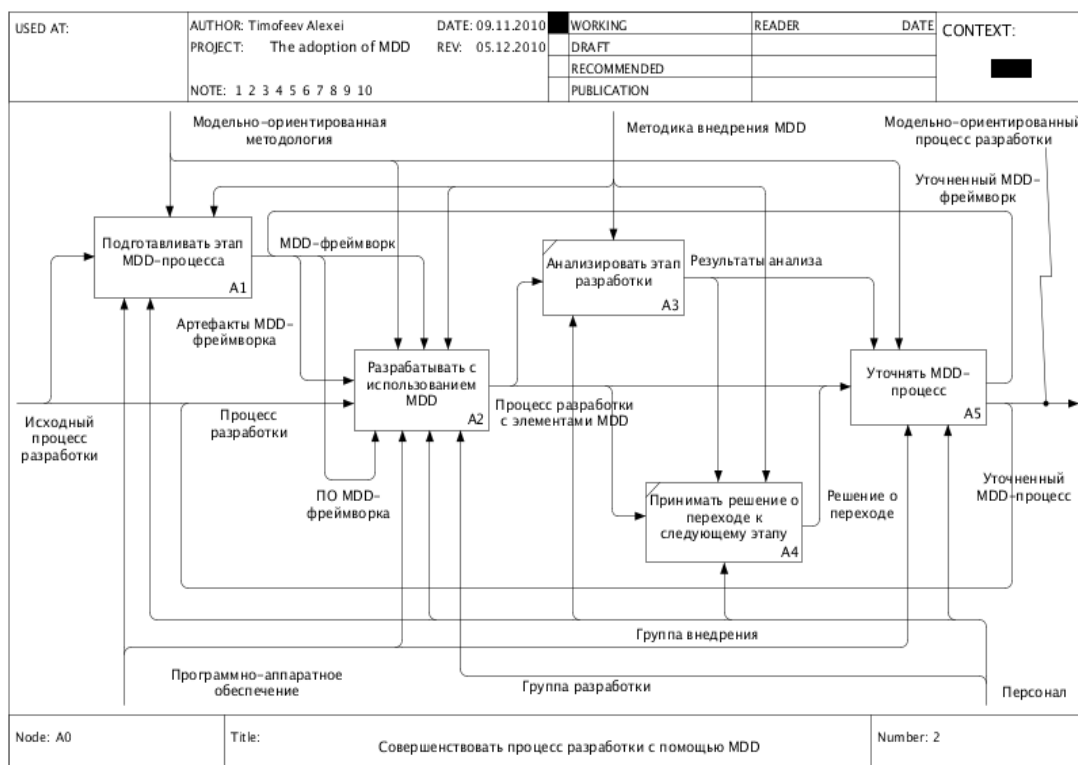


Рис. 1. Второй уровень *IDEF0*-модели процесса внедрения *MDD*-подхода.

Подготовка паспорта процесса разработки осуществляется на первом этапе процесса внедрения – стадии консалтинга, когда еще отсутствует информация о целевом процессе разработки. Затраты на выполнение данной операции зависят от сложности процесса разработки: объема и качества документации, качества архитектуры разрабатываемой программной системы и т. п. Однако менеджмент процесса внедрения в этих условиях должен оценить сроки выполнения и объем ресурсов, которые необходимо выделить на проведение консалтинга; в том числе, необходимо определить требуемую квалификацию специалистов.

В связи с этим паспорт процесса разработки составляется в два этапа. На первом этапе собирается общая информация о процессе разработки, разрабатываемой системе и т. п. Сроки и затраты ресурсов, выделяемые на первый этап, жестко ограничены. Для сбора первоначальной информации не требуется высокой квалификации специалиста.

По данным первого этапа производится оценка сложности процесса внедрения в первом приближении. На основании полученной оценки планируются сроки и выделение ресурсов на второй этап консалтинга – глубокое обследование целевого процесса разработки.

Для первого этапа важно отметить, что оцениваемые характеристики, такие как время выполнения операций, объемы необходимых ресурсов, производительность вычислительных средств, квалификация специалистов группы внедрения и т.п., зависят, в большей части, от характеристик процесса разработки и разрабатываемой программной системы. Например, время, необходимое на разработку метамодели PSM-уровня, оценивается исходя из:

- использования предопределенного каркаса разработки,
- характеристик архитектуры каркаса,
- количества элементов каркаса разработки,
- количества и характера связей между элементами каркаса,
- качества имеющейся технической документации и т. д.

