

Министерство
образования и науки
Российской Федерации

**Вестник
МИТХТ**

2/2014

апрель

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. Фролкина

**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. РАН Н.Т. Кузнецов
акад. РАН А.И. Мирошников
д.х.н., проф. Ю.П. Мирошников
чл.-корр. РАН А.Н. Озерин
проф. Т. Пакканен
(Финляндия)
д.т.н., проф. Л.А. Серафимов
д.э.н., проф. С.М. Сухорукова
д.х.н., проф. В.А. Тверской
проф. А. Трохимчук
(Польша)
акад. РАН А.Ю. Цивадзе
акад. РАН В.И. Швец
к.х.н., доц. В.Д. Юловская

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

Пучков И.А., Баирамашвили Д.И., Швец В.И.

Пэгилирование как метод создания пролонгированных форм биофармацевтических препаратов (на примере пэгилированного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора) 3

Кедик С.А., Шаталов Д.О., Бексаев С.Г., Седищев И.П., Жаворонок Е.С., Суслов В.В., Панов А.В.

Разработка и валидация метода контроля мономерной примеси гидрохлорида гуанидина в фармацевтической субстанции «разветвленный гидрохлорид олигогексаметиленгуанидина» 32

Чабан Н.Г., Степанов А.Е., Рапопорт Л.М., Цариченко Д.Г., Подволоцкий Д.О. Фитохимические основы создания препаратов для литолиза оксалатных конкрементов 37

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ХИМИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

Alexeev B.V. Some mysterious catastrophes of the last hundred years from the point of view of non-local physics 46

Alexeev B.V. To the non-local theory of charge – spin interaction in waves and particles 53

Быков В.И., Старостин И.Е. Модели традиционной химической кинетики и потенциально-потокосые уравнения для закрытой системы 80

Гордиенко А.А., Флид В.Р. Изучение закономерностей жидкофазного разложения H_2O_2 на закрепленных на Сибуните палладиевых катализаторах (Pd(II)/C) 87

Захаров М.К. О лимитирующих стадиях теплообмена на тарелках ректификационных колонн 94

ХИМИЯ И ТЕХНОЛОГИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

Плетнева И.В., Гаврилов Ю.А., Силкина Е.Н., Исиченко И.В. Каталитическая очистка мазута от сероводорода и меркаптанов 99

Шаталов К.В., Сорокова И.И. Межлабораторные сравнительные испытания нефтепродуктов в испытательных лабораториях Минобороны России 104

**Fine
Chemical
Technologies
(Vestnik
MITHT)
2/2014
April**

Published from February 2006,
six times per year

Founder:

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

Editor-in-Chief:

A.K. Frolkova

Deputy Editor-in-Chief:

V.V. Fomichev

Editorial Board:

D.V. Drobot

C.A. Cardona

(Columbia)

V.F. Korniyushko

N.T. Kuznetsov

A.I. Miroshnikov

Yu.P. Miroshnikov

A.N. Ozerin

T. Pakkanen

(Finland)

L.A. Serafimov

S.M. Sukhorukova

V.A. Tverskoy

A. Trochimczuk

(Poland)

A.Yu. Tsvadze

V.I. Shvets

V.D. Yulovskaya

Executive Editor:

O.V. Esipova

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**

Puchkov I.A., Bairamashvili D.I., Shvets V.I. Pegylation, as method of production prolonged forms of biopharmaceutical drugs (pegylated granulocyte colony-stimulating factor as case of study) 3

Kedik S.A., Shatalov D.O., Beksaev S.G., Sedishev I.P., Zhavoronok E.S., Suslov V.V., Panov A.V. Development and validation of a method for control of monomer impurity of guanidine hydrochloride in pharmaceutical substance “branched oligo(hexamethyleneguanidine) hydrochloride” 32

Chaban N.G., Stepanov A.E., Rapoport L.M., Tsarichenko D.G., Podvolotsky D.O. Phytochemical basics of development medications for the litholysis of oxalate stones 37

THEORETICAL BASES OF CHEMICAL TECHNOLOGY

Alexeev B.V. Some mysterious catastrophes of the last hundred years from the point of view of non-local physics 46

Alexeev B.V. To the non-local theory of charge – spin interaction in waves and particles 53

Bykov V.I., Starostin I.E. Models of traditional chemical kinetics and potential streaming equations for a closed system 80

Gordienko A.A., Flid V.R. The investigation of patterns of wet hydrogen peroxide decomposition over anchored on Sibunit palladium catalysts (Pd(II)/C) 87

Zakharov M.K. Rate-limiting steps of heat and mass transfer on the plates of a fractionating column 94

CHEMISTRY AND TECHNOLOGY OF ORGANIC SUBSTANCES

Pletneva I.V., Gavrilov Yu.A., Silkina E.N., Isichenko I.V. Catalytic purification of fuel oil from hydrogen sulphide and mercaptans 99

Shatalov K.V., Sorokovova I.I. Inter-laboratory comparative testing of petroleum products in test laboratories of Russian Defense Ministry 104

ПЭГИЛИРОВАНИЕ КАК МЕТОД СОЗДАНИЯ ПРОЛОНГИРОВАННЫХ ФОРМ БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ (НА ПРИМЕРЕ ПЭГИЛИРОВАННОГО ГРАНУЛОЦИТАРНОГО КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩЕГО ФАКТОРА)

И.А. Пучков^{1, 2, *}, аспирант, Д.И. Баирамашвили³, начальник производства,

В.И. Швец¹, заведующий кафедрой, академик РАН

¹ кафедра Биотехнологии и бионанотехнологии МИТХТ им. М.В. Ломоносова,
Москва, 119571 Россия

² Российская фармацевтическая компания ЗАО «Мастерклон»,
Москва, 119019 Россия

³ Опытное биотехнологическое производство генно-инженерных препаратов
ИБХ РАН, Москва, 117997 Россия.

*Автор для переписки e-mail: poutchkov@mail.ru

В настоящее время пэгилирование биологически активных молекул, в том числе белков, с помощью инертного гидрофильного полимера полиэтиленгликоля (ПЭГ) представляет собой важное направление в создании нового поколения фармацевтических препаратов пролонгированного действия. Конъюгированные молекулы, как правило, имеют улучшенный фармакокинетический профиль, в том числе пониженный почечный клиренс, дополнительную защиту от действия протеолитических ферментов и низкую иммуногенность, что позволяет сохранить активность *in vivo* нативного препарата в человеческом организме в течение более продолжительного времени. Данный обзор дает возможность ознакомиться с современными методиками пэгилирования биофармацевтических молекул, препаратами на основе конъюгатов с ПЭГ и рассматривает, как пример, пэгилирование рекомбинантного человеческого гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (рЧГ-КСФ). Также в обзоре представлены различные виды модифицированных ПЭГ-реагентов для направленного присоединения к биологическим молекулам и обсуждаются их преимущества и недостатки.

Ключевые слова: полиэтиленгликоль (ПЭГ), биофармацевтические препараты, рекомбинантный человеческий гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (рЧГ-КСФ), модификация, цитокины, фармакокинетический профиль.

1. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

Колониестимулирующие факторы (КСФ) – это семейство молекул, стимулирующих производство зрелых клеток крови в организме человека. КСФ впервые были выделены и охарактеризованы в начале 70-х годов XX века, когда было обнаружено, что колонии, содержащие зрелые нейтрофилы и макрофаги, подвергались быстрому росту после иммобилизации кроветворных клеток на гелевой матрице и обработке различными средами. КСФ участвуют в различных стадиях созревания, деления и пролиферации гемопоэтических клеток из плюрипотентных стволовых в различные зрелые клетки, гранулоцитарные макрофаги, эритроциты и тромбоциты [1]. Многие факторы роста проявляют универсальные свойства, стимулируют клеточное деление различных типов клеток, в то время как другие являются довольно узко специфичными.

КСФ относятся к цитокинам, которые представляют собой класс сигнальных белков, участвующих в клеточном взаимодействии, иммунной функции и эмбриогенезе. Цитокины экспрессируются с помощью различных кроветворных и некроветворных типов клеток и могут оказывать аутокринный, паракринный и эндокринный эффекты [2].

1.1. Функции, биологическое значение и механизм секреции гранулоцитарного колониестимулирующего фактора

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) – один из представителей цитокинов – гликопротеин с молекулярной массой 19.6 кДа, состоящий из 174 аминокислотных остатков, – влияет на состояние системы кроветворения, образование функционально активных нейтрофилов и их выделение из костного мозга в кровеносную систему [3], а также обладает сигнальной функцией для поддержания стационарного уровня нейтрофилов *in vivo* [4].

Основное действие Г-КСФ на нормальные гемопоэтические клетки ограничивается клетками линии нейтрофилов. *In vitro* Г-КСФ избирательно стимулирует пролиферацию и дифференцировку нейтрофилов колониобразующих клеток и изменяет некоторые функции зрелых нейтрофилов. Г-КСФ также действует на относительно зрелые клетки-предшественники, которые ответственны за дифференциацию нейтрофилов. Г-КСФ часто проявляет синергетическую кроветворную активность в присутствии других цитокинов *in vitro*, таких как интерлейкин-3, интерлейкин-6 и гранулоцитарный макрофагальный КСФ (ГМ-КСФ). Синергетическую активность Г-КСФ также проявляет в

комбинации с клонированными лигандами (факторами стволовых клеток) на *c*-протоонкоген, который воздействует на раннюю клеточную популяцию [5].

При введении *in vivo* рекомбинантный Г-КСФ увеличивает количество зрелых нейтрофилов в крови крыс, мышей, хомяков, собак, приматов и человека. Лечение животных с помощью Г-КСФ в ходе доклинических исследований выявило ряд его важнейших биологических особенностей, в том числе повышение уровня нейтрофилов, ускоренное их восстановление, перераспределение гематопоза и мобилизацию стволовых клеток периферической крови [5].

С точки зрения специфичности клеток-мишеней, Г-КСФ является привлекательным вектором для доставки биологических веществ к нормальным или аномальным гранулоцитам и их прекурсорам [6].

Как правило, Г-КСФ можно обнаружить в плазме крови при концентрациях более 10 пкг/мл. В различных случаях, как, например, при апластической анемии, нейтропении, всевозможных инфекциях, а также при сложных случаях беременности концентрация Г-КСФ может быть значительно выше – до 100 пкг/мл [7].

На клеточном уровне было показано, что отсутствие Г-КСФ (вследствие удаления его рецептора) увеличивает восприимчивость нейтрофильных предшественников к апоптозу, или запрограммированной смерти клетки [7].

Основной целью Г-КСФ являются промиелоцитные/миелобластные колонии клеток, а ускоренное производство нейтрофилов под влиянием введенного Г-КСФ происходит за счет ускоренной миграции нейтрофилов из костного мозга в кровь [7].

Помимо всего прочего, Г-КСФ пролонгирует время жизни зрелых нейтрофилов и увеличивает их способность к хемотаксису, к генерированию супероксид-аниона в ответ на бактериальные пептиды, к синтезу нейтрофилами щелочной фосфатазы и миелопероксидазы и к высвобождению арахидоновой кислоты. Также Г-КСФ стимулирует усиление продукции интерферона- α (IFN- α), увеличивает фагоцитарную активность нейтрофилов и их способность к антитело-зависимому уничтожению опухолевых клеток [4].

Г-КСФ продуцируется моноцитами-макрофагами, фибробластами и клетками эндотелия. Поскольку эти типы клеток широко распространены в человеческом организме, возможно, что Г-КСФ участвует в пролиферации, активации и усилении функциональных свойств нейтрофилов, которые возникают в ответ на местные инфекции или по другим причинам. Бактериальные эндотоксины, такие как липо-

полисахариды (ЛПС), могут стимулировать продукцию Г-КСФ моноцитами-макрофагами. Кроме того, интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли (ФНО), секретлируемые активированными моноцитами-макрофагами, могут стимулировать фибробласты и клетки эндотелия для продукции Г-КСФ [4].

Активированные Т-лимфоциты секретируют большое количество цитокинов, таких как интерлейкин-3, -4, ГМ-КСФ, IFN- α , которые в свою очередь стимулируют моноциты-макрофаги для продукции Г-КСФ. По-видимому, эта сложная система продукции Г-КСФ определяет уровни локального и циркулирующего Г-КСФ. Однако пока невозможно установить, какие клетки и стимуляторы являются активаторами, а какие – только вспомогательными в процессе синтеза Г-КСФ *in vivo* [4].

Известно, что некоторые линии опухолевых клеток рака человека, такие как сквамозная клеточная карцинома (СНУ-2) и карцинома мочевого пузыря (5637 и Т24), известны как конститутивные производители Г-КСФ. Экспрессия Г-КСФ в этих опухолях возможна благодаря внутренней активации факторов транскрипции, связанных с продукцией цитокинов, которые воздействуют на регион промотора гена Г-КСФ [4].

Что касается механизма действия Г-КСФ, то взаимодействие Г-КСФ с рецептором, как было установлено, следует сразу после активации системы гуанозинтрифосфатсвязывающего белка и аденилатциклазы. Существует взаимозависимое повышение внутриклеточных концентраций аденилатмонофосфата и ионов Ca^{2+} параллельно с активацией протеинкиназы С [4].

Молекула Г-КСФ специфически связывается с рецепторами клетки при константе диссоциации около 100 пкМ. Эта константа гораздо выше, чем концентрация, требующаяся для проявления половины от максимального биологического ответа на молекулу Г-КСФ. Это служит доказательством того, что биологический ответ, вызванный Г-КСФ, может возникать и при низком уровне загрузки рецептора [4].

1.1. Структура Г-КСФ

Человеческий Г-КСФ доступен для клинического использования в двух формах: негликозилированной и гликозилированной. Негликозилированная форма белка, или рекомбинантный Г-КСФ (рч-Г-КСФ), полученный экспрессией из клеток *E. coli*, известен как **филграстим** и состоит из 175 аминокислотных остатков (АКО). Эта форма белка имеет дополнительный *N*-концевой остаток метионина, стабилизирующий третичную структуру белка в бактериальной экспрессирующей системе. Благодаря своему бактериальному происхождению, рчГ-

КСФ не имеет *O*-связанного углеводного остатка на треонине-133 нативного белка, но сохраняет все пять остатков цистеина, типичных для протеина человека [8].

Нативный Г-КСФ – это гликопротеин, содержащий 204 АКО, включая сигнальную последовательность из 30 АКО, которая удаляется из секретируемой формы. Природная форма не содержит сайтов *N*-гликозилирования и имеет один сайт *O*-гликозилирования по Thr¹³³, который защищает белки от агрегирования, но не влияет решающим образом на биологическую активность [7]. Молекулярный механизм стабилизирующего эффекта гликозилирования, по-видимому, состоит в том, что углеводный остаток уменьшает подвижность молекулы Г-КСФ в районе сайта гликозилирования [9].

Молекула Г-КСФ содержит свободную сульфгидрильную группу в положении Cys¹⁷ и две внутримолекулярные дисульфидные связи в положениях Cys³⁶–Cys⁴² и Cys⁶⁴–Cys⁷⁴ [7]. С помощью сайт-специфического мутагенеза было установлено, что в молекуле Г-КСФ свободный Cys не отвечает за активность белка, в то время как модификация цистеинов, формирующих дисульфидные связи, приводит к снижению биологической активности и нарушению вторичной и третичной структур молекулы [5].

Расчет вторичной структуры Г-КСФ показал, что молекула белка содержит 66% α -спиралей и 17% β -складок [10].

Третичная структура Г-КСФ, как и других членов семейства цитокинов, была установлена с высоким разрешением рентгеновской кристаллографией и ЯМР-спектроскопией. Молекула Г-КСФ представляет собой узел из четырех антипараллельных α -спиралей с общим размером 45×26×26 Å и имеет короткую спираль между первой и второй из этих структур. Четыре спирали называют соответственно А-, В-, С- и D-спиралями, а их соединительные петли – АВ-, ВС- и CD-петлями. АВ- и CD-петли – длинные вертикальные структуры, и только ВС-петля является наиболее типичной короткой U-образной петлей [11].

Структура узла рГ-КСФ неизменна за счет углов пересечения спирали, размер которых варьируется между -167° и -159°. Средний угол пересечения -162.5° очень близок к теоретически прогнозируемому (-161°) для идеального левозакрученного антипараллельного четырехспирального узла. Спираль А, В и С прямые, тогда как спираль D сгибается по направлению к самой короткой спирали В. Изменение в аксиальном направлении между концами спирали D составляет 35° с наибольшими изгибами в районе Gly¹⁴⁹ и Ser¹⁵⁹. Прямой участок спирали D (АКО 159–173) позволяет наиболее полно взаимодействовать со спиралями А, В и

С, а также часто используется для определения углов пересечения внутри молекулы [11]. Короткая спиральная секция Е находится внутри петли АВ (рис. 1).

Белковая цепь делает крутой поворот от спирали А, и 5 АКО переходят в 4 остатка спирали 3₁₀. В Leu⁴⁷ есть сдвиг в направлении полипептидной цепи, и спираль 3₁₀ ведет непосредственно к 6-му остатку α -спирали. Угол 45° между этими короткими спиральями оборачивает их вокруг *N*-конца цепи спирали D. Они экспонированы наружу и выступают из основного каркаса белковой структуры. Остатки этого региона перекрываются с эпитопами, распознаваемыми нейтрализующими моноклональными антителами [11].

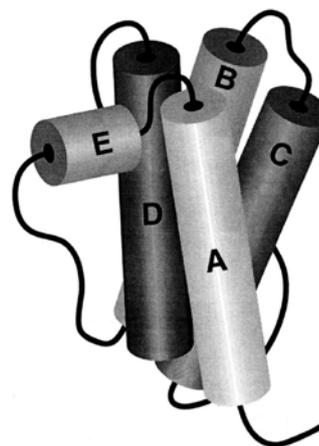


Рис. 1. Трехмерная структура Г-КСФ (α -спирали изображены в виде цилиндров).

Как уже упоминалось, присутствие двух дисульфидных связей в рГ-КСФ, Cys³⁶–Cys⁴² и Cys⁶⁴–Cys⁷⁴, необходимо для биологической активности белка. Они расположены на противоположных концах длинной петли АВ, где образуют короткие петли у *C*-конца спирали А и *N*-конца спирали В. Измерение кругового дихроизма молекулы Г-КСФ позволило установить, что в отсутствие Cys⁶⁴–Cys⁷⁴ формируется лишь около половины нативной структуры α -спирали [11].

Существует два типа структур молекулы Г-КСФ (А и В), имеющих приблизительно одинаковые молекулярные веса порядка 20 кДа и которые состоят соответственно из 177 (А-тип) и 174 АКО (В-тип). Эти два вида структур идентичны, за исключением последовательности из трех АКО (Val-Ser-Glu), имеющейся в районе 35-й аминокислоты от *N*-конца в молекуле А-типа. Молекулы Г-КСФ обоих типов в обилии содержат гидрофобные аминокислотные остатки и имеют две дисульфидные связи [4].

Углеводный остаток на Thr¹³³ составляет около 4% от общего молекулярного веса гликопротеина и представляет собой (2,6)галактозо- β (1,3)-*N*-ацетилгалактозамин сиаловой кислоты [4].

1.3. Применение филграстима в медицине

Очистка и молекулярное клонирование рч-Г-КСФ (филграстима) были осуществлены в период между 1984 и 1986 гг., а разработка технологии получения филграстима для клинических нужд началась в 1986 году. Его клиническое применение у онкологических больных, прошедших курс химиотерапии, было разрешено в Соединенных Штатах в феврале 1991 года. Спустя 5 лет с момента лицензирования филграстима как лекарственного средства, 1,2 миллиона пациентов прошли курс лечения с его помощью [12].

Первоначально филграстим использовался в качестве вспомогательного средства в клинических испытаниях после курса химиотерапии для предотвращения нейтропении или ее осложнений (лихорадка, инфекции, язвы ротовой полости) [13]. Исследования выявили, что рч-Г-КСФ ускоряет восстановление нейтрофилов и уменьшает продолжительность нейтропении после химиотерапии цитостатическими препаратами и радиационной терапии опухолей [14]. Его использование привело к снижению частоты возникновения инфекций и к сокращению продолжительности госпитализации онкологических больных [13]. Помимо нейтропении, вызванной химиотерапией, филграстим был одобрен более чем в 70 странах для лечения миелосупрессии после трансплантации костного мозга, тяжелой хронической нейтропении, пневмонии, острого лейкоза, апластической анемии, миелодиспластического синдрома и для мобилизации в периферическую кровь клеток-предшественников при трансплантации. В последнее время описаны случаи использования филграстима при тяжелых повреждениях спинного мозга и при реваскуляризации сосудов при ишемической болезни сердца [12].