Как видно, часть характеристик носит качественный характер, другие невозможно оценить без проведения дополнительных исследований. Более того, достаточно сложно учесть влияние множества всех возможных характеристик программной системы (ПС) на рассматриваемые показатели: время и затраты ресурсов. Чтобы преодолеть эту сложность, вводится понятие *сложности процесса разработки* (СПР) ПС; теперь можно рассматривать влияние на показатели процесса внедрения не множества отдельных факторов, а напрямую их зависимость от СПР. Нужно отметить, что СПР

во многом определяет *сложность процесса внедрения* (СПВ).

После того, как процесс разработки полностью обследован и подготовлена вся необходимая аналитическая информация, группа внедрения должна вынести *решение о принципиальной возможности (и затратности) внедрения*. Здесь же в первом приближении формируется перечень мероприятий, необходимых для подготовки MDD-процесса.

Следующим шагом менеджменту внедрения необходимо на основании паспорта процесса разработки подготовить документ, который отражал бы распределение ресурсов по операциям – *план процесса внедрения* (ППВ). Важно, чтобы в ППВ уточнялись также состав и объем операций (выявленных на предыдущем шаге), которые отличают данный процесс внедрения от типового. Здесь имеются в виду, в первую очередь, операции, связанные с дополнительной подготовкой процесса разработки к внедрению MDD.

Управление на последующих стадиях этапа подготовки процесса внедрения связано с мониторингом основных характеристик (C^T , C^R , Q^O) на предмет их соответствия плану и уточнением СПВ.

Оценка сложности процесса внедрения

Задачи оценки сложности системы относятся к классу неструктурированных задач, основные условия которых носят качественный характер. Для данного класса задач характерны следующие особенности [6]:

- они являются уникальными в том смысле, что каждый раз задача является либо новой для лица, принимающего решение (ЛПР), либо обладающей новыми особенностями по сравнению со встречавшейся ранее;
- они связаны с неопределенностью в оценках, которая объективно обусловлена нехваткой информации на момент решения задачи.

В силу указанных особенностей, как правило, отсутствуют надежные количественные модели для решения задачи оценки сложности системы. Более того, сложность системы в конечном итоге используется как один из факторов, определяющих выбор ЛПР из множества решений. В условиях принятия решения наиболее информативны оценки, выраженные числом, поскольку они обеспечивают использование методов статистического анализа. Однако соотнесение качественных величин во всех аспектах задачи с численными мерами является специальной и далеко не простой задачей. При этом, как правило, формируются различные шкалы, интервалы, уровни и т.п. Таким способом вводится

числовая информация в оценку и затем в обработку [2, 4, 5].

В настоящей работе для приведения СПВ MDD к числовой форме вводится балльная шкала. Вместе с этим вводится понятие класса сложности, которому соответствуют некоторый диапазон на шкале сложности и некоторое решение рассматриваемой задачи, которое будет предложено ЛПР.

Поскольку на сложность системы влияет множество характеристик, допустим, что каждая из характеристик вносит вклад в суммарную (общую) сложность системы. Тогда на основе значений характеристик можно определить класс сложности системы, которому будет соответствовать определенное решение. Отметим, что подобное представление о сложности системы как о некоторой аддитивной величине в некоторых случаях может оказаться не вполне адекватным. В первую очередь это касается случаев, когда оценка влияния одной из характеристик на сложность системы имеет смысл только при определенных значениях других характеристик. Тем не менее, далее принимается, что предлагаемая упрощенная оценка допустима, так как в данном случае не требуется определять точное значение показателя сложности системы, а достаточно лишь оценки порядка (класса) сложности.

Пусть Z – множество классов сложности, такое, что

$$Z = \{z_i \mid i = \overline{1, N^Z}\}.$$

Шкалу сложности зададим как упорядоченное множество значений:

$$A = \{a_j \mid j = \overline{1, N^A}\},$$

причем $a_k > a_m, \forall k, \forall m : k > m$.

Рассмотрим разбиение T^A множества A , $T^A = \{T_k^A \mid k = \overline{1, N^{T^A}}\}$, причем $\bigcup_{k=1}^{N^{T^A}} T_k^A \neq \emptyset$. Тогда можно определить отображение $M : Z \rightarrow T^A$, которое задает соответствие классов сложности системы некоторым непересекающимся диапазонам значений шкалы сложности. Таким образом, справедливо и обратное отображение $M^{-1} : A \rightarrow Z$.

Рассмотрим множество H характеристик исследуемой системы:

$$H = \{h_m \mid m = \overline{1, N^H}\},$$

тогда W_m^H – множество возможных значений характеристики h_m , а $C_m^H : W_m^H \rightarrow A$ – отображение, задающее соответствие значения характеристики некоторому значению на шкале сложности.

Класс сложности системы находится по следующему алгоритму:

1. Определить множество H характеристик.

2. Определить возможные значения характеристик: $W_m^H \mid m = \overline{1, N^H}$.

3. Определить отображения $C_m^H : W_m^H \rightarrow A \mid m = \overline{1, N^H}$.

4. Определить максимальное возможное значение на шкале сложности для установленного набора характеристик:

$$\maxValue = \sum_m^{N^H} \max \{C_m^H(W_{mg}^H) \mid g = \overline{1, N_m^W}\},$$

где N_m^W – мощность множества W_m^H , а $C_m^H(W_{mg}^H)$ – значение шкалы сложности, соответствующее m -ому значению характеристики h_m .

5. Определить отображение M и множество классов сложности Z .

6. Описать выделенные классы сложности и поставить каждому в соответствие некоторое решение поставленной задачи.

7. Определить значения характеристик для конкретной системы.

8. Получить балльные оценки влияния каждой характеристики на сложность системы.

9. Получить суммарную оценку сложности системы.

10. Воспользовавшись отображением M^{-1} , определить класс сложности.

Операции 1 – 3, 5, 6 выполняются на основании предыдущего опыта команды внедрения или с помощью экспертизы, проведение которой можно осуществить, следуя, например, методике, изложенной в [2].

Таким образом, предложенная методика оценки сложности системы является одним из средств поддержки принятия решений при управлении процессом внедрения MDD-подхода, прежде всего, в случае, когда отсутствуют более точные количественные методы поддержки принятия решений или их использование затруднено.

Управление на этапе «MDD-разработка»

Особенностью управления на данном этапе является его итерационность. Управление здесь должно быть нацелено, в первую очередь, на обеспечение качества разрабатываемых компонентов ПС. Только после того, как будет достигнут желаемый уровень качества, имеет смысл переходить к оптимизации производительности и стоимости процесса модельно-ориентированной разработки. От системы поддержки управления на этом этапе требуется организация сбора показателей, которые потребуются на следующем этапе «Анализа результатов MDD-разработки»:

- характеристики ошибок процесса модельно-ориентированной разработки: общее количество, распределение по категориям, критичность и т.п.;

- показатели производительности моделирования;
- отклонения от плана по срокам и ресурсам.

По итогам текущего обследования процесса MDD-разработки может быть составлен «Отчет о текущем состоянии процесса внедрения», который будет являться основой для следующего этапа «Анализа результатов».

Управление на этапе

«Анализ результатов MDD-разработки»

Основная задача управления данного этапа – принятие решения о дальнейшем внедрении подхода. Специалисты группы внедрения совместно с менеджментом процесса разработки должны принять решение о завершении внедрения, необходимом уточнении MDD-процесса или о переходе к следующему этапу внедрения.

Задача подсистемы управления процессом внедрения – обеспечение менеджмента аналитической информацией, необходимой для принятия оптимального решения. В первую очередь, на основании «Отчета о текущем состоянии» оценивается необходимость уточнения MDD-процесса. Если уточнение необходимо, оцени-

вается объем требуемых работ (сроки, затраты ресурсов). Если ошибок в процессе MDD-разработки не выявлено и уточнение не требуется, то принимается решение о продолжении разработки и окончании внедрения или о переходе к следующему этапу. Алгоритм принятия решения представлен на рис. 2.

Управление на этапе

«Уточнение MDD-процесса»

Управление процессом внедрения на данном этапе во многом схоже с управлением на этапе подготовки MDD-процесса. Отличие состоит в том, что на этапе уточнения планирование можно осуществлять уже на основе полученных ранее данных о затратах ресурсов на операции определения метамоделей, набора моделей, правил трансформации и т. д. Вместе с тем используются оценки объема работ, полученные на этапе «Анализа результатов MDD-разработки». Этап уточнения также очень важен для формирования оценки о качестве MDD-процесса: как отмечается в [1], объем исправлений, вносимых в MDD-фреймворк на этапе уточнения, прямо свидетельствует о качестве процесса внедрения.