Клиническое применение Г-КСФ было преимущественно оправдано при лечении различных форм нейтропении: врожденной, циклической или идиопатической [13]. Например, при тяжелой врожденной нейтропении – заболевании, характеризующемся задержкой созревания миелоидных клеток в костном мозге и приводящем к резкому снижению уровня периферических нейтрофилов и восприимчивости к оппортунистическим бактериальным инфекциям, которые могут быть фатальными. Еще одним важным и первоначально неожиданным преимуществом Г-КСФ явилась его способность индуцировать выход гематопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников из костного мозга в периферическую кровь. Это дало возможность использовать рчГ-КСФ для активации и изоляции периферических гемопоэтических стволовых клеток для их трансплантации и лейкофереза [12, 13]. Механизм,

посредством которого Г-КСФ мобилизует эти клетки в периферию, до конца не изучен, но, как полагают, не является прямым, поскольку непосредственно Г-КСФ не воздействует на стволовые клетки и клетки-предшественники. Этот механизм опосредован его рецепторами, в том числе с помощью секреции матриксных металлопротеиназ, активации рецепторов хемокинов и модуляции различных адгезивных молекул [13, 15].

2. Полиэтиленгликоли

2.1. Преимущества, направления и перспективы использования пэгиллирования в области создания новых классов биофармацевтических препаратов

В настоящее время полиэтиленгликоль (ПЭГ) является одним из наиболее популярных биосовместимых полимеров, поскольку обладает множеством полезных свойств. Среди них – широкий диапазон растворимости в органических и водных средах, отсутствие токсичности и иммуногенности и относительная устойчивость *in vivo* [16] в сочетании с высокой полидисперсностью и коммерческой доступностью ПЭГ на рынке [17]. ПЭГ имеет самый низкий уровень белковой и клеточной адсорбции на своей поверхности по сравнению с другими известными полимерами. Это свойство объясняется минимальной энергией на поверхности раздела фаз его молекул в водном растворе [18].

Другой важной причиной возросшей популярности ПЭГ является его относительная структурная простота. Молекула полимера имеет химически инертную основу (каркас) и только две (или в случае моно-ПЭГ – одну) модифицированные концевые группировки [16].

Многие нежелательные эффекты, вызванные различными биологическими механизмами узнавания *in vivo*, могут быть сведены к минимуму путем ковалентной модификации биологически активных молекул с ПЭГ. Так, например, иммуногенность и антигенность белков может быть значительно снижена. Время циркуляции в крови липосом, наночастиц и белков может быть увеличено, а их усвоение ретикулоэндотелиальной системой (РЭС), печенью и селезенкой понижено. Также может быть уменьшена тромбогенность, адгезия клеток и белков на поверхности молекул [16]. Благодаря ковалентному присоединению ПЭГ к белкам вокруг молекулы конъюгата образуется водное облако, которое способно затормозить или предотвратить действие протеолитических ферментов, антител и фагоцитов, а также увеличить гидродинамический объем молекулы, что позволяет снизить почечный клиренс [17]. Таким образом, может быть уменьшена частота

введения препарата и соответственно количество лекарственного средства, что улучшает качество жизни пациента и уменьшает клинические расходы [19].

Выведение ПЭГ-конъюгатов и пэгиллированных носителей почками снижается при использовании препаратов с более высокой молекулярной массой, что обусловлено эффектом повышенной проницаемости и удержания молекул в организме (пассивный таргетинг). Это явление в основном наблюдается в раковых или воспаленных тканях, которые отличаются гиперваскуляризацией и обладают особо проницаемой сосудистой сетью и представляют собой спонтанно расположенные, слабо связанные эндотелиальные клетки, позволяющие наноскопическим частицам проникать в опухолевые ткани и оставаться внутри в результате отсутствия или ослабления лимфодренажа [19].

Однако следует иметь в виду, что выведение полимера не напрямую зависит от его молекулярной массы, но, скорее, от его гидродинамического объема, на который влияет архитектура полимера. Например, звездообразные полимеры и дендримеры имеют меньшие объемы по сравнению с линейными полимерами с аналогичными молекулярными массами [19].

Также пэгиллирование придает препаратам большую физическую и термическую стабильность и предотвращает или снижает агрегацию их молекул в организме или во время хранения, что является результатом стерической изоляции и/или маскирования зарядов, обеспеченного образованием «конформационного облака» [19].

Эти полезные свойства, передающиеся биомолекулам с помощью присоединения ПЭГ, имеют огромное значение для любой системы, требующей контакта с кровью [16].

В связи с уникальным сочетанием физических, химических и биологических свойств ПЭГ и его производные стали одними из наиболее востребованных модификаторов биологически значимых молекул. Производные ПЭГ также широко используются в качестве растворимых матриц для жидкофазного пептидного синтеза, как лиганды для водорастворимых комплексов переходных металлов и как водорастворимые агенты для слияния клеток [18]. В настоящее время диапазон применения ПЭГ-конъюгатов продолжает расширяться. Некоторые из ПЭГ-модифицированных молекул, например, белки и липосомы, уже являются коммерчески успешными зарегистрированными фармацевтическими препаратами [16].

Обширный опыт работы с ПЭГ-модифицированными белками показывает, что такие системы требуют особенно тщательной степени разработки. Спектр сложных ПЭГ-реагентов, предназначенных для сайт-селективной модификации биологических макромолекул, безус-

ловно, будет расширяться для создания пролонгированных форм препаратов направленного действия. Опыт работы с модифицированными ПЭГ в последние десятилетия показал, что введение соответствующих реакционноспособных групп в молекулу полимера может быть успешно описано довольно простыми схемами присоединения [16].

За последние 30 лет было создано несколько различных классов ПЭГ, которые позволяют сконструировать конъюгат с заранее заданными терапевтическими свойствами. Кроме того, за это время были разработаны и оптимизированы различные методики для очистки и анализа конъюгатов, которые необходимы при разработке подобных фармацевтических препаратов. Вследствие растущего интереса к пэгиллированным формам на фармацевтическом рынке стали доступны многие активированные полимеры, таким образом делая возможным проведение пэгиллирования в тех лабораториях, которые не снабжены химическими и технологическими средствами, необходимыми для активации ПЭГ [20].

С момента утверждения на фармацевтическом рынке первого пэгиллированного препарата Управлением по контролю продуктов и лекарств (FDA) в США в 1990 году, а именно пэгиллированной формы аденозиндезаминазы «Адаген» для лечения тяжелого комбинированного иммунодефицита, пэгиллирование стало широко использоваться в качестве метода модификации на стадии пост-производства для улучшения биомедицинской эффективности и физико-химических свойств терапевтических белков [21]. С тех пор девять различных пэгиллированных препаратов получили одобрение FDA: восемь пэгиллированных белков и один аптамер пэгиллированного фактора роста сосудистого эндотелия (ФРСЭ) «Пэгаптаниб» для лечения глазных сосудистых заболеваний. Стоит отметить, что четыре из этих восьми утвержденных пэгиллированных биопрепаратов являются фармацевтическими «блокбастерами» – теми препаратами, которые генерируют доход более \$ 1 млрд. в год: «Пэгинтрон» (пэгиллированная форма интерферона- $\alpha 2b$); «Пегасис» (пэгиллированная форма интерферона- $\alpha 2a$), «Ньюласта» (пэгиллированная форма рч-Г-КСФ) и «Мирцера» (пэгиллированный эпойетин- β), утвержденный FDA в 2007 году для лечения анемии, связанной с хронической почечной недостаточностью у взрослых [22].

В качестве альтернативы моноклональным антителам уже зарегистрирован пэгиллированный фрагмент антитела, который относится к семейству ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО). Препарат «Кимзия» (пэгиллированный анти-ФНО- α -Fab') был утвержден в апреле 2008 года для лечения заболевания Крона и в

мае 2009 года – для лечения ревматоидного артрита. Другой пэгилированный фрагмент антитела был создан из ди-Fab'-анти-агрегантного производного фактора роста (CDP860) для применения на последних этапах клинических испытаний [22].

В дополнение к этим уже утвержденным пэгилированным биофармацевтическим препаратам в ближайшем будущем к выпуску готовятся многие другие новые пролонгированные формы, находящиеся сейчас на разных стадиях клинических испытаний. Некоторые фармацевтические компании активно разрабатывают пэгилированные формы IFN- β : пэгилированный по N-концу человеческий IFN- β , разработанный компанией «Biogen Idec» (BIB017), в настоящее время находится на III фазе клинических испытаний, и ПЭГ-IFN- β , разработанный «Toray» (TRK-560), – на первой фазе клинических испытаний [23]. Кроме того, новая версия пэгилированного Г-КСФ с улучшенным фармакокинетическим профилем «Маху-G34», разработанная компанией «Маху-gen Inc.», успешно прошла вторую стадию клинических испытаний [24].

Есть также несколько докладов о применении пэгилированных белков, которые находятся на различных этапах разработки. Фармацевтической компанией «Novo Nordisk» проведены испытания производных гликопэгилированных факторов свертываемости крови, из которых аналог VII фактора N7-GP уже прошел II фазу клинических испытаний [25], как и аналог фактора VIII N8-GP, прошедший испытания на пациентах из 7 стран, страдающих тяжелой формой гемофилии типа A [26]. Также ведется разработка фармакокинетической модели для базовых и хирургических испытаний III фазы гликопэгилированной формы рекомбинантного фактора IX нонакога бета N9-GP по данным однократного введения препарата пациентам, страдающим гемофилией типа B, и прошедшим I фазу клинических исследований [27]. Компанией «BioMarin Pharmaceutical Inc.» проводится II фаза клинических испытаний пэгилированной формы фенилаланинаммонийлиазы в качестве потенциального препарата для инъекций больным фенилкетонурией [28]. Также компанией «Halozyme Therapeutics» успешно проводятся испытания препарата пэгилированной человеческой рекомбинантной гиалуронидазы PEGPH20, расщепляющей гиалуроновую кислоту, входящую в состав внеклеточного матрикса, и способной провоцировать несколько клеточных линий человеческой панкреатической карциномы. PEGPH20 способствует опухолеспецифическому увеличению макромолекулярной проницаемости и индуцирует

порозность и межэндотелиальные и соединительные пробелы в эндотелии опухоли. Комбинированная терапия PEGPH20 и гемцитабином ингибирует рост опухоли и продлевает выживание популяции трансгенных мышей [29].

Каркасные белки представляют собой новое поколение универсальных связывающих рецепторов для конструирования биофармацевтических лекарственных препаратов. Сконструированные каркасные белки образованы небольшими растворимыми мономерными белками, такими как липокалины («Антикалин»), фибронектин III («Аднектин»), белок A («Аффибоди»), тиоредоксин и BPTI/LACID1/ITI-D2 (домен Куница) [22], и представляют собой домены антител, в частности, их наименьшие функциональные единицы, способные к специфическому связыванию. Липокалины – функционально разнообразные белки, содержащие 160–180 АКО, с довольно слабой гомологией аминокислотной последовательности. Эти протеины со сконструированными лиганд-связывающими сайтами представляют собой привлекательную альтернативу рекомбинантным фрагментам антител. Они сочетают в себе преимущества молекул значительно меньших размеров с одной полипептидной цепью и обладают терапевтическим потенциалом внутриклеточных мишеней с высокой структурной пластичностью вследствие изменения аминокислотной последовательности [30, 31]. Чтобы продлить время циркуляции в организме, их также часто подвергают пэгилированию. Несколько препаратов на основе каркасных белков в данный момент проходят стадию доклинических и клинических испытаний, в том числе: пэгилированный АднектинTM СТ-322, связывающий рецептор-2 сосудистого эндотелиального фактора роста, применяющийся в терапии саркомы Юинга (компания «Adnexus, A Bristol-Myers Squibb R&D Company») [32], и пэгилированный домен антитела, связывающий фактор некроза опухоли- α , разработанный совместно компаниями «PolyTherics Ltd.» и «Fujifilm Diosynth Biotechnologies» [33].

Один из новейших подходов для создания небольших антигенсвязывающих фрагментов с высокой избирательностью сфокусирован на использовании однодоменных V_HH-фрагментов антител, названных нанотелами и обнаруженных только у семейства верблюдовых. Свойства рекомбинантных однодоменных нанотел позволяют беспрепятственно проводить синтез, выработку и молекулярно-биологические манипуляции, такие как модификация аминокислотной последовательности, создание «фьюжн»-молекул с другими белками и даже перенос антигенной специфичности от одного нанотела к

другому [34]. Нанотела обладают высокой стабильностью при комнатной или повышенной температурах и имеют слабую способность к агрегированию по сравнению с любыми одноцепочечными переменными фрагментами (scFv), полученными из обычных антител, могут быть легко получены в бактериях, в дрожжах и мицелиальных грибах и имеют низкую иммуногенность (данные для мышей) [35]. Кроме того, из-за их небольших размеров (15 кДа) нанотела могут атаковать гликозилированные и скрытые антигены, недоступные для крупных молекул антител, а характерные вытянутые формы участка их антигенсвязывающего сайта позволяют взаимодействовать с эпитопами, которые не являются узнаваемыми для обычных антител. На настоящий момент уже описано применение нанотел *in vivo* для терапевтических целей, в том числе для воздействия на паразитов и на раковые клетки [34]. Поэтому стало очевидным, что пэгилирование нанотел сможет подавить клиренс макрофагов и увеличить время циркуляции введенных векторов, что жизненно важно для экстравазации нанополимеров в опухоли для обеспечения эффективной системной доставки трансгенов. Не так давно был синтезирован конъюгат анти-DF3/Муцин1-нанотела со сложным ПЭГ-полиэтилениминовым комплексом (полиплекс) для доставки летальных трансгенов к сверхпродуктивным раковым клеткам Муцин1 [36] и конъюгаты трех различных факторов некроза опухоли- α с ПЭГ 40 кДа для лечения аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит [37].

Конъюгация ПЭГ с белками приводит к

образованию новых макромолекул с измененными физико-химическими характеристиками. Эти модификации, как правило, отражаются на способности связывания рецептора, на *in vivo* и *in vitro* биологической активности, скорости сорбции и биодоступности, биораспределении, фармакокинетическом и фармакодинамическом профилях, а также на снижении иммуногенности и токсичности.

Пэгилирование защищает пептиды и белки от протеолитического расщепления, однако высокомолекулярные и разветвленные виды ПЭГ способны оказывать негативное воздействие на биологическую активность конъюгатов из-за стерических помех [38–40]. В условиях *in vivo* этот эффект компенсируется значительно увеличенным клиренсом, который обычно составляет основное преимущество пэгилированных белков перед нативными [41–43]. Как правило, чем длиннее цепь ПЭГ [44–46] и выше его молекулярный вес [47–49], тем больше время полувыведения ПЭГ-конъюгата (рис. 2) [22]. В дополнение к длине ПЭГ, на фармакокинетические и фармакодинамические показатели, скорость сорбции, объем распределения препарата в организме и на период полувыведения сильно влияет его геометрия [50–52]. Было установлено, что конъюгаты белков с разветвленными видами ПЭГ имеют более длительную циркуляцию *in vivo*, чем их линейные аналоги, при одинаковой молекулярной массе за счет более эффективного экранирования поверхности белка, но также обладают и большим гидродинамическим объемом [53–56], хотя в последнее время появились результаты, оспаривающие эту гипотезу [57].

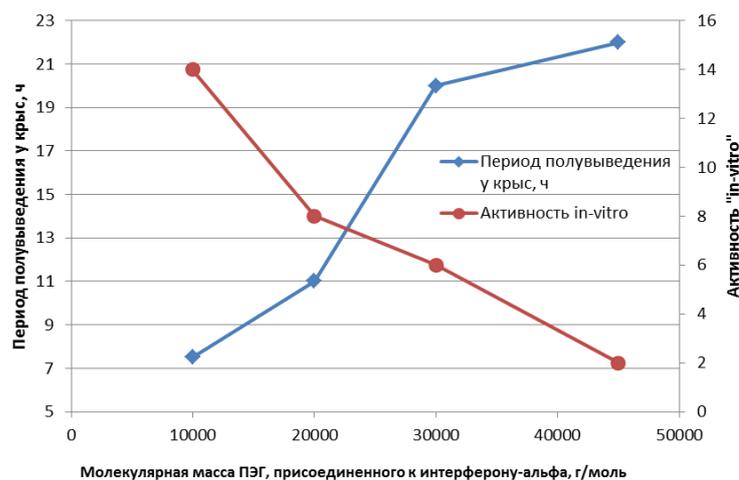


Рис. 2. Влияние молекулярной массы пэгилированных по N-концевой аминокислоте конструкторов интерферона- α -2b с линейными (10, 20 и 30 кДа) и разветвленным (45 кДа) ПЭГ на их активность *in vitro*, определенную с помощью RGA (ангиогенный анализ гена-репортера), и на период полувыведения у крыс после введения данных препаратов.

Проблемы, которые встают при разработке пэгилированных белков, также как и других

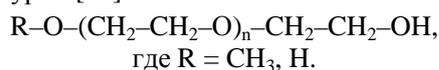
пэгилированных молекул, часто связаны с контролем сайта конъюгации ПЭГ и количест-

вом продуктов с различной степенью пэгирования. Терапевтические препараты должны быть полностью гомогенны, с четко установленной активностью и минимизированными побочными эффектами. Изменение соотношения продуктов реакции пэгирования, как и их конформации, приводит к изменению биологической активности и фармакокинетического профиля [58–60]. Активность, стабильность, фармакокинетика, а также биораспределение и иммуногенность биоконъюгатов могут зависеть от нескольких параметров, таких как размер и форма полимера, положение сайта конъюгации, число присоединенных молекул ПЭГ, природа химической связи и количество задействованных аминокислот [61–65].

Доступные в настоящее время ПЭГ-реагенты позволяют проводить селективное присоединение к наиболее распространенным функциональным группам, присутствующим в белках, а именно: к первичным аминам, карбоксильным группам, тиоловым или углеводным остаткам [66, 67]. Тем не менее, проведение селективных модификаций по определенным аминокислотным остаткам в белковой последовательности (например, для сохранения первоначальной биологической активности) является довольно сложной процедурой, и на данный момент невозможно вывести какую-то единственную унифицированную стратегию для присоединения ПЭГ ко всем белкам или пептидам [22].

2.2. Свойства ПЭГ как модифицирующего агента

Уникальные химические и медико-биологические особенности полиэтиленгликоля в течение длительного времени успешно используются для различных практических целей, в том числе для присоединения к биологическим молекулам без изменения их биомедицинских свойств. ПЭГ может быть легко модифицирован и присоединен к другим молекулам с незначительным воздействием на их химические свойства, но с заметным изменением их растворимости, размера и стабильности. Этот полимер, на первый взгляд, является очень простой молекулой, а, по сути, представляет собой линейный нейтральный полиэфир с общей структурой [68]:



Одной из наиболее ярких особенностей ПЭГ является растворимость: до 50% в большинстве растворителей, применяемых в органической химии, а также в воде. ПЭГ имеет низкую собственную токсичность. К тому же не каждый неионный гидрофильный полимер может обеспечить безопасное, не вызывающее побочных

реакций воздействие. ПЭГи с молекулярной массой от 20 до 50 кДа в основном используются для конъюгации с низкомолекулярными препаратами, такими как олигонуклеотиды и малые интерферирующие РНК. В результате образуются конъюгаты, имеющие повышенный почечный клиренс из-за увеличенной молекулярной массы полученной молекулы, не способной преодолеть порог почечного выведения. ПЭГи с более низкими молекулярными массами 1–5 кДа часто используются для конъюгации с высокомолекулярными препаратами, такими как антитела или наночастицы [19].

С теоретической точки зрения, этот биоразлагаемый полимер является наиболее удобным в применении, поскольку проблема его полного выведения преодолима. В то же время должны быть приняты во внимание и другие аспекты, такие как токсичность продуктов разложения и ограниченный период хранения препарата.

Что касается химической модификации ПЭГ, то на концах его молекула имеет первичную, легко модифицируемую гидроксильную группу, в то время как полиэфирная основа химически инертна.

В случае, когда требуется присоединить только одну молекулу вещества к молекуле ПЭГ или прикрепить сложные цепи ПЭГ к субстрату, во избежание возможного кросс-линкинга белка часто используется монометиловый эфир ПЭГ (мПЭГ). Ковалентная связь между ПЭГ и молекулой белка образуется с участием ОН-групп полимера. Кроме того, новые функциональные молекулы ПЭГ могут быть получены или путем прямого преобразования гидроксильных фрагментов в требуемую функциональную группу, либо взаимодействием полимера с бифункциональной молекулой, где одна функциональная группа используется для присоединения к полимеру, а другая остается доступной для конъюгации с интересующей молекулой [68].

Считается, что конъюгация молекул ПЭГ, присоединенных в непосредственной близости от активного центра, может привести к стерическим затруднениям или незначительным конформационным изменениям в функциональной части белка. С помощью иммобилизации маскирующих (экранирующих) агентов на твердые носители, пространство вокруг активного центра становится защищенным от химического воздействия во время проведения пэгирования. После снятия защиты субстрат беспрепятственно достигает активного центра пэгированного белка [69].

При использовании ПЭГ в качестве модифицирующего агента для присоединения к пептиду или белку он должен быть активирован с

помощью функциональных групп, которые являются реакционноспособными по отношению к некоторым группировкам белка [68].