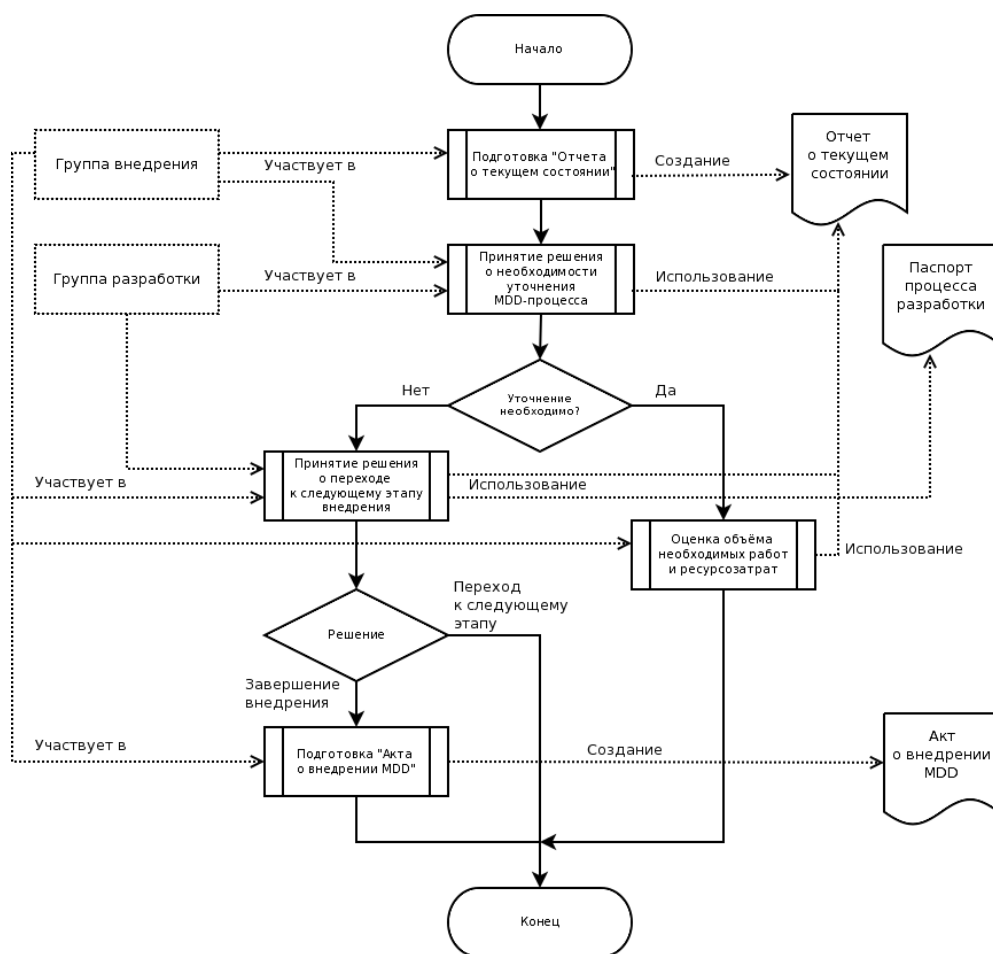


Рис. 2. Алгоритм принятия управленческих решений этапа «Анализ результатов MDD-разработки».

Заключение

Таким образом, предлагается системно упорядоченное представление управления процессом внедрения модельно-ориентированного подхода в существующий процесс разработки программного обеспечения, в том числе планирования внедрения,

управления ресурсами, мониторинга и контроля выполнения операций. Приведенные результаты в совокупности отражают особенности формирования комплекса методического, информационно-аналитического и программного обеспечения, необходимого для успешного внедрения MDD-подхода.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Александров Д.В., Александрова Е.В., Лексин А.Ю., Давыдов Н.Н. Методологические основы управления и информатизации бизнеса: учеб. пособие для вузов / под ред. А.В. Кострова. М.: Финансы и статистика, 2012. 376 с.
2. Костров А.В., Коротева О.С., Якунченкова С.Ю. Оценка уровня развития информационного менеджмента // Прикл. информатика. 2012. № 3 (39). С. 46–54.
3. Седякин В.П., Корнюшко В.Ф., Филоретова О.А. Проблема Л. Флориди и классификация информационных наук // Прикладная информатика. 2012. № 3(39). С. 125–131.
4. Костров А.В., Полянский Е.И. Обоснование обобщенных критериев оценки распределенной информационной системы на основе морфологического анализа // Интеграл. 2012. № 3(65). С. 36.
5. Мухин К.О., Костров А.В. Описание моделей базовых элементов объектно-ориентированной модели производственных процессов для нахождения оптимального управления // Наукоемкие технологии. 2013. Т. 14. № 4. С. 062–067.
6. Тимофеев А.А., Грачев И.В. Управление процессом внедрения модельно-ориентированного подхода // Информационно-измерительные и управляющие системы. 2012. Т. 10. № 7. С. 22–29.
7. Лабутин А.Н., Волкова Г.В. Технологические процессы и производства как объекты управления: учебное пособие. Иваново: ИГХТУ, 2010. 95 с.
8. Мухин К.О., Костров А.В. Метод применения объектно-ориентированных имитационных моделей для управления сложными производственными процессами // Нелинейный мир. 2013. Т. 11. № 5. С. 332–337.
9. Корнюшко В.Ф., Хомутова Е.Г., Гуцин Е.В. Информационное обеспечение создания интегрированной системы менеджмента // Успехи современного естествознания. 2008. №7. С. 90.
10. Храпов И.В., Бурляева Е.В., Корнюшко В.Ф. Методология информационной поддержки систем мониторинга материальных ресурсов на основе технологии хранилищ данных // Интеграл. 2012. № 4. С. 100–101.

THE IMPLEMENTATION OF MODEL-DRIVEN APPROACH TO SOFTWARE DEVELOPMENT

O.A. Zhdanovich¹, A.V. Kostrov², S.V. Razlivinskaya^{3,@}, A.A. Timofeev²

¹The State Scientific-Research Institute of Chemical Reagents and High Purity Chemical Substances (IREA), Moscow, 107076 Russia

²Vladimir State University, Vladimir, 600000 Russia

³M.V. Lomonosov Moscow State University of Fine Chemical Technologies, Moscow, 119571 Russia

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

In article the questions of integrated management by process of implementation of the Model-driven development (MDD) approach to software development practice are considered, the requirements to management system are determined, the algorithms and the basic documents of process management are offered, management subsystem is formed.

Keywords: management, model-driven development (MDD) approach, development, software, implementation process.

ПОЗДРАВЛЯЕМ Леонида Антоновича Серафимова



29 сентября 2014 года исполняется 85 лет СЕРАФИМОВУ ЛЕОНИДУ АНТОНОВИЧУ – крупному российскому ученому, чьи труды в области термодинамики гетерогенных систем и теоретических основ процессов разделения признаны во всем мире.

Серафимов Леонид Антонович – доктор технических наук, профессор, академик Российской и Международной инженерных академий, Заслуженный деятель науки и техники РСФСР, Почетный работник высшего профессионального образования РФ; кавалер ордена Почета, Изобретатель СССР, Ветеран труда, Почетный доктор Ассоциации «Основные процессы и техника промышленных технологий», Почетный профессор МИТХТ им. М.В. Ломоносова.

Серафимов Л.А. – основатель и руководитель научной школы «Теоретические основы и технологические принципы массообменных и совмещенных процессов орга-

нического синтеза». Его идеи, математический склад ума, результаты многолетних исследований, полученные им и его учениками, последовательная гражданская позиция Ученого и Учителя без преувеличения являют пример служения отечественной науке и высшей школе.

Леонид Антонович родился в г. Балаклава Крымской области в семье рыбака с греческими корнями и закройщицы-швеи, впоследствии работавшей в Севастопольском театре им. А.В. Луначарского. Его основательность, артистизм, масштаб личности, несомненно, от родителей и от своей потрясающей работоспособности. Образование, которое сформировало дело всей его жизни, он получил в МИТХТ. Здесь Л.А. Серафимов прошел путь от студента до профессора, заведующего кафедрой, ответственного работника Минвуза РСФСР и продолжает активно трудиться сегодня, передавая свой опыт и знания студентам, аспирантам, молодым ученым и преподавателям.