Несмотря на успех клинических испытаний многих ПЭГ-конъюгатов, присоединение ПЭГ-реагента к биомолекуле, также как и придание конъюгату требуемой структуры и его дальнейшая очистка, остаются довольно проблематичными [70]. В частности, в результате реакции конъюгации может образовываться примесь побочных продуктов, если в молекуле белка имеется еще одна функциональная группа, которая является активной по отношению к ПЭГ-реагенту. Например, при взаимодействии с обычными белками даже монофункциональных ПЭГ реакция конъюгации часто приводит к образованию смеси моно-, ди- и полипэгиллированных форм. В связи с вышеизложенными соображениями, ограниченный выбор ПЭГ-реагентов, способных обеспечить сайт-направленное пэгиллирование, является основной преградой для разработки биофармацевтических молекул-конъюгатов. Довольно часто приходится встраивать конкретный специфичный сайт в биомолекулу для дальнейшего сайт-направленного присоединения [71]. Таким образом, выбор специфичного реагента становится важной задачей при создании методики направленного пэгиллирования [68].

Поскольку фолдинг белковых цепей регулируется термодинамическими факторами, доступность и реакционная способность боковых цепей может быть изменена путем варьирования условий протекания реакции. Например, лизин является более реакционноспособным в непротонированной форме, т.е. при $\text{pH} > \text{pK}_a$. Следовательно, при более высоких значениях pH реакция протекает быстрее [72], но ОН-группы становятся более конкурентоспособными, а при низких значениях pH реакция протекает медленнее с более высокой селективностью. Кроме того, «спрятанные» аминокислоты могут быть выведены на поверхность благодаря частичной денатурации белка. Таким образом, поскольку биологические функции белков определяются их структурой и формой, то следует учитывать все структурные особенности этих молекул для предотвращения неблагоприятных изменений конформации в результате проведения модификации [69].

Процесс присоединения ПЭГ к белкам обычно происходит с вовлечением остатка лизина, поскольку его ϵ -аминогруппы, всегда присутствующие в белках, довольно реакционноспособны и гидрофильны [73–75]. Также существует множество работ, посвященных сайт-направленному пэгиллированию других аминокислотных остатков в белках [42, 66, 76]. Тиоловые модификации с помощью таких реагентов как малеимид [77, 78], пиридил-

дисульфид [79, 80], винилсульфон [81] представляют особый интерес, но поскольку цистеин редко присутствует в белках, то их применение ограничено [82, 83]. В качестве активных сайтов конъюгации также могут выступать гуанидиновые группы аргинина, карбоксильные и карбоксаимидные группы глутаминовой кислоты и глутамина [84–86], а также углеводные остатки – в случае гликопротеинов [87]. Иногда случайное присоединение также может происходить по тирозину [88] или гистидину [72, 89]. Любой нежелательный продукт присоединения по тирозину может быть расщеплен обработкой гидроксил-амином [90]. Присоединение по карбоксильным группам белка описано только для нескольких конкретных случаев, как в случае косвенного присоединения ПЭГ-гидразида при низких значениях pH [91, 92], поскольку при реакции с аминокислотными ПЭГ одновременно происходит кросс-линкинг белка по этим же аминокислотным группам [93–95].

Необходимым требованием для всех этих методов является создание условий для сохранения активности биомолекулы: определенное значение pH , температуры и концентрации белка и соли [68, 96] с целью предотвращения неспецифичного присоединения ПЭГ.

Известно, что образование прочной связи между биологической молекулой и молекулой ПЭГ является причиной существенной потери биологической активности белка или полипептида [54, 58]. Однако даже если в результате реакции остается около 5% от первоначальной биологической активности, то этого, как правило, вполне достаточно для функционирования *in vivo* пэгиллированной формы со стабильной связью [68].

2.3. Виды ПЭГ-реагентов

2.3.1. Обзор современных ПЭГ-реагентов

Коммерчески доступные ПЭГ-реагенты имеют различные длину, геометрию молекул и химические свойства, что позволяет им взаимодействовать с особыми функциональными группами белков для создания ковалентной связи. Существует несколько коммерческих поставщиков, например, «NOF Corporation» (Япония), «SunBio» (Южная Корея), «Chirotech Technology Ltd.» (Великобритания), «JenKem» (Китай), «Creative PEG Works» (США) [22].

Полимерные ПЭГ, как правило, не подвержены биодegradации, но, по некоторым данным, подтвержден процесс их окислительного расщепления с помощью различных ферментов, таких как алкоголь- и альдегиддегидрогеназа [97] или цитохром-Р450-зависимая оксидаза. Цепи ПЭГ с молекулярной массой менее 400 Да деградируют *in vivo* под воздействием алкогольдегидрогеназы до довольно токсич-

ных метаболитов [98]. Более длинные цепи, которые используются для пэгирования белков, не подвергаются метаболизму, и механизм выведения их конъюгатов зависит от молекулярной массы [22, 99].

Молекулы ПЭГ и конъюгатов белков с ПЭГ, имеющими молекулярную массу ниже 20 кДа, выводятся через почки, в то время как белковые конъюгаты с большими молекулярными весами удаляются из организма другими способами: через печень, с помощью иммунной системы и протеолитическим расщеплением белковой части конъюгата [100]. Эти пути представляют собой природные механизмы выведения крупных белковых молекул с молекулярной массой более 70 кДа [22].

Различные виды ПЭГ, как модифицированные, так и нет, имеющие широкий спектр полидисперсности, использовались в недавнем прошлом, в то время как в настоящее время общепринятым стандартом для ПЭГ-реагентов с молекулярной массой до 30 кДа является степень полидисперсности около 1.05. Для высокомолекулярных форм приемлемо значение полидисперсности, равное 1.1, однако общая тенденция направлена на разработку ПЭГ с узким диапазоном распределения. Большой разброс молекулярных масс в составе полимера является одним из факторов, усложняющих анализ конъюгатов ПЭГ с белками. В сегодняшней практике часто используются линейные и разветвленные виды ПЭГ с молекулярной массой до 40 кДа, применение которых приводит к ожидаемому улучшению фармакокинетических свойств белков [54, 56, 100]. Тем не менее, новые формы ПЭГ, например, раздвоенные, «многорукие» [101] и гребнеобразные [102], имеют перспективу дальнейшего использования при создании новых пролонгированных форм препаратов. Гребнеобразные ПЭГ содержат многочисленные короткие цепи ПЭГ, прикрепленные к остову полимера с помощью металл-опосредованной свободно-радикальной полимеризации [103], что добавляет дополнительные преимущества к плотно-упакованной структуре полимера [22].

Перспективным подходом к направленному пэгированию является присоединение ПЭГ с дальнейшим удалением группы, связывающей его с белком [63, 104, 105]. Этот метод позволяет преодолевать инактивацию белка во время реакции пэгирования и создавать препарат со сравнительно высокой биологической активностью, повышенной растворимостью и биодоступностью, а с помощью селекции сшивающего агента делает возможным контроль фармакокинетики [22].

Высвобождаемые ПЭГ-линкеры (или сшивающие агенты), как правило, предназначены

для контролируемого высвобождения препаратов, содержащих аминокислоты [106]. Этот способ наиболее подходит для пептидов [107], небольших молекул и олигонуклеотидов. Для большей эффективности неактивная форма препарата («пропрепарат»), полученная с помощью «высвобождаемого» пэгирования, должна быть химически или ферментативно преобразована в свою активную форму после введения в организм пациента. С этой целью Залипски и др. [108], а также Гринвальд и др. [109, 110] создали *in vivo* высвобождаемые виды ПЭГ, различающиеся механизмом отщепления. Молекулы ПЭГ, разработанные группой Залипски, использовавшей *para*- или *ortho*-дисульфиды бензилуретана, подвергались расщеплению в эндосомальном пространстве клетки в довольно мягких условиях. В ПЭГах, синтезированных группой Гринвальда, использовалась система, состоящая из спейсера, содержащего инициатор или спецификатор, и ферментативно высвобождаемого линкера, присоединенного к молекуле препарата. Скорость, с которой препарат отщеплялся от линкера, зависела от стерических препятствий, заданных химической структурой самого линкера [59].

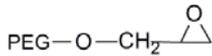
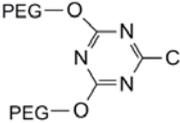
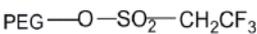
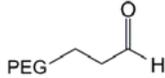
Улучшенные физико-химические характеристики ПЭГ-конъюгатов объясняются увеличением гидродинамического объема их молекул, что обеспечивается способностью ПЭГ координировать вокруг себя молекулы воды, а также вследствие гибкости его цепи. Цепи полимера могут разворачиваться вокруг белка для ограждения его от окружающей среды (или наоборот), но они также оказывают влияние на взаимодействие белка с другими молекулами, что важно для проявления его биологических функций. Это свойство считается качественной основой разницы в активностях пэгированных белков *in vitro* и *in vivo*. Как правило, активность *in vitro* после пэгирования снижается, иногда очень существенно; тем не менее, фармакологические свойства *in vivo* обычно улучшаются [22, 58, 59, 63].

Поскольку большинство реакций пэгирования проводится с участием довольно нестабильных молекул, то для проведения реакции конъюгации требуются мягкие условия, подходящие для проведения в водных растворах. В случае полипептидов наиболее распространенными для присоединения реактивными группами являются *N*-конец полипептидной цепи или ϵ -аминогруппы лизина [74]. Первые синтезированные аналоги ПЭГ, как правило, содержали большое количество примесей, имели низкие молекулярные массы, нестабильные связи, а также не обладали ярко выраженной селективностью. Примерами первого поколения производных ПЭГ являются: ПЭГ-дихлор-

триазин [111, 112], ПЭГ-трезилат [113], ПЭГ-сукцинимидилкарбонат (СК-ПЭГ) [114, 115], ПЭГ-бензотриазолилкарбонат [116], ПЭГ-*n*-нитрофенилкарбонат [112, 117], ПЭГ-

трихлорфенилкарбонат [112], ПЭГ-карбонилимидазол [112] ПЭГ-сукцинимидил-сукцинат (СС-ПЭГ) [112, 115, 118], которые представлены в табл. 1 и 2.

Таблица 1. Алкилирующие производные ПЭГ, взаимодействующие с аминогруппами с образованием вторичных аминов с сохранением заряда белка

Формула	Название	Примечания	Ссылки
	ПЭГ-эпоксид	Нереакционноспособен, используется редко	[122, 123]
	ПЭГ-хлортриазин	Не используется в клинической практике из-за токсичности	[111, 112, 119, 120]
	ПЭГ-трезилат (-тозилат)	Не используется: образуется смесь изомеров	[92, 113, 124]
	ПЭГ-альдегид	Реакция проходит в две стадии с восстановителем NaCNBH3. Если присоединение проводится при низких pH (4.5-5.0), реакция идет только по α-аминогруппе	[125, 126]

Производные ПЭГ-хлортриазина могут реагировать с несколькими нуклеофильными группами, такими как функциональные группы остатков лизина, серина, тирозина, цистеина или гистидина, в результате образуется конъюгат в виде вторичного амина с сохраненным зарядом [119, 120]. К сожалению, реакционная способность ПЭГ-хлортриазинов довольно высока, что вызывает кросс-линкинг молекул белка, содержащих дополнительные нуклеофильные остатки. Другими алкилирующими агентами, используемыми для неспецифической модификации многочисленных аминокрупп и образующими связи по вторичным аминогруппам с белками, вирусными частицами и липосомами, являются ПЭГ-трезилат (или ПЭГ-тозилат) [68, 121]. ПЭГ-трезилат наиболее специфичен по отношению к аминогруппам, чем ПЭГ-дихлортриазин.

Для второго поколения алкилирующих ПЭГ-реагентов были устранены следующие проблемы: загрязнение диольными производными, ограничение на использование низкомолекулярных мПЭГ, возникновение неста-

бильных связей, протекание побочных реакций и отсутствие избирательности к заменам. Одним из представителей второго поколения ПЭГ-производных является мПЭГ-пропиональдегид [16, 68]. Он легко синтезируется и удобен в использовании [126] по сравнению с ПЭГ-ацетальдегидом, так как последний очень чувствителен к димеризации через альдольную конденсацию [132, 125].

Взаимодействие альдегидов с первичными аминами происходит через образование оснований Шиффа, которые восстанавливаются до стабильных вторичных аминов, как показано на рис. 3. Это удобный способ конъюгации, поскольку положительный заряд аминокислоты имеет решающее значение для сохранения биологической активности белка [68].

В качестве альтернативных алкилирующих агентов также могут быть использованы эпокси-ПЭГ [133], но это нереакционноспособные и, кроме того, неспецифичные агенты, поскольку в случае их применения присоединение может идти и по гидроксильным группам [68].

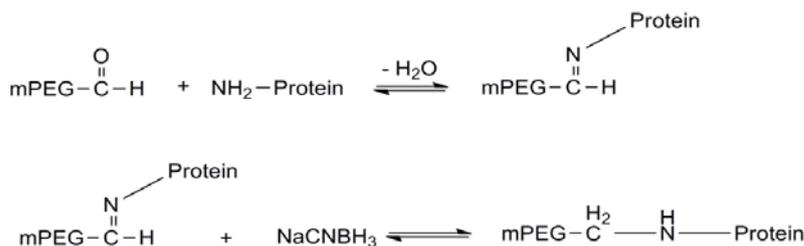
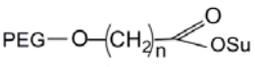
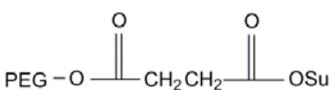
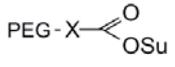
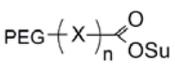
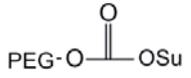
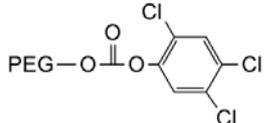
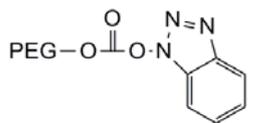
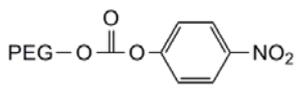


Рис. 3. Схема образования стабильной C-N-связи между мПЭГ и белком.

Таблица 2. Ацилирующие производные ПЭГ, взаимодействующие с аминокруппами с образованием амидов или уретановых связей со снижением заряда белка пропорционально количеству присоединенных цепей ПЭГ

Формула	Название	Примечания	Ссылки
<i>ПЭГ-карбоксилаты (N-гидроксисукцинимидные (NHS-) эфиры)</i>			
	ПЭГ-сукцинимидил-производные карбоновых кислот с одной или более группой -CH ₂ -	Степень конъюгации зависит от числа CH ₂ -групп и разветвленности цепи	[127]
	ПЭГ-сукцинимидил-сукцинат	Легко протекающий гидролиз эфира между янтарной кислотой и ПЭГ	[112, 115, 118, 128]
	ПЭГ-сукцинимидный эфир аминокислоты	Быстрый анализ числа присоединенных цепей ПЭГ введением Nle или β-Ala	[129, 130]
	ПЭГ-сукцинимидный эфир пептида	Met-Nle или Met-β-Ala позволяют легко локализовать сайт пэгиллирования удалением ПЭГ с помощью CNBr	[129, 130, 131]
<i>ПЭГ-карбонаты</i>			
	ПЭГ-сукцинимидил-карбонат	Нереакционно-способен	[72, 114, 115]
	ПЭГ-2,3,5-трихлор-фенилкарбонат	Нереакционно-способен	[112]
	ПЭГ-бензотриазолкарбонат	Нереакционно-способен	[116]
	ПЭГ- <i>n</i> -нитрофенилкарбонат	Нереакционно-способен	[112, 117]

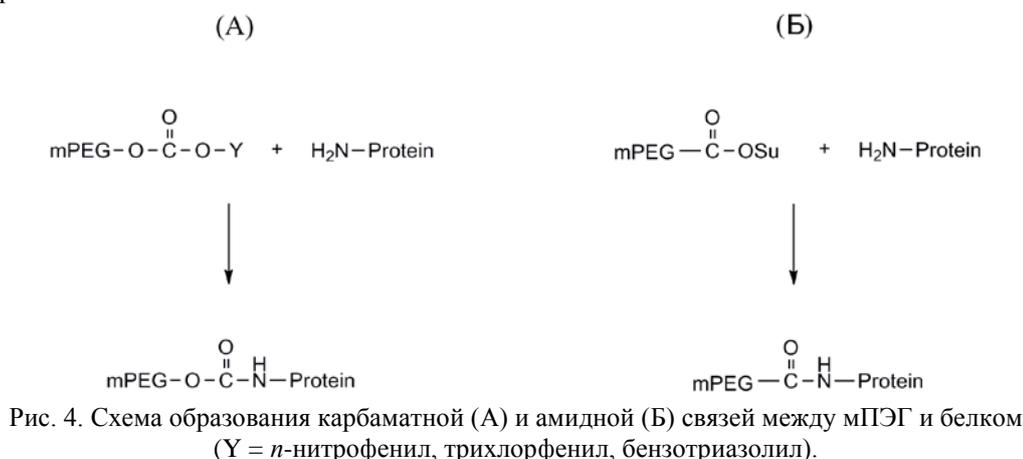
Большинство ПЭГ первого поколения являются ацилирующими агентами (см. табл. 2). Два из них широко используются – сукцинимидилкарбонат (СК-ПЭГ) [114, 115] и бензотриазолкарбонат (БТЗ-ПЭГ) [116]. СК-ПЭГ и БТЗ-ПЭГ реагируют преимущественно с остатками лизина с образованием амидной связи, но также вступают в реакцию с гистидином и тирозином; СК-ПЭГ несколько более устойчив к гидролизу, чем БТЗ-ПЭГ. Другие ацилирующие ПЭГ-реагенты образуют карбаматные связи с белками – *n*-нитрофенилкарбонат (*n*НФК-ПЭГ) [112, 117], трихлорфенилкарбонат (ТХФ-ПЭГ) [112] и карбонилимидазол (КБИ-ПЭГ) [112]. Эти реагенты получают путем взаимодействия

хлорформатов или карбонилимидазола с концевой гидроксильной группой мПЭГ, и их реакционная способность гораздо ниже, чем СК-ПЭГ или БТЗ-ПЭГ. Образование карбаматной связи показано на рис. 4 [68].

Другой ПЭГ-реагент первого поколения – сукцинимидилсукцинат (СС-ПЭГ) [112, 118, 128]. СС-ПЭГ образуется в ходе реакции мПЭГ с янтарным ангидридом с последующей активацией сукцинимидного эфира карбоновой кислоты. Цепи полимера содержат вторую эфирную связь, которая образуется после конъюгации с белком и очень чувствительна к гидролизу [134]. Но не только гидролиз приводит к потере фармакокинетических свойств конъюгата, но и

сукцинатный «хвост», который остается на белке после гидролиза – он может выступать в качестве гаптена, что в конечном счете приводит к повышению иммуногенных свойств белка [115, 135]. В целом, активированные эфиры ПЭГ-карбоновых кислот – наиболее часто

используемые ацилирующие агенты для модификации белков. Они взаимодействуют с первичными аминами в условиях, близких к физиологическим, с образованием стабильных амидов, как показано на рис. 4 [68, 136].



Первыми производными ПЭГ-карбоновых кислот, содержащими устойчивую связь с остовом цепи ПЭГ, как в СС-ПЭГ, были карбоксиметилированные виды ПЭГ (КМ-ПЭГ). Их сукцинимидильные эфирные производные (СКМ-ПЭГ) проявили чрезвычайную реакционную способность, что затруднило их использование при конструировании и конъюгатов [68, 112, 137].

Для создания активированного эфира, который бы имел наиболее предпочтительный кинетический профиль для модификации белков, были использованы ПЭГ-производные сукцинимидилпропионовой (ПЭГ-О-[CH₂]₂-COOSu) и сукцинимидилмасляной (ПЭГ-О-[CH₂]₃-COOSu) кислот [132]. Изменение расстояния между активированным эфиром и остовом ПЭГ с добавлением метиленовой единицы оказало сильное влияние на реакционную способность ПЭГ-реагентов по отношению к аминам. Так, ПЭГ-О-[CH₂]₃-COOSu имеет большее время гидролитического полураспада, чем ПЭГ-О-[CH₂]₂-COOSu. Кроме того, присутствие аминокислотного или пептидного участка между ПЭГ и макромолекулой дает ряд преимуществ благодаря разнообразию свойств, которые могут быть привнесены с помощью подходящей аминокислоты или пептида [138]. Среди наиболее часто используемых аминокислот особый интерес представляют норлейцин для удобства анализа пэгиллированных белков [139] и метионин – для идентификации сайта пэгиллирования [68, 140].

2.3.2. Линейные пэгиллирующие реагенты

Для образования конъюгатов с линейными ПЭГ одну или несколько цепей ПЭГ с молекулярной массой от 1 до 40 кДа химически

пришивают к поверхности белка (рис. 5А) [17, 141]. Пэгиллирующие агенты, как правило, получают химической модификацией конечного гидроксильного остатка цепи полимера [18, 115]. За некоторыми исключениями [142, 143], в первые годы разработки методик пэгиллирования в арсенале биохимиков не имелось обширного потенциала путей синтеза для получения чистых монофункциональных ПЭГ-производных с высокими молекулярными массами. Поскольку диольная составляющая у высокомолекулярных ПЭГ может достигать 15%, первые этапы разработки модифицированных реагентов, как правило, были неэффективными из-за неизбежного кросс-линкинга [95]. Еще одним недостатком первых пэгиллирующих агентов являлось отсутствие сайт-специфичности при сопряжении, что приводило к гетерогенным смесям региоизомеров. Несмотря на это, несколько модифицированных ПЭГ-препаратов были официально одобрены и утверждены как лекарственные средства в связи с их исключительной и воспроизводимой эффективностью по сравнению с исходными молекулами [21, 23, 144].

В настоящее время пэгиллирование свободных остатков цистеина, вероятно, остается наиболее эффективной стратегией для сайт-специфичной конъюгации – в основном, с использованием малеимид- или 2-пиридил-дисульфид-модифицированных полимеров (рис. 6) [79, 80, 82, 83], а также при проведении присоединения в нестационарных денатурирующих условиях [145]. Свободные остатки цистеина довольно редко встречаются у нативных полипептидов, поэтому они могут быть введены в аминокислотную последовательность с помощью методов белковой инженерии [144–146].

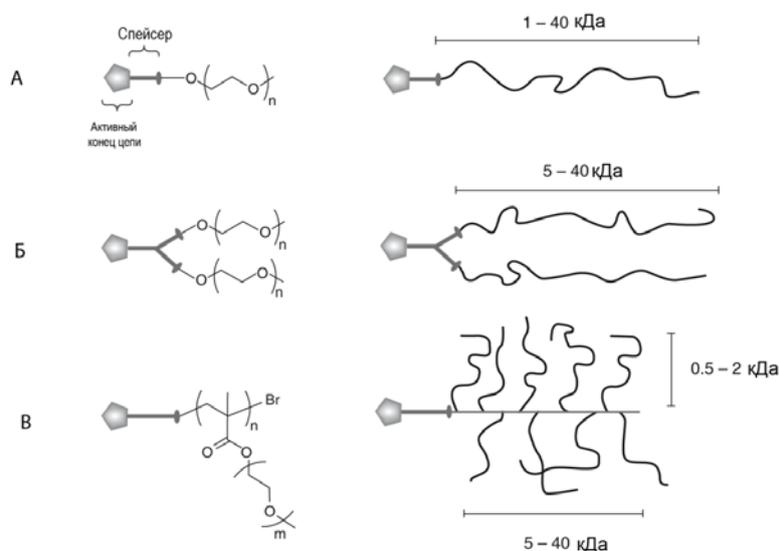


Рис. 5. Виды молекул ПЭГ-полимеров для создания препаратов на основе ПЭГ-белковых конъюгатов: А – линейные; Б – разветвленные; В – сильноразветвленные.

Направленная атака *N*-концевого остатка пептидной цепи достигается путем восстановительного аминирования с использованием пэгиллирующих агентов с активной альдегидной группой, которые способны вступать в реакцию с первичными аминами белков для формирования оснований Шиффа, которые затем подвергаются восстановлению в реакционной смеси с образованием стабильных вторичных аминов [57, 126, 142]. Было установлено, что при относительно низких значениях pH (обычно ниже 6), большинство ϵ -аминогрупп остатков лизина находятся в протонированном состоянии, в то время как *N*-концевой атом азота остается непротонированным и способен взаимодействовать с альдегидной группой ПЭГ [136, 148]. Не так давно была предложена схема реакции, в которой дисульфидные мостики сначала восстанавливаются, а затем реагируют с метокси-ПЭГ, образуя бифункциональную группу на конце цепи [83, 149]. Бис-алкилирование образующихся свободных тиолов дает впоследствии трехуглеродный мостик, к которому ковалентно присоединяется ПЭГ (см. рис. 6) [82, 144].

2.3.3. Разветвленные пэгиллирующие агенты

Функциональные Y-образные (вилкообразные) виды ПЭГ (рис. 5Б) в последнее время привлекают большое внимание в связи с научными отчетами об улучшенной биологической активности конъюгатов на их основе по сравнению с используемыми линейными образцами [55, 105, 150]. Было доказано, что макромолекулярная (в данном случае разветвленная) структура полимера имеет решающее значение для улучшения свойств соответствующих биоконъюгатов. По сравнению с линейными ПЭГ разветвленные модификации увеличивают

устойчивость конъюгата к протеолизу и снижают его иммуногенность благодаря своей зонтикообразной форме [95, 144, 151].

2.3.4. Сильноразветвленные пэгиллирующие агенты

Гребнеобразные полимеры с одним сайтом присоединения представляют собой новый тип пэгиллирующих агентов. Одним из таких полимеров является зарегистрированный реагент «Поли-ПЭГ», в котором «зубцы» ПЭГ шиты с метакрилатным каркасом через сложноэфирные связи (рис. 5В). Молекула «Поли-ПЭГ» имеет большую степень подвижности, чем линейные ПЭГ, благодаря тщательному конструированию ее структуры [144].

Наиболее часто используемые пэгиллирующие агенты получают с помощью полимеризации раскрытого кольца этиленоксида, обычно взаимодействующего с алкоксид-производными соответствующих спиртов. В зависимости от выбранного метода синтеза последующие химические трансформации приводят к образованию целевого ПЭГ, использующегося для конъюгации. Эта полимеризация открытого кольца осложняется неизбежным присутствием следов протонсодержащих группировок, которые предоставляют конкурирующие пути для взаимодействия с образованием гидроксильных групп на обоих концах цепи полимера. Кроме того, часто требуется множество дополнительных химических трансформаций для получения требуемой функциональной единицы полимера. Поскольку в любом случае невозможно получить 100%-ную гомогенную модификацию ПЭГ, как и разделить полимеры, отличающиеся только функциональными концевыми группами, то синтезированный ПЭГ всегда представляет собой смесь из целевого конъюгационного агента и его модификаций.

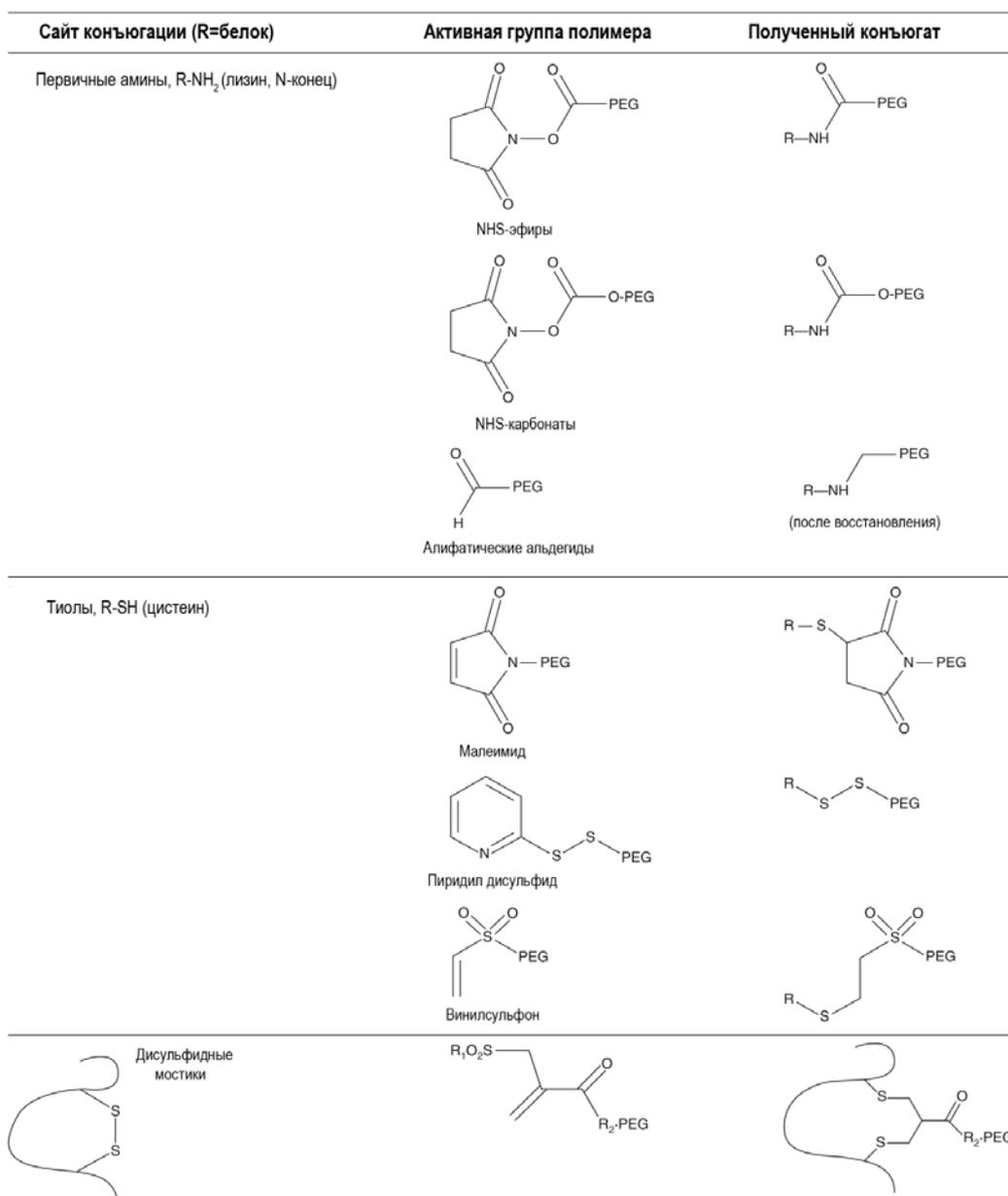


Рис. 6. Примеры сайт-направленной конъюгации ПЭГ с белками.

Эти проблемы усугубляются в том случае, если молекулярная масса полимера увеличивается – из-за трудностей, связанных с полимеризацией открытого кольца эпоксидов, что приводит к присоединению по различным группам. Новые поколения полимеров получают с помощью транзитивной металл-опосредованной радикальной полимеризации (ТММ LRP, часто – ATRP) [103, 152] – метода, который позволяет строго контролировать молекулярную массу полимера и его высокомолекулярную структуру [144, 153].

ПЭГ-реагенты существуют также в форме имеющих в продаже метакриловых мономеров различных молекулярных масс [154, 155]. Эти полимеры имеют метакрильный остов с «зубцами» ПЭГ и одну функциональную группу. Количество цепей ПЭГ можно варьировать, изменяя длину «зубцов» ПЭГ с использованием всевозможных ПЭГ-метакрилат-мономеров раз-

личных молекулярных масс (обычно 0,5–2 кДа). Подобным образом, с изменением позиционного отношения мономера к инициатору, длина метакрилатного каркаса также может варьироваться. Не содержащий «зубцов» сегмент спейсера также может быть вставлен для сохранения «гребенки» как можно дальше от белка. Таким образом, полимеры могут быть приспособлены для объединения активированных концевых групп с последующей ориентацией на конкретные аминокислоты. Например, сконструированная молекула «Поли-ПЭГ» позволяет проводить пэгилрование с задействованием ряда активных концевых групп, таких как альдегидная, сукцинимидил-эфирная и малеимидная, которые реагируют с N-концевым амином, боковыми радикалами лизина и цистеина соответственно [144, 156].

Линейные виды ПЭГ обычно имеют одну гидроксильную концевую группу, которая мо-

жет быть химически преобразована в любую другую функциональную группу, способную присоединяться к белковой цепи. Для некоторых ПЭГ также возможен вариант двух функциональных групп на обоих концах цепи, что может привести к нежелательному присоединению с образованием гибридного продукта [17]. В отличие от синтеза линейных ПЭГ, метод радикальной полимеризации, использующийся для синтеза гребневидных полимеров, гарантирует, что каждая полимерная молекула содержит только одну концевую функциональную группу [157]. В настоящее время изучается, насколько конъюгаты на основе этих гибридных гребневидных полимеров улучшают фармакокинетический профиль, снижают иммуногенность и токсичность и увеличивают период естественного полувыведения по сравнению с нативной молекулой белка и другими пэгилированными формами [158, 159]. Тем не менее, до сих пор открыт вопрос о биодegradации гребневидных полимеров и высвобождении пептида [160]. «Поли-ПЭГ» содержит эфирные связи, служащие коннектором между «зубцами» ПЭГ и остовом метакрилата, который должен деградировать, когда эти связи атакуются протеазами [161, 162]. Также не так давно было проведено присоединение легко удаляющегося сшивающего агента (линкера) между пептидом и ПЭГ-полимером, и эта технология может быть применена к гребневидным полимерам типа «Поли-ПЭГ» [104, 144, 163].

Другие гребневидные полимеры с акрильным каркасом также находятся в процессе изучения, такие как рН-чувствительный поли[2-(диэтиламино)этилметакрилат], модифицированный поли(L-лизин) (ПЛ), который может применяться в качестве носителя молекул ДНК. Хотя он и не является пэгилирующим агентом, этот полимер имеет уникальные свойства, поскольку его активность сильно зависит от рН раствора [164]. Продолжением этой работы является синтез гребневидных сополимеров, состоящих из основной цепи ПЛ, ДНК-связывающего сайта, боковых цепей гиалуроновой кислоты (ГК) и клеточно-специфичных лигандов [157]. С помощью ПЛ-сшитых ГК-гребневидных сополимеров можно управлять свойствами ДНК, а именно размером, растворимостью и степенью упаковки. Оба этих типа гребневидных сополимеров могут быть использованы для улучшения направленности доставки короткой интерферирующей РНК в цитозоль. В другом исследовании Шривидия и соавт. [165] синтезировали амфифильные гребневидные полимеры с ПЭГ, пришитым к поли(диметилсилоксанам) (ПДС-ПЭГ) посредством гидросилилирования реактивных эпокси групп, для присоединения к белку. Подготовленные тонкие

мембраны, насыщенные бычьим сывороточным альбумином (БСА), пришивались к ПДС-ПЭГ, благодаря чему период циркуляции высвобожденного белка был довольно продолжительным и составлял более 72 ч. Термочувствительный поли(N-изопропилакриламид) (поли[NIPAM]) также был конъюгирован со стрептавидином, делая возможным термозависимое высвобождение при температуре тела в условиях *in vivo* [166, 167]. Конъюгаты также используются для проведения самосборки в гигантские амфифилы и для объединения различных свойств функциональных групп каркаса полимера при конъюгации с БСА [144, 168].

2.4. Пэгилированные биофармацевтические препараты

2.4.1. Препараты, полученные с помощью неспецифического пэгилирования

Первые пэгилированные фармацевтические препараты «Адаген» (ПЭГ-адемаза) и «Онк-аспар» (ПЭГ-аспарагиназа, ПЭГ-аспаргаза) на самом деле представляли собой сложные смеси различных пэгилированных изомеров [22, 54]. Было доказано, что воздействие препарата ПЭГ-адемазы на организм гораздо более эффективно, по сравнению с применявшимися ранее переливаниями крови, которые использовались в качестве стандартной терапии [169]. ПЭГ-аспаргаза служит для лечения различных видов лейкемии, а также для разрешения проблемы применения нейтрализующих антител, связанных с использованием нативной аспарагиназы [22, 170].

Однако впоследствии были зарегистрированы фармацевтические препараты «Пегинтрон» и «Пегасис», полученные ненаправленным пэгилированием. Оба препарата представляют собой смеси монопэгилированных позиционных изомеров, содержащих либо линейную цепь (12 кДа) ПЭГ, связанную с различными сайтами интерферона- α -2b, – в случае «Пегинтрона» [171], либо разветвленную цепь (40 кДа) ПЭГ, связанную главным образом с четырьмя лизиновыми остатками интерферона- α -2a, – в случае «Пегасиса» [22, 172].

Еще одним интересным пэгилированным биофармацевтическим препаратом, произведенным методом неспецифического пэгилирования, является ПЭГ-висомант («Сомаверт»), который был зарегистрирован в 2003 году для лечения акромегалии. ПЭГ-висомант был разработан для функционирования в качестве антагониста рецептора гормона роста человека (Р-ГРЧ) путем замены некоторых аминокислот в основной цепи ГРЧ. Модификации включают в себя несколько мутаций белка и конъюгацию с 4-6 цепями молекулы ПЭГ (5 кДа) на одну молекулу белка [22, 173].

Препарат «Мирцера», который был утвержден FDA в 2007 году, представляет собой смесь монопэгилированных конъюгатов эритропоэтина с 30 кДа ПЭГ, присоединенным к остаткам лизина (в основном, Lys⁵² и Lys⁴⁵) или к N-концевой аминокислоте белка [22, 174].

2.4.2. Препараты, полученные с помощью сайт-направленного (сайт-специфичного) пэгилирования

Одной из перспективных групп белков для цистеин-направленного пэгилирования являются Fab'-фрагменты. Пэгилирование стало идеальным методом для снижения их антигенности и продления периода циркуляции в организме [175, 176]. Тем не менее, главным преимуществом использования пэгилированных Fab'-фрагментов вместо целых антител является устранение нежелательных побочных эффектов, вызванных Fc-регионом [177]. Остатки цистеинов в шарнирной области Fab'-фрагментов, находящиеся на большом расстоянии от антигенсвязывающей области, предоставляют возможность специфического присоединения, приводящего к образованию продукта с четко заданными свойствами. Наиболее ярким примером этого подхода стал препарат «Кимзия» – Fab'-фрагмент человеческого анти-ФНО- α -моноклонального антитела, направленно присоединенного к 40 кДа разветвленному ПЭГ через сульфгидрильную группу цистеина [178]. Недавно было описано, что эффективность пэгилирования Fab'-фрагментов может быть существенно усилена введением дисульфидной связи с последующим химическим восстановлением; таким образом, финальный Fab'-ПЭГ-конъюгат не содержит дисульфидной связи. Такие молекулы, хотя и без ковалентных связей между обеими цепями антитела, сохраняют очень высокий уровень химической и термической стабильности, привычные фармакокинетические показатели и характерную биологическую активность [22, 179].

Новым подходом к пэгилированию белков по дисульфидным связям стали методы, использующие специальные ПЭГ-моносulфоновые реагенты [83, 176]. С помощью сайт-направленного бис-алкилирования двух атомов серы в нативной дисульфидной связи ПЭГ-сшивающий агент формирует трехуглеродный пэгилированный мостик [82, 149].

Недавно были опубликованы результаты по пэгилированию белков с использованием аффинного маркера гистидина в качестве мишени для присоединения ПЭГ [33, 180]. Учитывая, что такие маркеры являются одними из наиболее часто используемых инструментов для создания простой и быстрой методики очистки рекомбинантных белков, данный

подход несет в себе определенный потенциал для последующего применения [22, 181].

Пэгилирование с участием ненативных аминокислот требует генетических манипуляций с последовательностью белка и предусматривает возможность их включения в аминокислотную последовательность продуцента (так называемая технология «Amber»), а также направленное присоединение к соответствующим ПЭГ-реагентам [22, 182, 183].

В этой связи большой интерес представляют азидо- и этинилпроизводные серина, за счет их способности взаимодействовать с соответствующими этинил-ПЭГ или азидо-ПЭГ-реагентами [22, 184].

Благодаря применению технологии «Amber», была получена монопэгилированная молекула ГРЧ с улучшенными фармакологическими характеристиками [185]. Фазы I и II клинических исследований показали, что пролонгированные формы ГРЧ стабилизируют уровень инсулиноподобного фактора роста I (ИФР-I), обеспечивая при этом безопасность и переносимость у взрослых с дефицитом гормона роста [22, 186].

Вместо осуществления традиционной процедуры реакции конъюгации химическим способом, для достижения направленного пэгилирования также могут быть использованы ферменты. Например, трансглутаминаза способна катализировать присоединение ПЭГ-алкиламина к глутаминовой кислоте белков, которая может быть как нативной, так и генетически введенной [187]. Реакция имеет высокую степень специфичности, поскольку модифицируются только те остатки глутаминовой кислоты, которые окружены гибкими или развернутыми регионами [188]. Более перспективным также представляется двухшаговое ферментное гликопэгилирование, которое позволяет проводить присоединение цепи ПЭГ по нативным сайтам O-гликозилирования [189]. Исходными молекулами являются негликозилированные рекомбинантные полипептиды, полученные из *Escherichia coli*. Белки должны содержать один сайт O-гликозилирования, в котором серин или треонин функционируют как акцепторы для селективного присоединения N-ацетилгалактозамина (NAcGal) к рекомбинантному ферменту – O-NAcGal-трансферазе [190]. На следующем этапе гликозилированный белок пэгилируется по O-NAcGal с помощью ПЭГ-цитидинмонофосфат-производных силановой кислоты с использованием другого рекомбинантного фермента, сиалилтрансферазы [191]. На сегодняшний день эта методика была протестирована на различных фармацевтических белках, в том числе, на рГ-КСФ [22].

3. Пэгилированный гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

3.1. Краткое описание препарата

Ковалентное присоединение цепи полиэтиленгликоля (ПЭГ) к *N*-концевому метионину филграстима посредством восстановительного *N*-алкилирования приводит к образованию ПЭГ-филграстима. ПЭГ-филграстим является пролонгированной формой филграстима, требующей только одной инъекции препарата за весь курс лечения, направленного на устранение последствий химиотерапии, в том числе нейтропении. Пэгилирование увеличивает размер молекулы филграстима настолько, что она становится слишком большой для почечного выведения (клиренса). Следовательно, нейтрофил-опосредованный клиренс является преимущественным путем выведения препарата. Таким образом, средний период естественного полувыведения препарата ПЭГ-филграстима увеличивается до 42 ч, по сравнению с 3.5–3.8 ч для филграстима, хотя на самом деле этот параметр непостоянен и зависит от абсолютного числа нейтрофилов и, в свою очередь, отражает способность препарата поддерживать производство этих же клеток [12].