Им созданы: оригинальный термодинамико-топологический анализ фазовых диаграмм; теория тангенциальной азеотропии; подходы к исследованию и прогнозированию структур диаграмм многокомпонентных многофазных систем; основы общей теории рециркуляционных и совмещенных реакционно-массообменных процессов; принципы разделения сложных моно- и биазеотропных смесей с использованием функциональных комплексов; выявлены структурные закономерности, определяющие энергоэффективность схем ректификации, и подходы к их термодинамической оптимизации. Им предложена научно обоснованная стратегия синтеза ресурсосберегающих схем, реализованная в ряде конкретных технологий органических веществ.

Много внимания Леонид Антонович уделяет фундаментализации и математизации учебного процесса, мировоззренческой составляющей специальных знаний. Он создает и блестяще читает не имеющие аналогов в стране и за рубежом авторские курсы в магистратуре и аспирантуре, системе повышения квалификации и для зарубежных коллег. Среди них «Термодинамико-топологический анализ фазовых диаграмм и процессов разделения», «Принципы химической технологии», «Подсистемы химической технологии», «Топологические инварианты и их роль в химической технологии», «Топология. Исчисление степеней свободы химико-технологических систем», «Специальные режимы ректификации», мастер-классы «Единство учебного и научного процессов в высшей школе. Состояние и проблемы», «Понятие наукоемкости в химической технологии и научных исследованиях».

Л.А. Серафимов – автор около 800 научных работ, имеющих высокий индекс цитируемости. Среди них 6 научных монографий, 33 авторских свидетельства и 10 зарубежных патентов, 580 научных статей, опубликованных в ведущих журналах России и за рубежом, в том числе 35 статей по проблемам высшего образования. Он – лауреат премии Международной академической издательской компании «Наука».

Исследования научной школы Л.А. Серафимова поддерживаны Грантом Президента РФ, проектами Федеральных целевых программ, грантами РФФИ, хоздоговорами. Возглавляемый им научно-педагогический коллектив обеспечивает устойчивый приоритет и научное лидерство России в области создания теоретических основ и технологических принципов массообменных процессов. Л.А. Серафимовым подготовлено 14 докторов наук, 75 кандидатов наук, более 30 магистров. В настоящее время под его руководством выполняются докторская и две кандидатские диссертации.

Леонид Антонович является членом Европейской инженерно-химической рабочей группы по дистилляции, абсорбции и экстракции, членом оргкомитетов ряда престижных международных конференций, заместителем председателя диссертационного совета, членом редколлегий журналов «Теоретические основы химической технологии» и «Вестник МИТХТ».

Коллектив Московского государственного университета тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова, коллеги и друзья сердечно поздравляют Леонида Антоновича с юбилеем и желают крепкого здоровья, благополучия и творческого долголетия!

Журнал выходит один раз в два месяца и публикует обзоры и статьи по актуальным проблемам химической технологии и смежных наук. Журнал основан в 2006 году. Учредителем журнала является Московская государственная академия тонкой химической технологии имени М.В. Ломоносова (МИТХТ), ныне Московский государственный университет тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова.

Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени доктора (кандидата) наук.

• К публикации принимаются материалы на русском и английском языке, содержащие результаты оригинальных исследований, в виде полных статей, кратких сообщений, а также авторские обзоры и прогнозно-аналитические статьи по актуальным вопросам химической науки, в том числе по следующим разделам:

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

• Правила для авторов размещены на сайтах: www.mitht.ru/vestnik; www.finechemtech.com, а также в выпуске № 1 за 2013 г.

• Электронные версии статей выходят с февраля 2006 г.

• Хорошо подготовленные статьи выходят в свет не более чем через 4 месяца после поступления в редакцию.

• Плата за публикации не взимается.

Журнал в розничную продажу не поступает. Он распространяется на территории Российской Федерации и стран СНГ по каталогу агентства «Роспечать», индекс **36924**. Подписка на журнал принимается в любом почтовом отделении.

Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-26363 от 27 ноября 2006 г.

Подписано в печать 25.08.2014
Уч.-изд. листов 13,25

Формат 60×84/8
Тираж 500 экз.

Печать цифровая
Заказ 286

Отпечатано с оригинал-макета в типографии ООО «Генезис».
119571, Москва, пр. Вернадского, 86. Тел.: +7(495)434-83-55. www.copysentr.ru