ПЭГ-филграстим сохраняет первоначальную биологическую активность рГ-КСФ и связывается с тем же рецептором, стимулируя пролиферацию, дифференциацию и активацию нейтрофилов. Одноразовое за весь цикл химиотерапии введение ПЭГ-филграстима в организм уменьшает продолжительность тяжелой формы

нейтропении, при этом сохраняя результаты ежедневного применения неконъюгированного препарата. В ходе клинических испытаний у пациентов, получающих ПЭГ-филграстим, частота возникновения фебрильной нейтропении снижалась, по сравнению с пациентами, получающими филграстим [12].

3.2. Пэгилирование Г-КСФ

Конъюгаты ПЭГ-Г-КСФ получают методом восстановительного алкилирования белков с линейными монофункциональными метокси-ПЭГ-альдегидами нескольких молекулярных масс. Некоторые из них отбирают по результатам тестов *in vivo* и *in vitro*.

На сегодняшний день описано множество методик пэгилирования рГ-КСФ для получения *N*-концевых пэгилированных производных цитокинов. Согласно наиболее часто применяемой из них [136], к охлажденному раствору рГ-КСФ (5 мг/мл) в буферной системе, содержащей 100 мМ ацетат натрия (рН 5.0) и 20 мМ цианоборгидрид натрия добавляют раствор, содержащий пятимольный избыток мПЭГ-альдегида. Реакционную смесь подвергают постоянному перемешиванию при тех же условиях. Пример схемы данной реакции пэгилирования рГ-КСФ приведен на рис. 7. Также недавно была описана масштабированная, более технологичная методика пэгилирования рГ-КСФ по α -концевой аминогруппе с сокращенным количеством взятого в реакцию ПЭГ-альдегида [192].

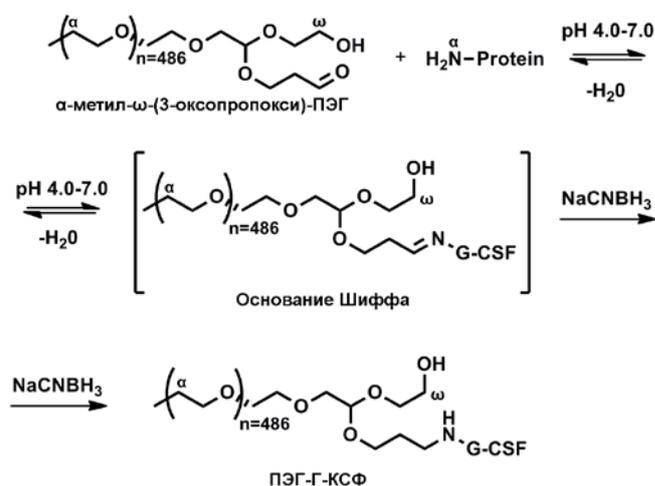


Рис. 7. Схема реакции пэгилирования рГ-КСФ по α -аминогруппе *N*-концевого метионина.

Степень модификации белка контролируется методом ВЭЖХ на колонке Bio-Sil SEC 250-5 «Bio-Rad» с подвижной фазой, содержащей 100 мМ фосфат натрия, 150 мМ хлорид натрия, 10 мМ азид натрия (рН 6.8) при скорости потока 1 мл/мин [136]. После 10 ч инкубации, согласно ВЭЖХ-анализу, примерно 92% белка специфично присоединяется к монометокси-ПЭГ. Мономер ПЭГ-Г-КСФ был выде-

лен с помощью ионообменной хроматографии на сорбенте SP Sepharose, уравновешенном в буферной системе 20 мМ ацетат натрия (рН 4.0), с последующим линейным градиентом 0–1 М NaCl [136]. Различные мономеры ПЭГ-Г-КСФ были получены аналогичным образом с использованием селективного отбора мПЭГ-альдегидов различных молекулярных масс (между 12 и 30 кДа).

Расположение присоединенной ПЭГ-субъединицы в пространственной структуре полученной молекулы было определено методом эндопротеиназного пептидного картирования. Дополнительные исследования с использованием различных методов характеристики физико-химических свойств белка (ультрацентрифугирование, MALDI-TOF-MS, ВЭЖХ

на гель-фильтрационных колонках с on-line контролем под несколькими ракурсами рассеяния лазерного света) подтвердили прогнозируемый состав и структуру этих конъюгатов, а именно, что одна линейная макромолекула ПЭГ присоединяется к *N*-концевому остатку аминокислотной последовательности белка (рис. 8) [136].

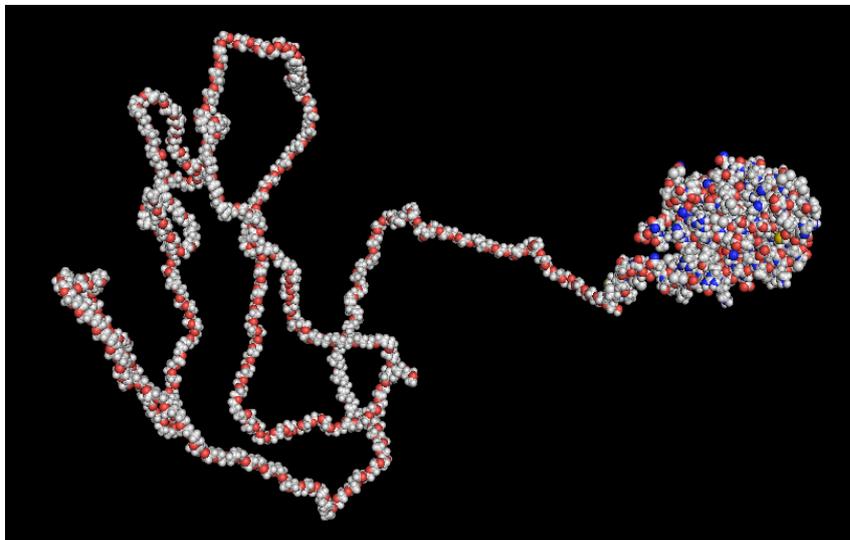


Рис. 8. Трехмерная модель молекулы ПЭГ-Г-КСФ.

Поскольку в результате реакции пэгиллирования белков, как правило, образуются очень специфические молекулы конъюгатов, то на практике нельзя выработать общий подход как для процессов конъюгации, так и их очистки [70, 193].

Наиболее часто применяемый для очистки пэгиллированных белков метод катионообменной хроматографии используется благодаря сродству к аминогруппам ПЭГ-конъюгата [194]. Ультрафильтрация и диализ используются редко и в основном для установления требуемой концентрации или перевода в другую буферную систему, а не для разделения нативной и пэгиллированной форм белка [69, 195]. Гидрофобная хроматография ПЭГ-модифицированных белков еще до конца не изучена, принимая во внимание тот факт, что модификация воздействует на гидрофобность белка, уменьшая или увеличивая ее в зависимости от его структуры [58, 70]. Обращенно-фазовая хроматография применяется в основном в промышленном производстве для анализа реакционной смеси на примеси. Аффинная хроматография задействует довольно дорогостоящие материалы и не может быть использована в промышленных масштабах [70]. Гель-фильтрация также может быть использована для разделения пэгиллированных изоформ, но имеет очень низкую производительность в промышленных масштабах [196], и ее эффективность сильно зависит от молекулярных масс разделяемых белков [60].

В настоящий момент в литературе описана только одна полная схема очистки ПЭГ-Г-КСФ, разработанная на основе схемы очистки рГ-КСФ и состоящая из четырех основных стадий [197]: ионообменной хроматографии на SP Sepharose FF при значении pH 6.0, позволяющей очистить рГ-КСФ от клеточных примесей и сконцентрировать выше 10 мг/мл для проведения реакции конъюгации с α -метил-ПЭГ-пропиональдегидом [192], гидрофобной хроматографии на Butyl Sepharose 4 FF для удаления из препарата белков *E. coli*, родственных примесей и непрореагировавшего рГ-КСФ, и хроматографии на SP Sepharose FF в ацетатном буфере при значении pH 4.5 для очистки препарата от эндотоксинов и позволяющей сконцентрировать белок до значения 13 мг/мл перед стадией гель-фильтрации на сорбенте Sephadex G-25 Fine при pH 4.0 [197].

3.3. Доклинические и клинические испытания ПЭГ-филграстима

Привычная лечебная практика для онкологических больных, проходящих курс химиотерапии, начинается с ежедневной дозировки филграстима на следующий день после начала химиотерапии и продолжается до достижения безопасного уровня нейтрофилов в сыворотке крови – около 10000 нейтрофилов/мл [198]. В доклинических испытаниях на животных было показано, что разовая доза филграстима, независимо от ее количества, не может заменить повторного ежедневного введения из-за корот-

кого периода полувыведения циркулирующего белка [199]. Пэгиллированные производные филграса в испытаниях *in vivo* на мышцах почти без исключений проявили пролонгированную активность молекулы, увеличивая абсолютное число нейтрофилов (АЧН) гораздо интенсивнее, чем немодифицированная молекула. Окончательный выбор кандидата, представляющего собой молекулу ПЭГ с массой 20 кДа, ковалентно присоединенную к N-концевой аминокислоте филграса, основывался на пролонгированной активности *in vivo* по сравнению с низкой активностью *in vitro* и такими факторами, как доступность субстрата, выход и устойчивость процесса [70]. ПЭГ-филграс имеет сходное фармакодинамическое и биологическое воздействие на нейтрофилы, как и филграс, стимулируя выработку и созревание прекурсоров нейтрофилов, а также повышение активности зрелых нейтрофилов с помощью тех же механизмов, что и филграс [200]. Доклинические исследования показали, что ожидаемые свойства новой формы достигнуты моделированием параметров, описанных выше, – сравнимого профиля безопасности и фармакологических свойств материнской молекулы, и ее пролонгированной формы, с возможностью фармакокинетического контроля уровня нейтрофилов [12].

Первая фаза клинических испытаний прошла без осложнений на здоровых добровольцах и была отмечена появлением нейтрофилии и экстремальной мобилизацией клеток-предшественников в периферическую кровь [201]. Во второй фазе исследований на больных раком легких сравнивали действие одноразовой дозы ПЭГ-филграса за весь цикл химиотерапии с ежедневным введением филграса; применение обеих схем вызвало быстрый рост АЧН, хотя, как и было спрогнозировано, исходя из доклинических исследований и первой фазы клинических испытаний, продолжительность иммунного ответа была больше у пациентов, получающих ПЭГ-филграс [202]. Кроме того, период циркуляции ПЭГ-филграса был больше, чем у филграса даже в отсутствие нейтрофилов [12].

После второй фазы клинических испытаний, течение которых было полностью спрогнозировано, были проведены два рандомных этапа третьей фазы с одноразовым введением ПЭГ-филграса у больных раком молочной железы, получающих доксорубин (60 мг/м²) и доцетаксел (75 мг/м²) в ходе курса химиотерапии. Основным ограничением этих исследований была продолжительность тяжелой нейтропении (в дни с АЧН ниже 0.5×10^9 /л). В испытаниях было использовано несколько различных методов расчета дозировки. В одном

из исследований ПЭГ-филграс ввели, исходя из массы тела больного (100 мкг/кг на один цикл), в то время как во втором пациенты получали фиксированную дозу – 6 мг ПЭГ-филграса. В обоих исследованиях в качестве контроля использовали стандартные инъекции филграса 5 мкг/кг в день, который дозировался стандартным образом – начиная с 24 ч после начала химиотерапии до АЧН больше чем 10×10^9 /л или на срок до 14 дней [12, 203, 204].

В испытаниях на основании веса больных средняя продолжительность тяжелой нейтропении в первом цикле была одинаковой как для группы, получающей ПЭГ-филграс, так и для получающей филграс (1.7 дня против 1.8 ± 0.5), и сопоставима в последующих циклах для обеих групп, хотя, как правило, короче в группе ПЭГ-филграса. Исследования на основе метода фиксированных доз также показали одинаковую эффективность у пациентов, получавших как ПЭГ-филграс, так и филграс [204]. Среди 77 пациентов в группе ПЭГ-филграса и 75 пациентов в группе филграса средняя продолжительность тяжелой нейтропении в течение первого цикла составляла 1.8 и 1.6 дней соответственно. ПЭГ-филграс имел сопоставимую эффективность с ежедневными дозами филграса независимо от массы тела пациентов при введении 6 мг фиксированной дозы. Метод фиксированных дозировок имел, как правило, прогнозируемый профиль и был более эффективен за счет снижения возможности ошибок при расчете доз, что значительно упрощало лечение. Восстановление АЧН у пациентов в группе ПЭГ-филграса было сравнимо с тем же показателем у пациентов, которые получали филграс, но без отклонений, связанных с ежедневными инъекциями филграса. Это отразил опыт доклинических исследований, в которых частый забор крови позволил подробнее продемонстрировать суточное колебание АЧН и влияние ежедневного дозирования филграса на протекание цикла химиотерапии [201]. Можно предположить, что отсутствие ПЭГ-филграса в сыворотке крови и конкретное значение АЧН после терапии с использованием пролонгированной формы могут иметь профилактическое преимущество. Остается определить, является ли соответствующий показатель АЧН полезным параметром; например, где аккумулируются нейтрофилы, когда они не циркулируют – просто мигрируют в отдаленные области клеток или безвозвратно теряются [12].

Фебрильная нейтропения (тяжелая форма нейтропении, сопровождающаяся температурой более 38.2°C), как правило, связана с серьезными инфекциями и зачастую требует госпитализации и введения антибактериальных

средств [205]. В дополнение к угрозе для жизни пациента и потенциальной задержке дозированной химиотерапии, лечение фебрильной нейтропении само по себе может оказывать негативное влияние на качество жизни пациентов в связи с необходимостью госпитализации и внутривенной антиинфекционной терапией. Фебрильная нейтропения была определена как предельно допустимый параметр на обоих этапах третьей фазы клинических испытаний. На этих этапах (метод дозировки в зависимости от веса пациентов и на основе фиксированных доз) появление фебрильной нейтропении при применении ПЭГ-филграс- тима было ниже на каждом цикле по сравнению с филграс- тимом (18 против 9% и 13 против 20% соответственно) [203, 204]. При комбинировании данных из двух типов испытаний было установлено, что частота возникновения фебрильной нейтро- пении была значительно уменьшена у пациен- тов, получающих ПЭГ-филграс- тим, по сравне- нию с теми, кто получал филграс- тим (11 против 19%). Кроме того, продолжительность периодов фебрильной нейтропении была значительно короче в случае применения ПЭГ-филграс- тима, в результате чего значительно снижалась тен- денция риска госпитализации и использования внутривенных антибактериальных средств [12]. Переносимость ПЭГ-филграс- тима и фил- грас- тима была одинаковой на обоих этапах

третьей фазы клинических испытаний. Слабая или умеренно сильная боль в костях была описана как единственный побочный эффект, связанный с лечением (25 против 26%) [203, 204]. Также было показано, что ПЭГ-филграс- тим во второй фазе испытаний на основании веса пациентов не имел негативного воздейст- вия по сравнению с филграс- тимом у пациентов с лимфомой типа Нон-Ходжкинс, а также с лимфомой типа Ходжкинс, получающих ESHAP-химиотерапию (этопозид, метилпред- низолон, цисплатин и цитарабин) [12, 206].

Пэгилирование филграс- тима замедляет вы- ведение молекулы белка, не влияя на его биоло- гическую активность. Одиночные инъекции ПЭГ-филграс- тима за весь цикл химиотерапии оказались не менее эффективны, чем еже- дневное введение филграс- тима в целях сниже- ния продолжительности и частоты возникно- вения тяжелой нейтропении. Улучшенный график введения ПЭГ-филграс- тима может иметь преимущества перед введением филграс- тима с точки зрения простоты, соблюдения режима и улучшения качества жизни пациентов [207]. В результате тщательного изучения конструктивных параметров пролонгирован- ной формы, ее характеристики были признаны более выигрышными, несмотря на то, что ПЭГ- филграс- тим и филграс- тим имеют схожие профили побочных эффектов [12, 202].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Freyer G., Ligneau B., Trillet-Lenoir V. Colony-stimulating factors in the prevention of solid tumors induced by chemotherapy in patients with febrile neutropenia // *Int. J. Antimicrob. Agents*. 1998. V. 10. P. 3–9.
2. Morstyn G., Burgess A.W. Hemopoietic growth factors: A review // *Cancer Res*. 1988. V. 48. P. 5624–5637.
3. Molineux G. Granulocyte colony-stimulating factors // *Cancer Treatment & Res*. 2011. V. 157. P. 33–53.
4. Asano S. Human granulocyte colony-stimulating factor: Its basic aspects and clinical applications // *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol*. 1991. V. 13. P. 400–413.
5. Herman A.C., Boone T.C., Lu H.S. Characterization, formulation, and stability of Neupogen (Filgrastim), a recombinant human granulocyte-colony stimulating factor // *Pharm. Biotechnol*. 1996. V. 9. P. 303–328.
6. Khalilzadeh R., Mohammadian-Mosaabadi J., Bahrami A., Nazak-Tabbar A., Nasiri-Khalili M.A., Amouheidari A. Process development for production of human granulocyte-colony stimulating factor by high cell density cultivation of recombinant *Escherichia coli* // *J. Ind. Microbiol. Biotechnol*. 2008. V. 35. P. 1643–1650.
7. Molineux G. Granulocyte colony-stimulating factor / In: *Hematopoietic Growth Factors in Oncology: Basic Science and Clinical Therapeutics* / Ed. G. Morstyn, M. Foote, G. J. Lieschke. N.Y., Totowa: Humana Press Inc., 2004. P. 83–97.
8. Vanz A.L., Renard G., Palma M.S., Chies J.M., Dalmora S.L., Basso L.A., Santos D.S. Human granulocyte colony stimulating factor (hG-CSF): Cloning, overexpression, purification and characterization // *Microb. Cell Fact*. 2008. V. 7. P. 1–12.
9. Gervais V., Zerial A., Oschkinat H. NMR investigations of the role of the sugar moiety in glycosylated recombinant human granulocyte-colony-stimulating factor // *Eur. J. Biochem*. 1997. V. 247. P. 386–395.
10. Wingfield P., Benedict R., Turcatti G., Allet B., Mermod J.-J., DeLamararter J., Simona M.G., Rose K. Characterization of recombinant-derived granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) // *Biochem. J*. 1988. V. 256. P. 213–218.
11. Hill C.P., Osslund T.D., Eisenberg D. The structure of granulocyte-colony-stimulating factor and its relationship to other growth factors // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1993. V. 90. P. 5167–5171.
12. Molineux G. The design and development of pegfilgrastim (PEG-rmetHuG-CSF, Neulasta) // *Curr. Pharm. Des*. 2004. V. 10. P. 1235–1244.
13. Wadhwa M., Thorpe R. Haematopoietic growth factors and their therapeutic use // *Thromb.*

Haemost. 2008. V. 99. P. 863–873.

14. Heuser M., Ganser A. Colony-stimulating factors in the management of neutropenia and its complications // *Ann. Hematol.* 2005. V. 84. P. 697–708.

15. van de Geijn G.J.M., Aarts L.H.J., Erkeland S.J., Prasher J.M., Touw I.P. Granulocyte colony-stimulating factor and its receptor in normal hematopoietic cell development and myeloid disease // *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 2003. V. 149. P. 53–71.

16. Zalipsky S. Functionalized poly(ethylene glycol) for preparation of biologically relevant conjugates // *Bioconjug. Chem.* 1995. V. 6. P. 150–165.

17. Veronese F.M., Caliceti P., Schiavon O. Branched and linear poly(ethylene glycol): Influence of the polymer structure on enzymological, pharmacokinetic, and immunological properties of protein conjugates // *J. Bioact. Compat. Polym.* 1997. V. 12. P. 196–207.

18. Herman S., Hooftman G., Schacht E. Poly(ethylene glycol) with reactive endgroups: I. Modification of proteins // *J. Bioact. Compat. Polym.* 1995. V. 10. P. 145–186.

19. Knop K., Hoogenboom R., Fischer D., Schubert U.S. Poly(ethylene glycol) in drug delivery: pros and cons as well as potential alternatives // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2010. V. 49. P. 6288–6308.

20. Morpurgo M., Veronese F.M. Conjugates of peptides and proteins to polyethylene glycols / In: *Methods in Molecular Biology: Bioconjugation Protocols: Strategies and Methods* / Ed. C.M. Niemeyer. N.Y, Totowa: Humana Press Inc., 2004. V. 283. P. 45–70.

21. Kang J.S., Deluca P.P., Lee K.C. Emerging PEGylated drugs // *Expert Opin. Emerg. Drugs.* 2009. V. 14. P. 363–380.

22. Jevsevar S., Kunstelj M., Porekar V.G. PEGylation of therapeutic proteins // *Biotechnol. J.* 2010. V. 5. P. 113–128.

23. Milla P., Dosio F., Cattel L. PEGylation of proteins and liposomes: A powerful and flexible strategy to improve the drug delivery // *Curr. Drug Metab.* 2012. V. 13. P. 105–119.

24. Scholz M., Engel C., Apt D., Sankar S.L., Goldstein E., Loeffler M. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modelling of the novel human granulocyte colony-stimulating factor derivative Maxy-G34 and pegfilgrastim in rats // *Cell Prolif.* 2009. V. 42. P. 823–837.

25. Ljung R., Karim F.A., Saxena K., Suzuki T. [et al.]. 40K glycoPEGylated, recombinant FVIIa: 3-month, double-blind, randomized trial of safety, pharmacokinetics, and preliminary efficacy in hemophilia patients with inhibitors // *J. Thromb. Haemost.* 2013. V. 11. P. 1260–1268.

26. Tiede A., Brand B., Fischer R., Kavakli K. [et al.]. Enhancing the pharmacokinetic properties of recombinant factor VIII: first-in-human trial of glycoPEGylated recombinant factor VIII in patients with hemophilia A // *J. Thromb. Haemost.* 2013. V. 11. P. 670–678.

27. Collins P.W., Møss J., Knobe K., Groth A., Colberg T., Watson E. Population pharmacokinetic modeling for dose setting of nonacog beta pegol (N9-GP), a glycoPEGylated recombinant factor IX // *J. Thromb. Haemost.* 2012. V. 10. P. 2305–2312.

28. Sarkissian C.N., Kang T.S., Gámez A., Scriver C.R., Stevens R.C. Evaluation of orally administered PEGylated phenylalanine ammonia lyase in mice for the treatment of phenylketonuria // *Mol. Genet. Metab.* 2011. V. 104. P. 249–254.

29. Jacobetz M.A., Chan D.S., Neesse A., Bapiro T.E., Cook N., Frese K.K., Feig C., Nakagawa T. [et al.]. Hyaluronan impairs vascular function and drug delivery in a mouse model of pancreatic cancer // *Gut.* 2013. V. 62. P. 112–120.

30. Skerra A. Engineered protein scaffolds for molecular recognition // *J. Mol. Recognit.* 2000. V. 13. P. 167–187.

31. Gebauer M., Skerra A. Engineered protein scaffolds as next-generation antibody therapeutics // *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2009. V. 13. P. 245–255.

32. Ackermann M., Morse B.A., Delventhal V., Carvajal I.M., Konerding M.A. Anti-VEGFR2 and anti-IGF-1R-Adnectins inhibit Ewing's sarcoma A673-xenograft growth and normalize tumor vascular architecture // *Angiogenesis.* 2012. V. 15. P. 685–695.

33. Cong Y., Pawlisz E., Bryant P., Balan S., Laurine E., Tommasi R. [et al.]. Site-specific PEGylation at histidine tags // *Bioconjug. Chem.* 2012. V. 23. P. 248–263.

34. Schoonoghe S., Laoui D., Van Ginderachter J.A., Devoogdt N., Lahoutte T., De Baetselier P., Raes G. Novel applications of nanobodies for *in vivo* bio-imaging of inflamed tissues in inflammatory diseases and cancer // *Immunobiology.* 2012. V. 217. P. 1266–1272.

35. Huang L., Muyldermans S., Saerens D. Nanobodies[®]: Proficient tools in diagnostics // *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2010. V. 10. P. 777–785.

36. Sadeqzadeh E., Rahbarizadeh F., Ahmadvand D., Rasaei M.J. [et al.]. Combined MUC1-specific nanobody-tagged PEG-polyethylenimine polyplex targeting and transcriptional targeting of tBid transgene for directed killing of MUC1 over-expressing tumour cells // *J. Control. Release.* 2011. V. 156. P. 85–91.

37. Vugmeyster Y., Entrican C.A., Joyce A.P., Lawrence-Henderson R.F. [et al.]. Pharmacokinetic, biodistribution, and biophysical profiles of TNF nanobodies conjugated to linear or branched poly(ethylene glycol) // *Bioconjug. Chem.* 2012. V. 23. P. 1452–1462.

38. Sabar M.F., Kausar S., Zafar A.U. PEG-interferon conjugates: Effects of length and structure of linker // *Pak. J. Pharm. Sci.* 2013. V. 26. P. 425–430.
39. Onoue S., Matsui T., Kato M., Mizumoto T., Liu B., Liu L. [et al.]. Chemical synthesis and formulation design of a PEGylated vasoactive intestinal peptide derivative with improved metabolic stability // *Eur. J. Pharm. Sci.* 2013. V. 49. P. 382–389.
40. Mezo A.R., Low S.C., Hoehn T., Palmieri H. PEGylation enhances the therapeutic potential of peptide antagonists of the neonatal Fc receptor, FcRn // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2011. V. 21. P. 6332–6335.
41. Kunstelj M., Fidler K., Skrajnar S., Kenig M. [et al.]. Cysteine-specific PEGylation of rhG-CSF via selenylsulfide bond // *Bioconjug. Chem.* 2013. V. 24. P. 889–896.
42. da Silva Freitas D., Mero A., Pasut G. Chemical and enzymatic site specific PEGylation of hGH // *Bioconjug. Chem.* 2013. V. 24. P. 456–463.
43. Mattos A., de Jager-Krikken A., de Haan M., Beljaars L., Poelstra K. PEGylation of interleukin-10 improves the pharmacokinetic profile and enhances the antifibrotic effectivity in CCl₄-induced fibrogenesis in mice // *J. Control. Release.* 2012. V. 162. P. 84–91.
44. Tsiourvas D., Sideratou Z., Sterioti N., Papadopoulos A., Nounesis G., Paleos C.M. Insulin complexes with PEGylated basic oligopeptides // *J. Colloid. Interface Sci.* 2012. V. 384. P. 61–72.
45. Lee L.S., Conover C., Shi C., Whitlow M., Filpula D. Prolonged circulating lives of single-chain Fv proteins conjugated with polyethylene glycol: A comparison of conjugation chemistries and compounds // *Bioconjug. Chem.* 1999. V. 10. P. 973–981.
46. Mohs A.M., Zong Y., Guo J., Parker D.L., Lu Z.R. PEG-g-poly(GdDTPA-co-L-cystine): Effect of PEG chain length on *in vivo* contrast enhancement in MRI // *Biomacromolecules.* 2005. V. 6. P. 2305–2311.
47. Kaminskis L.M., Boyd B.J., Karellas P., Krippner G.Y., Lessene R., Kelly B., Porter C.J. The impact of molecular weight and PEG chain length on the systemic pharmacokinetics of PEGylated poly L-lysine dendrimers // *Mol. Pharm.* 2008. V. 5. P. 449–463.
48. Pasut G., Veronese F.M. PEG conjugates in clinical development or use as anticancer agents: An overview // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2009. V. 61. P. 1177–1188.
49. Caliceti P., Veronese F.M. Pharmacokinetic and biodistribution properties of poly(ethylene glycol)-protein conjugates // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2003. V. 55. P. 1261–1277.
50. Nouredin M., Ghany M.G. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of peginterferon and ribavirin: Implications for clinical efficacy in the treatment of chronic hepatitis C // *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2010. V. 39. P. 649–658.
51. Harris J.M., Martin N.E., Modi M. Pegylation: A novel process for modifying pharmacokinetics // *Clin. Pharmacokinet.* 2001. V. 40. P. 539–551.
52. González-Valdez J., Rito-Palomares M., Benavides J. Advances and trends in the design, analysis, and characterization of polymer-protein conjugates for "PEGylated" bioprocesses // *Anal. Bioanal. Chem.* 2012. V. 403. P. 2225–2235.
53. Nojima Y., Suzuki Y., Yoshida K., Abe F., Shiga T., Takeuchi T. [et al.]. Lactoferrin conjugated with 40-kDa branched poly(ethylene glycol) has an improved circulating half-life // *Pharm. Res.* 2009. V. 26. P. 2125–2132.
54. Veronese F.M., Mero A. The impact of PEGylation on biological therapies // *BioDrugs.* 2008. V. 22. P. 315–329.
55. Fee C.J. Size comparison between proteins PEGylated with branched and linear poly(ethylene glycol) molecules // *Biotechnol. Bioeng.* 2007. V. 98. P. 725–731.
56. Hamidi M., Azadi A., Rafiei P. Pharmacokinetic consequences of pegylation // *Drug Deliv.* 2006. V. 13. P. 399–409.
57. Gokarn Y.R., McLean M., Laue T.M. Effect of PEGylation on protein hydrodynamics // *Mol. Pharm.* 2012. V. 9. P. 762–773.
58. Gaberc-Porekar V., Zore I., Podobnik B., Menart V. Obstacles and pitfalls in the PEGylation of therapeutic proteins // *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.* 2008. V. 11. P. 242–250.
59. Bailon P., Won C.Y. PEG-modified biopharmaceuticals // *Expert Opin. Drug Deliv.* 2009. V. 6. P. 1–16.
60. Fee C.J., Van Alstine J.M. PEG-proteins: Reaction engineering and separation issues // *Chem. Eng. Sci.* 2006. V. 61. P. 924–939.
61. Roberts M.J., Harris J.M. Attachment of degradable poly(ethylene glycol) to proteins has the potential to increase therapeutic efficacy // *J. Pharm. Sci.* 1998. V. 87. P. 1440–1445.
62. Fishburn C.S. The pharmacology of PEGylation: Balancing PD with PK to generate novel therapeutics // *J. Pharm. Sci.* 2008. V. 97. P. 4167–4183.
63. Pasut G., Veronese F.M. PEGylation for improving the effectiveness of therapeutic biomolecules // *Drugs Today (Barc.)*. 2009. V. 45. P. 687–695.
64. Harris J.M., Chess R.B. Effect of pegylation on pharmaceuticals // *Nat. Rev. Drug Discov.* 2003. V. 2. P. 214–221.
65. Bailon P., Berthold W. Polyethylene glycol-conjugated pharmaceutical proteins // *Pharm. Sci.*

Technol. Today. 1998. V. 1. P. 352–356.

66. Zhang C., Yang X.L., Yuan Y.H., Pu J., Liao F. Site-specific PEGylation of therapeutic proteins via optimization of both accessible reactive amino acid residues and PEG derivatives // *BioDrugs*. 2012. V. 26. P. 209–215.

67. Larson R.S., Menard V., Jacobs H., Kim S.W. Physicochemical characterization of poly(ethylene glycol)-modified anti-GAD antibodies // *Bioconjug. Chem.* 2001. V. 12. P. 861–869.

68. Bonora G.M., Drioli S. Reactive PEGs for protein conjugation // In: *PEGylated Protein Drugs: Basic Science and Clinical Applications* / Ed. F.M. Veronese. Switzerland: Birkhäuser Verlag, 2009. P. 33–45.

69. Hooftman G., Herman S., Schacht E. Poly(ethylene glycol)s with reactive endgroups. II. Practical consideration for the preparation of protein-PEG conjugates // *J. Bioact. Compat. Polym.* 1996. V. 11. P. 135–159.

70. Fee C.J., Van Alstine J.M. Purification of pegylated proteins // *Methods Biochem. Anal.* 2011. V. 54. P. 339–362.

71. Hershfield M.S., Chaffee S., Koro-Johnson L., Mary A., Smith A.A., Short S.A. Use of site-directed mutagenesis to enhance the epitope-shielding effect of covalent modification of proteins with polyethylene glycol // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1991. V. 88. P. 7185–7189.

72. Wylie D.C., Voloch M., Lee S., Liu Y.H., Cannon-Carlson S., Cutler C. [et al.]. Carboxy-alkylated histidine is a pH-dependent product of pegylation with SC-PEG // *Pharm. Res.* 2001. V. 18. P. 1354–1360.

73. Lee J.I., Eisenberg S.P., Rosendahl M.S., Chlipala E.A., Brown J.D. [et al.]. Site-specific PEGylation enhances the pharmacokinetic properties and antitumor activity of interferon Beta-1b // *J. Interferon Cytokine Res.* 2013. V. 33. P. 769–777.

74. Pasut G., Veronese F.M. State of the art in PEGylation: The great versatility achieved after forty years of research // *J. Control. Release*. 2012. V. 161. P. 461–472.

75. Bell S.J., Fam C.M., Chlipala E.A., Carlson S.J., Lee J.I. [et al.]. Enhanced circulating half-life and antitumor activity of a site-specific pegylated interferon-alpha protein therapeutic // *Bioconjug. Chem.* 2008. V. 19. P. 299–305.

76. Gaertner H.F., Offord R.E. Site-specific attachment of functionalized poly(ethylene glycol) to the amino terminus of proteins // *Bioconjug. Chem.* 1996. V. 7. P. 38–44.

77. Wu H., Li J., Zhang Q., Yan X., Guo L. [et al.]. A novel small Odorranalectin-bearing cubosomes: Preparation, brain delivery and pharmacodynamic study on amyloid- β_{25-35} -treated rats following intranasal administration // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2012. V. 80. P. 368–378.

78. Goodson R.J., Katre N.V. Site-directed pegylation of recombinant interleukin-2 at its glycosylation site // *Biotechnology*. 1990. V. 8. P. 343–346.

79. Woghiren C., Sharma B., Stein S. Protected thiol-polyethylene glycol: A new activated polymer for reversible protein modification // *Bioconjug. Chem.* 1993. V. 4. P. 314–318.

80. Pepinsky R.B., Shapiro R.I., Wang S., Chakraborty A. Long-acting forms of Sonic hedgehog with improved pharmacokinetic and pharmacodynamic properties are efficacious in a nerve injury model // *J. Pharm. Sci.* 2002. V. 91. P. 371–387.

81. Morpurgo M., Veronese F.M., Kachensky D., Harris J.M. Preparation and characterization of poly(ethylene glycol) vinyl sulfone // *Bioconjug. Chem.* 1996. V. 7. P. 363–368.

82. Balan S., Choi J.W., Godwin A., Teo I. [et al.]. Site-specific PEGylation of protein disulfide bonds using a three-carbon bridge // *Bioconjug. Chem.* 2007. V. 18. P. 61–76.

83. Brocchini S., Godwin A., Balan S. [et al.]. Disulfide bridge based PEGylation of proteins // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2008. V. 60. P. 3–12.

84. Scaramuzza S., Tonon G., Olianias A., Messina I., Schrepfer R. [et al.]. A new site-specific monoPEGylated filgrastim derivative prepared by enzymatic conjugation: Production and physicochemical characterization // *J. Control. Release*. 2012. V. 164. P. 355–363.

85. Zhao X., Shaw A.C., Wang J., Chang C.C., Deng J., Su J. A novel high-throughput screening method for microbial transglutaminases with high specificity toward Gln141 of human growth hormone // *J. Biomol. Screen.* 2010. V. 15. P. 206–212.

86. Sato H., Yamamoto K., Hayashi E., Takahara Y. Transglutaminase-mediated dual and site-specific incorporation of poly(ethylene glycol) derivatives into a chimeric interleukin-2 // *Bioconjug. Chem.* 2000. V. 11. P. 502–509.

87. Wang Y.J., Liu Y.D., Chen J., Hao S.J., Hu T. et al. Efficient preparation and PEGylation of recombinant human non-glycosylated erythropoietin expressed as inclusion body in *E. coli* // *Int. J. Pharm.* 2010. V. 386. P. 156–164.

88. Orsatti L., Veronese F.M. An unusual coupling of poly(ethylene glycol) to tyrosine residues in epidermal growth factor // *Journal Bioact. Compat. Polym.* 1999. V. 14. P. 429–436.

89. Wang Y.S., Youngster S., Bausch J., Zhang R., McNemar C., Wyss D.F. Identification of the major positional isomer of pegylated interferon alpha-2b // *Biochemistry*. 2000. V. 39. P. 10634–10640.

90. Riordan J.F., Vallee B.L. *O*-Acetyl tyrosine // *Methods of Enzymology*. 1972. P. 500–506.

91. Zalipsky S., Menon-Rudolph S. Hydrazide derivatives of polyethylene glycols and their bioconjugates / In: Poly(ethylene glycol) Chemistry and Biological Applications / Ed. J.M. Harris, S. Zalipsky. Washington: ACS, 1997. V. 680. P. 318–341.
92. Francis G.E., Fisher D., Delgado C., Malik F., Gardiner A., Neale D. PEGylation of cytokines and other therapeutic proteins and peptides: The importance of biological optimisation of coupling techniques // *Int. J. Hematol.* 1998. V. 68. P. 1–18.
93. Sakane T., Partridge W.M. Carboxyl-directed pegylation of brain-derived neurotrophic factor markedly reduces systemic clearance with minimal loss of biologic activity // *Pharm. Res.* 1997. V. 14. P. 1085–1091.
94. Wysocka M., Lesner A., Popow J., Legowska M., Rolka K. Pegylated fluorescent peptides as substrates of proteolytic enzymes // *Protein Pept. Lett.* 2012. V. 19. P. 1237–1244.
95. Veronese F.M. Peptide and protein PEGylation: A review of problems and solutions // *Biomaterials.* 2001. V. 22. P. 405–417.
96. Youn Y.S., Lee K.C. Site-specific PEGylation for high-yield preparation of Lys(21)-amine PEGylated growth hormone-releasing factor (GRF) (1-29) using a GRF(1-29) derivative Fmoc-protected at Tyr(1) and Lys(12) // *Bioconjug. Chem.* 2007. V. 18. P. 500–506.
97. Herold D.A., Keil K., Bruns D.E. Oxidation of polyethylene glycols by alcohol dehydrogenase // *Biochem. Pharmacol.* 1989. V. 38. P. 73–76.
98. Kawai F. Microbial degradation of polyethers // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2002. V. 58. P. 30–38.
99. Eliason J.F. Pegylated cytokines: Potential application in immunotherapy of cancer // *BioDrugs.* 2001. V. 15. P. 705–711.
100. Veronese F.M., Morpurgo M. Bioconjugation in pharmaceutical chemistry // *Il Farmaco.* 1999. V. 54. P. 497–516.
101. Giorgi M.E., Ratier L., Agusti R., Frasch A.C., de Lederkremer R.M. Improved bioavailability of inhibitors of *Trypanosoma cruzi* trans-sialidase: PEGylation of lactose analogs with multiarm polyethyleneglycol // *Glycobiology.* 2012. V. 22. P. 1363–1373.
102. Miyaji Y., Kasuya Y., Furuta Y., Kurihara A., Takahashi M. [et al.]. Novel comb-shaped PEG modification enhances the osteoclastic inhibitory effect and bone delivery of osteoprotegerin after intravenous administration in ovariectomized rats // *Pharm. Res.* 2012. V. 29. P. 3143–3155.
103. Ouchi M., Terashima T., Sawamoto M. Transition metal-catalyzed living radical polymerization: toward perfection in catalysis and precision polymer synthesis // *Chem. Rev.* 2009. V. 109. P. 4963–5050.
104. Filpula D., Zhao H. Releasable PEGylation of proteins with customized linkers // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2008. V. 60. P. 29–49.
105. Zhao H., Yang K., Martinez A. [et al.]. Linear and branched bicin linkers for releasable PEGylation of macromolecules: Controlled release *in vivo* and *in vitro* from mono- and multi-PEGylated proteins // *Bioconjug. Chem.* 2006. V. 17. P. 341–351.
106. Lee S., Greenwald R.B., McGuire J., Yang K., Shi C. Drug delivery systems employing 1,6-elimination: Releasable poly(ethylene glycol) conjugates of proteins // *Bioconjug. Chem.* 2001. V. 12. P. 163–169.
107. Filpula D., Yang K., Basu A., Hassan R., Xiang L. [et al.]. Releasable PEGylation of mesothelin targeted immunotoxin SS1P achieves single dosage complete regression of a human carcinoma in mice // *Bioconjug. Chem.* 2007. V. 18. P. 773–784.
108. Zalipsky S., Qazen M., Walker J.A. 2nd, Mullah N. [et al.]. New detachable poly(ethylene glycol) conjugates: Cysteine-cleavable lipopolymers regenerating natural phospholipid, diacyl phosphatidylethanolamine // *Bioconjug. Chem.* 1999. V. 10. P. 703–707.
109. Greenwald R.B., Yang K., Zhao H., Conover C.D., Lee S., Filpula D. Controlled release of proteins from their poly(ethylene glycol) conjugates: Drug delivery systems employing 1,6-elimination // *Bioconjug. Chem.* 2003. V. 14. P. 395–403.
110. Greenwald R.B., Zhao H., Yang K., Reddy P., Martinez A. A new aliphatic amino prodrug system for the delivery of small molecules and proteins utilizing novel PEG derivatives // *J. Med. Chem.* 2004. V. 47. P. 726–734.
111. Falchi A., Taddei M. PEG-dichlorotriazine (PEG-DCT): A new soluble polymer-supported scavenger for alcohols, thiols, phosphines, and phosphine oxides // *Org. Lett.* 2000. V. 2. P. 3429–3431.
112. Srichana T., Suwandecha T. Polyethylene glycol in clinical application and PEGylated drugs / In: Biodegradable Polymers in Clinical Use and Clinical Development / Ed. A.J. Domb, N. Kumar, A. Ezra. John Wiley & Sons, Inc., 2011. P. 451–493.
113. Ross E.A., Branham M.L., Tebbett I.R. High mass clearance of autoantibodies from a murine model of lupus nephritis by immunoadsorption using star-configured polyethylene glycols // *J. Biomed. Mater. Res.* 2001. V. 55. P. 114–120.
114. Hsu C.W., Olabisi R.M., Olmsted-Davis E.A., Davis A.R., West J.L. Cathepsin K-sensitive poly(ethylene glycol) hydrogels for degradation in response to bone resorption // *J. Biomed. Mater. Res. A.* 2011. V. 98. P. 53–62.
115. Zalipsky S., Seltzer R., Menon-Rudolph S. Evaluation of a new reagent for covalent attachment

- of polyethylene glycol to proteins // *Biotechnol. Appl. Biochem.* 1992. V. 15. P. 100–114.
116. Zhang G., Wang X., Wang Z., Zhang J., Suggs L. A PEGylated fibrin patch for mesenchymal stem cell delivery // *Tissue Eng.* 2006. V. 12. P. 9–19.
117. Woodward C.A., Kaufman E.N. Enzymatic catalysis in organic solvents: Polyethylene glycol modified hydrogenase retains sulfhydrogenase activity in toluene // *Biotechnol. Bioeng.* 1996. V. 52. P. 423–428.
118. Vasudev S.S., Ahmad S., Parveen R., Ahmad F.J. [et al]. Formulation of PEG-ylated *L*-asparaginase loaded poly (lactide-co-glycolide) nanoparticles: Influence of pegylation on enzyme loading, activity and *in vitro* release // *Pharmazie.* 2011. V. 66. P. 956–960.
119. Abuchowski A., Vanes T., Palczuk N.C., Davis F.F. Alteration of immunological properties of bovine serum-albumin by covalent attachment of polyethylene-glycol // *J. Biol. Chem.* 1977. V. 252. P. 3578–3581.
120. Abuchowski A., McCoy J.R., Palczuk N.C., van Es T., Davis F.F. Effect of covalent attachment of polyethylene glycol on immunogenicity and circulating life of bovine liver catalase // *J. Biol. Chem.* 1977. V. 252. P. 3582–3586.
121. Roberts M.J., Bentley M.D., Harris J.M. Chemistry for peptide and protein PEGylation // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2002. V. 54. P. 459–476.
122. Kaul G., Amiji M. Long-circulating poly(ethylene glycol)-modified gelatin nanoparticles for intracellular delivery // *Pharm. Res.* 2002. V. 19. P. 1061–1067.
123. Bergström K., Holmberg K., Safranji A., Hoffman A.S. [et al.]. Reduction of fibrinogen adsorption on PEG-coated polystyrene surfaces // *J. Biomed. Mater. Res.* 1992. V. 26. P. 779–790.
124. Chen A., Kozak D., Battersby B.J., Forrest R.M. [et al.]. Antifouling surface layers for improved signal-to-noise of particle-based immunoassays // *Langmuir.* 2009. V. 25. P. 13510–13515.
125. Chamow S.M., Kogan T.P., Venuti M., Gadek T. Modification of CD4 immunoadhesin with monomethoxypoly(ethylene glycol) aldehyde via reductive alkylation // *Bioconjug. Chem.* 1994. V. 5. P. 133–140.
126. Kinstler O.B., Brems D.N., Lauren S.L., Paige A.G., Hamburger J.B., Treuheit M.J. Characterization and stability of *N*-terminally PEGylated rhG-CSF // *Pharm. Res.* 1996. V. 13. P. 996–1002.
127. Abello N., Kerstjens H.A., Postma D.S., Bischoff R. Selective acylation of primary amines in peptides and proteins // *J. Proteome Res.* 2007. V. 6. P. 4770–4776.
128. Abuchowski A., Kazo G.M., Verhoest C.R.Jr., Van Es T. [et al.]. Cancer therapy with chemically modified enzymes. I. Antitumor properties of polyethylene glycol-asparaginase conjugates // *Cancer Biochem. Biophys.* 1984. V. 7. P. 175–186.
129. Santos L.F., Iglesias A.H., Gozzo F.C. Fragmentation features of intermolecular cross-linked peptides using *N*-hydroxy- succinimide esters by MALDI- and ESI-MS/MS for use in structural proteomics // *J. Mass Spectrom.* 2011. V. 46. P. 742–750.
130. Zimmermann J.L., Nicolaus T., Neuert G., Blank K. Thiol-based, site-specific and covalent immobilization of biomolecules for single-molecule experiments // *Nat. Protoc.* 2010. V. 5. P. 975–985.
131. Schlapak R., Pammer P., Armitage D., Zhu R. [et al.]. Glass surfaces grafted with high-density poly(ethylene glycol) as substrates for DNA oligonucleotide microarrays // *Langmuir.* 2006. V. 22. P. 277–285.
132. Nathan A., Zalipsky S., Ertel S.I., Agathos S.N. [et al.]. Copolymers of lysine and polyethylene glycol: a new family of functionalized drug carriers // *Bioconjug. Chem.* 1993. V. 4. P. 54–62.
133. Zavareh S., Samandari G. Polyethylene glycol as an epoxy modifier with extremely high toughening effect: Formation of nanoblend morphology // *Polymer Engineering & Science.* 2013. (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pen.23733/abstract>).
134. Geoghegan K.F. Modification of amino groups / In: *Current Protocols in Protein Science.* 2001. Chapter 15. Unit 15.2. (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/0471140864.ps1502s04/abstract>).
135. Ikegawa S., Kinoshita J., Shimizu M., Tohma M. Radioimmunological characterization of anti lithocholic acid antisera elicited by [C-6] carboxylic acid *N*-succinimidyl esters as haptenic derivatives // *Yakugaku Zasshi: J. Pharmaceut. Soc. Japan.* 1989. V. 109. P. 306–311.
136. Kinstler O., Molineux G., Treuheit M., Ladd D. [et al]. Mono-*N*-terminal poly(ethylene glycol)-protein conjugates // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2002. V. 54. P. 477–485.
137. Xu H., Kaar J.L., Russell A.J., Wagner W.R. Characterizing the modification of surface proteins with poly(ethylene glycol) to interrupt platelet adhesion // *Biomaterials.* 2006. V. 27. P. 3125–3135.
138. Harris J.M., Kozlowski A. Polyethylene glycol and related polymers monosubstituted with propionic or butanoic acids and functional derivatives thereof for biotechnical applications : US Patent. 1997. 5672662 A (<http://www.google.es/patents/US5672662>).
139. Sartore L., Caliceti P., Schiavon O., Veronese F.M. Enzyme modification by MPEG with an amino acid or peptide as spacer arms // *Appl. Biochem. & Biotechnol.* 1991. V. 27. P. 45–54.
140. Veronese F.M., Sacca B., De Laureto P.P., Sergi M., Caliceti P., Schiavon O. [et al.]. New PEGs for peptide and protein modification, suitable for identification of the PEGylation site // *Bioconjug. Chem.* 2001. V. 12. P. 62–70.
141. Veronese F.M., Pasut G. PEGylation, successful approach to drug delivery // *Drug Discov. Today.* 2005. V. 10. P. 1451–1458.

142. Bentley M.D., Roberts M.J., Harris J.M. Reductive amination using poly(ethylene glycol) acetaldehyde hydrate generated *in situ*: Applications to chitosan and lysozyme // *J. Pharm. Sci.* 1998. V. 87. P. 1446–1449.
143. Bentley M.D., Harris J.M., Kozlowski A. Heterobifunctional poly(ethylene glycol) derivatives and methods for their preparation :1999. US Patent. US 6448369 B1. PCT US99/23536. (<http://www.google.com/patents/US6448369>).
144. Ryan S.M., Mantovani G., Wang X., Haddleton D.M. [et al.]. Advances in PEGylation of important biotech molecules: Delivery aspects // *Expert Opin. Drug Deliv.* 2008. V. 5. P. 371–383.
145. Veronese F.M., Mero A., Caboi F., Sergi M. [et al.]. Site-specific pegylation of G-CSF by reversible denaturation // *Bioconjug. Chem.* 2007. V. 18. P. 1824–1830.
146. Doherty D.H., Rosendahl M.S., Smith D.J., Hughes J.M. [et al.]. Site-specific PEGylation of engineered cysteine analogues of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor // *Bioconjug. Chem.* 2005. V. 16. P. 1291–1298.
147. Rosendahl M.S., Doherty D.H., Smith D.J., Carlson S.J. [et al.]. A long-acting, highly potent interferon alpha-2 conjugate created using site-specific PEGylation // *Bioconjug. Chem.* 2005. V. 16. P. 200–207.
148. Pasut G., Guiotto A., Veronese F.M. Protein, peptide and non-peptide drug PEGylation for therapeutic application // *Expert Opin. Ther. Pat.* 2004. V. 14. P. 859–894.
149. Shaunak S., Godwin A., Choi J.W., Balan S. [et al.]. Site-specific PEGylation of native disulfide bonds in therapeutic proteins // *Nat. Chem. Biol.* 2006. V. 2. P. 312–313.
150. Li X.Q., Lei J.D., Su Z.G. [et al.]. Comparison of bioactivities of monopegylated rhG-CSF with branched and linear mPEG // *Proc. Biochem.* 2007. V. 42. P. 1625–1631.
151. Monfardini C., Schiavon O., Caliceti P., Morpurgo M., Harris J.M., Veronese F.M. A branched monomethoxypoly(ethylene glycol) for protein modification // *Bioconjug. Chem.* 1995. V. 6. P. 62–69.
152. Kamigaito M., Ando T., Sawamoto M. Metal-catalyzed living radical polymerization // *Chem. Rev.* 2001. V. 101. P. 3689–3746.
153. Lecolley F., Tao L., Mantovani G., Durkin I. A new approach to bioconjugates for proteins and peptides («pegylation») utilising living radical polymerization // *Chem. Commun. (Camb.)*. 2004. V. 18. P. 2026–2027.
154. Jones M.W., Strickland R.A., Schumacher F.F., Caddick S. [et al.]. Polymeric dibromomaleimides as extremely efficient disulfide bridging bioconjugation and pegylation agents // *J. Am. Chem. Soc.* 2012. V. 134. P. 1847–1852.
155. Fan X., Lin L., Messersmith P.B. Cell fouling resistance of polymer brushes grafted from ti substrates by surface-initiated polymerization: Effect of ethylene glycol side chain length // *Biomacromolecules*. 2006. V. 7. P. 2443–2448.
156. Mantovani G., Lecolley F., Tao L. [et al.]. Design and synthesis of *N*-maleimido-functionalized hydrophilic polymers via copper-mediated living radical polymerization: A suitable alternative to PEGylation chemistry // *J. Am. Chem. Soc.* 2005. V. 127. P. 2966–2973.
157. Asayama S., Nogawa M., Takei Y., Akaike T., Maruyama A. Synthesis of novel polyampholyte comb-type copolymers consisting of a poly(L-lysine) backbone and hyaluronic acid side chains for a DNA carrier // *Bioconjug. Chem.* 1998. V. 9. P. 476–481.
158. Miyaji Y., Kasuya Y., Furuta Y., Kurihara A. Novel comb-shaped PEG modification enhances the osteoclastic inhibitory effect and bone delivery of osteoprotegerin after intravenous administration in ovariectomized rats // *Pharm. Res.* 2012. V. 29. P. 3143–3155.
159. Ryan S.M., Wang X., Mantovani G., Sayers C.T. Conjugation of salmon calcitonin to a combed-shaped end functionalized poly(poly(ethylene glycol) methyl ether methacrylate) yields a bioactive stable conjugate // *J. Control. Release.* 2009. V. 135. P. 51–59.
160. Da Pieve C., Blackshaw E., Missailidis S., Perkins A.C. PEGylation and biodistribution of an anti-MUC1 aptamer in MCF-7 tumor-bearing mice // *Bioconjug. Chem.* 2012. V. 23. P. 1377–1381.
161. Boomer R.M., Lewis S.D., Healy J.M., Kurz M. Conjugation to polyethylene glycol polymer promotes aptamer biodistribution to healthy and inflamed tissues // *Oligonucleotides*. 2005. V. 15. P. 183–195.
162. Setijadi E., Tao L., Liu J., Jia Z. Biodegradable star polymers functionalized with beta-cyclodextrin inclusion complexes // *Biomacromolecules*. 2009. V. 10. P. 2699–2707.
163. Santi D.V., Schneider E.L., Reid R., Robinson L., Ashley G.W. Predictable and tunable half-life extension of therapeutic agents by controlled chemical release from macromolecular conjugates // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2012. V. 109. P. 6211–6216.
164. Asayama S., Maruyama A., Cho C.S., Akaike T. Design of comb-type polyamine copolymers for a novel pH-sensitive DNA carrier // *Bioconjug. Chem.* 1997. V. 8. P. 833–838.
165. Srividhya M., Preethi S., Gnanamani A., Reddy B.S. Sustained release of protein from poly(ethylene glycol) incorporated amphiphilic comb like polymers // *Int. J. Pharm.* 2006. V. 326. P. 119–127.
166. Heredia K.L., Bontempo D., Ly T., Byers J.T. [et al.]. *In situ* preparation of protein-«smart» polymer conjugates with retention of bioactivity // *J. Am. Chem. Soc.* 2005. V. 127. P. 16955–16960.
167. Bontempo D., Maynard H.D. Streptavidin as a macroinitiator for polymerization: *In situ* protein-

polymer conjugate formation // *J. Am. Chem. Soc.* 2005. V. 127. P. 6508–6509.

168. Le Droumaguet B., Mantovani G., Haddleton D.M., Velonia K. Formation of giant amphiphiles by post-functionalization of hydrophilic protein–polymer conjugates // *J. Mater. Chem.* 2007. V. 17. P. 1916–1922.

169. Booth C., Gaspar H.B. Pegademase bovine (PEG-ADA) for the treatment of infants and children with severe combined immunodeficiency (SCID) // *Biologics.* 2009. V. 3. P. 349–358.

170. Dinndorf P.A., Gootenberg J., Cohen M.H., Keegan P., Pazdur R. FDA drug approval summary: Pegaspargase (oncaspar) for the first-line treatment of children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) // *Oncologist.* 2007. V. 12. P. 991–998.

171. Foster G.R. Pegylated interferons: Chemical and clinical differences (Review article) // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004. V. 20. P. 825–830.

172. Foser S., Schacher A., Weyer K.A., Brugger D. Isolation, structural characterization, and antiviral activity of positional isomers of monopegylated interferon alpha-2a (PEGASYS) // *Protein Expr. Purif.* 2003. V. 30. P. 78–87.

173. Thankamony G.N., Dunger D.B., Acerini C.L. Pegvisomant: Current and potential novel therapeutic applications // *Expert Opin. Biol. Ther.* 2009. V. 9. P. 1553–1563.

174. McGahan L. Continuous erythropoietin receptor activator (Mircera) for renal anemia // *Issues Emerg. Health Technol.* 2008. V. 113. P. 1–6.

175. Jevševar S., Kusterle M., Kenig M. PEGylation of antibody fragments for half-life extension // *Methods Mol. Biol.* 2012. V. 901. P. 233–246.

176. Khalili H., Godwin A., Choi J.W., Lever R., Brocchini S. Comparative binding of disulfide-bridged PEG-Fabs // *Bioconj. Chem.* 2012. V. 23. P. 2262–2277.

177. Rader C. Overview on concepts and applications of Fab antibody fragments // *Current Protocols in Protein Science.* 2009. Chapter 6. Unit 6.9. (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/0471140864.ps0609s55/abstract>).

178. Deeks E.D. Certolizumab pegol: A review of its use in the management of rheumatoid arthritis // *Drugs.* 2013. V. 73. P. 75–97.

179. Humphreys D.P., Heywood S.P., Henry A., Ait-Lhadj L. [et al.]. Alternative antibody Fab' fragment PEGylation strategies: Combination of strong reducing agents, disruption of the interchain disulphide bond and disulphide engineering // *Protein Eng. Des. Sel.* 2007. V. 20. P. 227–234.

180. Top A., Roberts C.J., Kiick K.L. Conformational and aggregation properties of a PEGylated alanine-rich polypeptide // *Biomacromolecules.* 2011. V. 12. P. 2184–2192.

181. Terpe K. Overview of tag protein fusions: From molecular and biochemical fundamentals to commercial systems // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2003. V. 60. P. 523–533.

182. Deiters A., Cropp T.A., Summerer D., Mukherji M., Schultz P.G. Site-specific PEGylation of proteins containing unnatural amino acids // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004. V. 14. P. 5743–5745.

183. Nestor J.J. Jr. The medicinal chemistry of peptides // *Curr. Med. Chem.* 2009. V. 16. P. 4399–4418.

184. Deiters A., Schultz P.G. *In vivo* incorporation of an alkyne into proteins in *Escherichia coli* // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005. V. 15. P. 1521–1524.

185. Cho H., Daniel T., Buechler Y.J., Litzinger D.C., Maio Z. Optimized clinical performance of growth hormone with an expanded genetic code // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011. V. 108. P. 9060–9065.

186. Fares F., Guy R., Bar-Ilan A., Felikman Y., Fima E. Designing a long-acting human growth hormone (hGH) by fusing the carboxyl-terminal peptide of human chorionic gonadotropin beta-subunit to the coding sequence of hGH // *Endocrinology.* 2010. V. 151. P. 4410–4417.

187. Sato H. Enzymatic procedure for site-specific pegylation of proteins // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2002. V. 54. P. 487–504.

188. Fontana A., Spolaore B., Mero A., Veronese F.M. Site-specific modification and PEGylation of pharmaceutical proteins mediated by transglutaminase // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2008. V. 60. P. 13–28.

189. DeFrees S., Wang Z.G., Xing R., Scott A.E., Wang J. GlycoPEGylation of recombinant therapeutic proteins produced in *Escherichia coli* // *Glycobiology.* 2006. V. 16. P. 833–843.

190. Schjoldager K.T., Clausen H. Site-specific protein O-glycosylation modulates proprotein processing – deciphering specific functions of the large polypeptide GalNAc-transferase gene family // *Biochim. Biophys. Acta.* 2012. V. 1820. P. 2079–2094.

191. Yu C.C., Kuo Y.Y., Liang C.F., Chien W.T., Wu H.T. Site-specific immobilization of enzymes on magnetic nanoparticles and their use in organic synthesis // *Bioconj. Chem.* 2012. V. 23. P. 714–724.

192. Пучков И.А., Кононова Н.В., Бобрускин А.И., Баирамашвили Д.И., Мартьянов В.А., Шустер А.М. Рекомбинантный гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Филграстим): Оптимизация условий конъюгирования с полиэтиленгликолем // *Биоорган. химия.* 2012. № 5. С. 545–554.

193. Yoshimoto N., Yamamoto S. PEGylated protein separations: Challenges and opportunities // *Biotechnol. J.* 2012. V. 7. P. 592–593.

194. Payne R.W., Murphy B.M., Manning M.C. Product development issues for PEGylated proteins // *Pharm. Dev. Technol.* 2011. V. 16. P. 423–440.

195. Busby T.F., Ingham K.C. Separation of macromolecules by ultrafiltration: Removal of

- poly(ethylene glycol) from human albumin // J. Biochem. Biophys. Methods. 1980. V. 2. P. 191–206.
196. Seely J.E., Richey C.W. Use of ion-exchange chromatography and hydrophobic interaction chromatography in the preparation and recovery of polyethylene glycol-linked proteins // J. Chromatogr. A. 2001. V. 908. P. 235–241.
197. Пучков И.А., Баирамашвили Д.И., Мягих И.В., Швец В.И. Пэгилированный рекомбинантный гранулоцитарный колониестимулирующий фактор пролонгированного действия: новая схема получения активной фармацевтической субстанции // Биотехнология. 2014. № 2. С. 31–62.
198. Morstyn G., Dexter T.M., Foote M. Filgrastim (r-metHuG-CSF) In Clinical Practice. Second Edition. N.Y., Basel, Hong Kong: Marcel Dekker, 1998. 696 p.
199. Tanaka H., Satake-Ishikawa R., Ishikawa M., Matsuki S., Asano K. Pharmacokinetics of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor conjugated to polyethylene glycol in rats // Cancer Res. 1991. V. 51. P. 3710–3714.
200. Allen R.C. *Ex vivo* half-life of neutrophils from healthy human subjects pre and post treatment with daily filgrastim or single-dose pegfilgrastim // Blood. 2002. V. 100. P. 243.
201. Molineux G., Kinstler O., Briddell B., Hartley C. [et al.]. A new form of Filgrastim with sustained duration *in vivo* and enhanced ability to mobilize PBPC in both mice and humans // Exp. Hematol. 1999. V. 27. P. 1724–1734.
202. Johnston E., Crawford J., Blackwell S., Bjurstrom T., Lockbaum P., Roskos L. [et al.]. Randomized, dose-escalation study of SD/01 compared with daily filgrastim in patients receiving chemotherapy // J. Clin. Oncol. 2000. V. 18. P. 2522–2528.
203. Holmes F.A., O'Shaughnessy J.A., Vukelja S., Jones S.E. [et al.]. Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim *once per cycle* versus daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer // J. Clin. Oncol. 2002. V. 20. P. 727–731.
204. Green M., Koelbl H., Baselga J., Galid A. [et al.]. A randomized, double blind, phase 3 study evaluating fixeddose, *once-per-cycle* pegylated filgrastim (SD/01) vs. daily filgrastim to support chemotherapy for breast cancer // Ann. Oncol. 2003. V. 14. P. 29–35.
205. Lyman G.H., Kuderer N., Greene J., Balducci L. The economics of febrile neutropenia: Implications for the use of colony-stimulating factors // Eur. J. Cancer. 1998. V. 34. P. 1857–1864.
206. Vose J.M., Crump M., Lazarus H., Emmanouilides C., Schenkein D., Moore J. [et al.]. Single dose pegfilgrastim (SD/01) is as effective as daily filgrastim following ESHAP chemotherapy for subjects with non-Hodgkin's lymphoma of Hodgkin's disease: Results of a randomized, open-label study // Blood. 2001. V. 98. P. 799.
207. Morstyn G., Foote M., Walker T., Molineux G. Filgrastim (rmetHuG-CSF) in the 21st century: SD/01 // Acta Haematol. 2001. V. 105. P. 151–155.

PEGYLATION, AS METHOD OF PRODUCTION PROLONGED FORMS OF BIOPHARMACEUTICAL DRUGS (PEGYLATED GRANULOCYTE COLONY-STIMULATING FACTOR AS CASE OF STUDY)

I.A. Puchkov^{1,2,*}, D.I. Bairamashvili³, V.I. Shvets¹

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

² Russian Pharmaceutical Company «Masterclone», Moscow, 119019 Russia

³ Test Biotechnological Production of the Genetically Engineered Preparations of M.M. Shemyakin and Yu.A. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry RAS, Moscow, 117997 Russia

* Corresponding author e-mail: poutchkov@mail.ru

By now the pegylation of biologically active molecules including proteins with an inert hydrophilic polymer polyethylene glycol (PEG) is an important area in the new generation of prolonged-action pharmaceutical preparations. The conjugated molecules usually have an improved pharmacokinetic profile, including reduced renal clearance, additional protection from the proteolytic enzymes and reduced immunogenicity, thus preserving the *in vivo* activity of the native preparation in the human body for a longer time. This review is focused on the example of the pegylation of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) and gives the opportunity to have a look at different ways of pegylation and the mechanism of this reaction. Besides, the review describes the different types of reactive PEG for the specific conjugation to biological molecules and benefits and disadvantages of these reagents.

Keywords: polyethylene glycol (PEG), biopharmaceutical drugs, granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), modification, cytokines, pharmacokinetic profile.

РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДА КОНТРОЛЯ МОНОМЕРНОЙ ПРИМЕСИ ГИДРОХЛОРИДА ГУАНИДИНА В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ «РАЗВЕТВЛЕННЫЙ ГИДРОХЛОРИД ОЛИГОГЕКСАМЕТИЛЕНГУАНИДИНА»

С.А. Кедик^{1,2}, заведующий кафедрой, генеральный директор,
Д.О. Шаталов^{1,2,*}, научный сотрудник, руководитель проекта,
С.Г. Бексаев^{1,2}, ведущий инженер, ведущий научный сотрудник,
И.П. Седишев², ведущий научный сотрудник, Е.С. Жаворонок²,
ведущий научный сотрудник, В.В. Суслов², заместитель директора
по производству, А.В. Панов^{1,2}, доцент, директор по науке

¹кафедра Биомедицинских и фармацевтических технологий
МИТХТ им. М.В. Ломоносова, Москва, 119571 Россия

²ЗАО «Институт фармацевтических технологий», Москва, 119571 Россия

*Автор для переписки, e-mail: shat-05@mail.ru

Описаны существующие методы определения гидрохлорида гуанидина при анализе различных образцов, указаны их недостатки, препятствующие осуществлению контроля мономера в фармацевтической субстанции. Разработана методика количественного определения гидрохлорида гуанидина в фармацевтической субстанции «разветвленный гидрохлорид олигогексаметиленгуанидина» с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии, проведена ее валидация с целью стандартизации субстанции по параметру «примесные соединения».

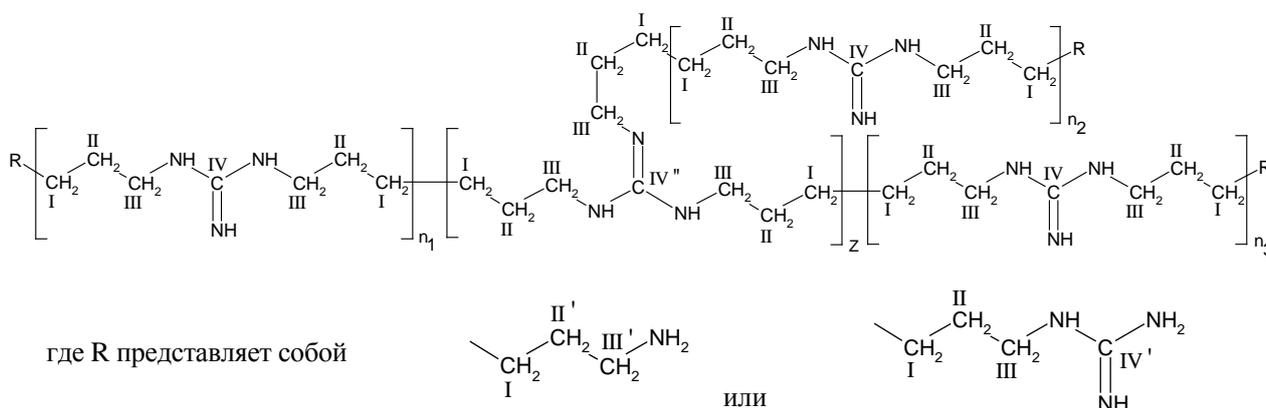
Ключевые слова: олигогексаметиленгуанидина гидрохлорид, гуанидина гидрохлорид, примесные соединения, высокоэффективная жидкостная хроматография.

Введение

Олиго- и полимерные биоцидные материалы приобретают все более широкое распространение в различных областях человеческой жизнедеятельности (медицина, ветеринария, строительство, очистка и обеззараживание воды и т.п.) [1–3]. Среди таких материалов особый интерес вызывают полигуанидины – вещества, содержащие в своем составе гуанидиновые фрагменты [4].

Высокая эффективность действия, наряду с низкой токсичностью, позволяет использовать

полигуанидины в медицинской практике для лечения вирусных и инфекционных заболеваний. Специалистами ЗАО «Институт фармацевтических технологий» была разработана технология получения олигомерного биоцида – разветвленного гидрохлорида олигогексаметиленгуанидина (ОГМГ-ГХ) [5–7] с целью использования его в качестве субстанции для основы эффективных противомикробных препаратов. Химическая структура ОГМГ-ГХ описывается следующей формулой:



Применение ОГМГ-ГХ в качестве фармацевтической субстанции связано напрямую с обеспечением человеческой жизнедеятельности, поддержанием здоровья, поэтому очень важен строгий контроль за безопасностью препарата. Одним из параметров такого контроля

является достоверное определение гуанидина гидрохлорида (ГХ), являющегося мономером в синтезе ОГМГ-ГХ и входящего в состав остаточных примесей в конечном продукте.

Известно, что в полимерном аналоге ОГМГ-ГХ – полигексаметиленгуанидина гидрохлориде

(торговое название «БИОПАГ») остаточные мономеры определяют методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) [8]. Однако данный метод имеет определенные недостатки: является полуколичественным, имеет высокий предел обнаружения, недостаточную точность и плохую воспроизводимость. Существуют и другие методы количественного определения ГГХ в различных образцах [9], однако применение их для контроля данного мономера в субстанции невозможно ввиду того, что наличие в образце олигомерного продукта на основе ГГХ (ОГМГ-ГХ) вносит существенную ошибку. В связи с этим целью данной работы была разработка высокоточного, аппаратно-доступного и селективного метода количественного контроля гидрохлорида гуанидина для стандартизации фармацевтической субстанции ОГМГ-ГХ. Наиболее удовлетворяющим данным требованиям является метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Экспериментальная часть

Основным объектом исследования была синтезированная нами субстанция ОГМГ-ГХ ($M_n = 708$ Да, степень разветвления 0.31), получаемая поликонденсацией гидрохлорида гуанидина с гексаметилендиамином [10]. Разработка методики ВЭЖХ для количественного определения гидрохлорида гуанидина в ОГМГ-ГХ проводилась с использованием жидкостного градиентного хроматографа «Стайер» с колонкой Luna C18(2) размером 4.6×250 мм, заполненной сорбентом с размером частиц 5 мкм, с УФ-детектированием (длина волны 205 нм). В качестве стандарта применяли гидрохлорид гуанидина по [11]. В качестве подвижной фазы А

использовали фосфатный буферный раствор [12], а в качестве подвижной фазы В – ацетонитрил для хроматографии [13]. Для проведения экспериментов готовили растворы субстанции ОГМГ-ГХ и стандартного гидрохлорида гуанидина концентраций 10 мг/мл и 1.000 ± 0.0005 мг/мл, соответственно, а также градуировочные растворы гидрохлорида гуанидина с концентрациями 6.18, 12.36 и 100 мкг/мл. Эксперименты проводили при 18–23°C в градиентном режиме (программа градиента приведена в табл. 1); объем вводимой пробы составлял 20.0 мкл, время анализа – 20 мин.

Таблица 1. Программа градиента

Время, мин	Фаза А, %	Фаза В, %	Поток, мл/мин
0	100	0	1
4	100	0	1
5	5	95	1
6	5	95	2
9	5	95	2
10	100	0	1
20	100	0	1

Для валидации разработанной методики количественного определения гидрохлорида гуанидина оценивали такие показатели как специфичность [14], точность по параметру открываемости [15, 16], достоверность по параметрам повторяемости [17] и воспроизводимости [17], предел количественного определения [18] и стабильность раствора пробы [19, 20].

Результаты и их обсуждение

ВЭЖХ-хроматограммы градуировочного раствора и раствора субстанции ОГМГ-ГХ в одном и том же растворителе приведены на рис. 1.

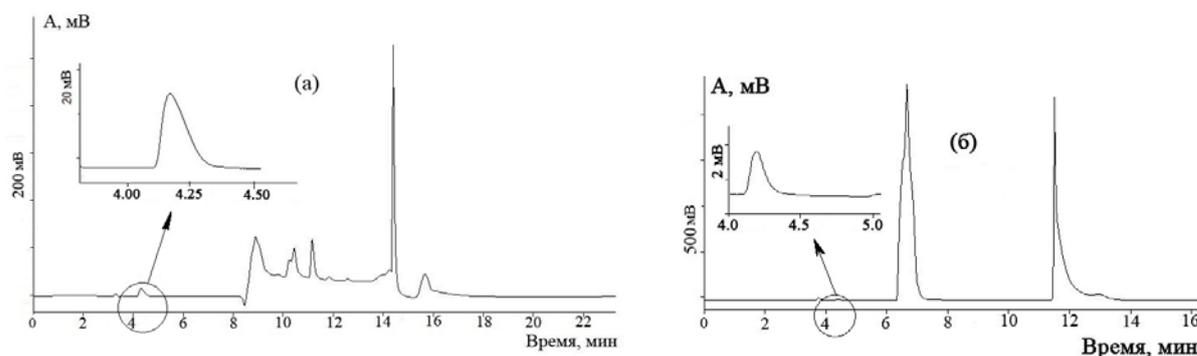


Рис. 1. Типичные ВЭЖХ-хроматограммы градуировочного раствора (а) и раствора субстанции ОГМГ-ГХ (б).

Из них видно, что гидрохлорид гуанидина имеет четко выраженный пик в области времени удерживания 4.0–4.5 мин, который не перекрывается с пиками, соответствующими другим компонентам системы. Предварительные эксперименты показали, что для используемого растворителя в этой области времен какие-либо пики также отсутствуют. Таким образом, хроматограммы удовлетворяют крите-

рию специфичности методики.

Для количественного определения гидрохлорида гуанидина с использованием стандартных растворов была построена градуировочная зависимость (рис. 2). Экспериментально полученные точки описываются уравнением прямой $y = 0.2325x - 0.1054$ с коэффициентом корреляции 1.00. Расчет содержания гуанидина гидрохлорида ([ГГХ]) в

субстанции проводили по формуле:

$$[\text{ГГХ}] = \frac{C_{\text{исп}} \cdot V \cdot P}{a} \cdot 100\%$$

где $C_{\text{исп}}$ – концентрация гуанидина в испытуемом растворе, полученная по градуировочному графику, мкг/мл; a – навеска субстанции, использованная при приготовлении испытуемого раствора, мкг; P – содержание основного вещества в стандартном образце, % мас.; V – объем мерной колбы, использованной для приготовления испытуемого раствора (100 мл).

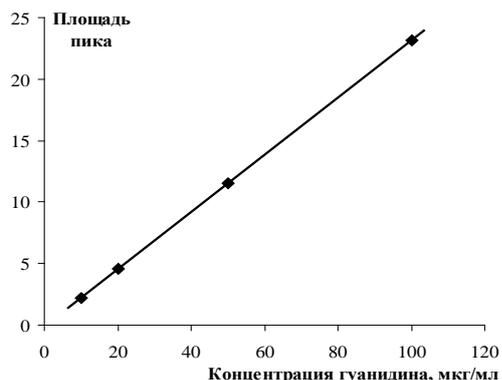


Рис. 2. Градуировочная зависимость площади пика от концентрации стандартного раствора гидрохлорида гуанидина.

По результатам количественного определения гидрохлорида гуанидина в образце с известной концентрацией (20 мг/мл) в соответствии с предлагаемой методикой и способом расчета, был рассчитан параметр открываемости R [15]:

$$R = \frac{X}{X_0} \cdot 100\%$$

где X_0 – известное содержание ГГХ; X – найденное содержание ГГХ.

Значение R составляет 97.0%. Согласно [16], для удовлетворения критерию точности значение R должно составлять $100 \pm 5\%$, так что разработанная методика данному критерию удовлетворяет.

Достоверность разработанной методики оценивали по ее повторяемости и воспроизводимости. Результаты количественного определения гидрохлорида гуанидина в двух сериях измерений субстанции ОГМГ-ГХ представлены в табл. 2. При статистической обработке результатов по известным уравнениям [17] рассчитывали среднее арифметическое значение относительной площади пика \bar{A} , дисперсию S^2 , стандартное отклонение S и относительное стандартное отклонение $S_{\text{отн}}$.

Таблица 2. Содержание гидрохлорида гуанидина в двух сериях измерений субстанции ОГМГ-ГХ согласно разработанной методике ВЭЖХ

1 серия			2 серия		
№ образца	Отн. площадь пика A	Концентрация гуанидина, мкг/мл	№ образца	Отн. площадь пика A	Концентрация гуанидина, мкг/мл
1.1	9.113	39.65	2.1	9.236	40.18
1.2	8.674	37.76	2.2	8.779	38.21
1.3	8.492	36.98	2.3	8.371	36.46
1.4	8.935	38.88	2.4	8.882	38.66
1.5	8.487	36.96	2.5	8.767	38.16
1.6	8.775	38.20	2.6	8.455	36.82
$\bar{A} = 8.746$ $S^2 = 0.0616$ $S = 0.2482$ $S_{\text{отн}} = 2.84\%$			$\bar{A} = 8.748$ $S^2 = 0.0971$ $S = 0.3116$ $S_{\text{отн}} = 3.56\%$		
$F = 1.25$					

Из данных таблицы видно, что относительное стандартное отклонение для каждой серии образцов не превышает 5%, что свидетельствует об удовлетворении методики критерию повторяемости.

Воспроизводимость методики [17] оценивали с помощью критерия Фишера F (при уровне значимости $\alpha = 0.05$, и степенях свободы дисперсий S^2_1 и S^2_2 – 5 и 5 соответственно):

$$F = \frac{S^2_1}{S^2_2}$$

где S^2_1 и S^2_2 – величины дисперсий, при условии, что $S^2_1 > S^2_2$.

Полученное значение критерия Фишера согласно табл. 2 не превышает критического значения 5.05, что подтверждает воспроизводимость методики.

Предел количественного определения методики оценивали с использованием калибровочной прямой, по показателю LOQ [18]:

$$LOQ = 10 \cdot \frac{s}{b}$$

где b – наклон калибровочной прямой, s – стандартное отклонение сигнала.

Для 1-й серии образцов (табл. 2) $b = 0.2325$, а $s = 0.2482$, так что нижний предел количествен-

ного определения методики составляет $LOQ = 10.7$ мкг/мл.

В заключение оценивали стабильность растворов анализируемой пробы в течение 30 ч (табл. 3). Относительное стандартное отклонение пло-

Таблица 3. Стабильность раствора пробы при хранении по результатам разработанной методики ВЭЖХ

Время хранения, ч	Отн. площадь пика А	Концентрация гуанидина, мкг/мл
1	9.312	40.50
2	8.941	38.91
6	8.764	38.15
8	8.821	38.39
24	8.438	36.75
30	8.678	37.78
$\bar{A} = 8.826$ $S^2 = 0.08515$ $S = 0.2918$ $S_{отн} = 3.31\%$		

щадей пиков на хроматограммах испытуемых растворов, полученных в течение 24 ч, не должно быть более 5%. Из табл. 3 следует, что разработанный метод удовлетворяет критерию стабильности, по крайней мере, в течение 30 ч.

Выводы

Разработан ВЭЖХ-метод количественного определения гидрохлорида гуанидина в фармацевтической субстанции – «разветвленном гидрохлориде олигогексаметиленгуанидина» и проведена его валидация по показателям специфичности, точности по параметру открываемости, достоверности по параметрам повторяемости и воспроизводимости, пределу количественного определения и стабильности раствора пробы. Проведенные исследования показывают возможность использования разработанного метода ВЭЖХ для стандартизации субстанции по параметру «примесные соединения».

ЛИТЕРАТУРА:

- Feng L., Wu F., Li J., Jiang Y., Duan X. Antifungal activities of polyhexamethylene biguanide and polyhexamethylene guanide against the citrus sour rot pathogen *Geotrichum citri-aurantii* in vitro and in vivo // Postharvest Biology & Technology. 2011. V. 61. № 2-3. P. 160–164.
- Зубрилов С.П. Современные подходы к оснащению морских и речных судов установками по очистке питьевых, сточных и нефтесодержащих вод // Журн. унив-та водных коммуникаций. 2013. № 1. С. 95–97.
- Пантелеева Л.Г. Вирулицидная активность катионных поверхностно-активных веществ и дезинфицирующих средств на их основе // Дезинфекционное дело. 2006. № 1. С. 34–38.
- Воинцева И.И., Гембицкий П.А. Полигуанидины – дезинфекционные средства и полифункциональные добавки. М.: ЛКМ-пресс, 2009. С. 6–21.
- Кедик С.А., Седишев И.П., Панов А.В., Жаворонок Е.С., Ха Кам Ань. Разветвленные олигомеры на основе производного гуанидина и содержащее их дезинфицирующее средство : пат. РФ 2443684. Заявл. 13.12.2010, опубл. 27.02.2012.
- Кедик С.А., Панов А.В., Сакаева И.В., Седишев И.П., Черта Ю.В. Дезинфицирующее средство, содержащее разветвленные олигомеры на основе производного гуанидина, и его применение в водоочистке : пат. РФ 2461611. Заявл. 21.06.2011, опубл. 20.09.2012.
- Кедик С.А., Бочарова О.А., Ха Кам Ань, Панов А.В., Седишев И.П., Жаворонок Е.С., Тимофеева Т.И., Суслов В.В., Бексаев С.Г. Структура и молекулярно-массовые характеристики гидрохлоридов олигогексаметиленгуанидинов // Хим.-фарм. журн. 2010. Т. 44. № 10. С. 40–45.
- http://www.biopag.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=71&Itemid=163
- <http://www.ngpedia.ru/id642829p1.html>
- Седишев И.П. Способ получения дезинфицирующего средства (варианты): пат. РФ 2223791. Заявл. 10.10.2003, опубл. 20.02.2004.
- Государственная фармакопея XII издания. Т. 1. М: Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 2008. С. 259.
- Лурье Ю.Ю. Справочник по аналитической химии. М.: Химия, 1979. С. 309.
- Государственная фармакопея XII издания. Т. 1. С. 240.
- Руководство для предприятий фармацевтической промышленности: методические рекомендации. М.: Спорт и Культура – 2000, 2007. С. 22–24.
- АОАС, Peer-Verified Methods Program: Manual on Policies and Procedures. USA, Arlington, Va., 1993. P. 10.
- FDA Bioanalytical Method Validation Guidance for Industry. May 2001. P. 5.
- ГОСТ Р ИСО 5725-2-2002, часть 2 «Основной метод определения повторяемости и воспроизводимости стандартного метода измерений» (5725-2-2002-1, 5725-2-2002-2, 5725-2-2002-3).

18. Руководство для предприятий фармацевтической промышленности: методические рекомендации. С. 31–33.
19. Там же. С. 49.
20. FDA Bioanalytical Method Validation Guidance for Industry. P. 6–8.

DEVELOPMENT AND VALIDATION OF THE METHOD OF CONTROL MONOMER IMPURITIES GUANIDINE HYDROCHLORIDE IN PHARMACEUTICAL SUBSTANCE “BRANCHED HYDROCHLORIDE OLIGO(HEXAMETHYLENEGUANIDINE)”

S.A. Kedik^{1,2}, D.O. Shatalov^{1,2,@}, S.G. Beksaev^{1,2}, I.P. Sedishev², E.S. Zhavoronok², V.V. Suslov², A.V. Panov^{1,2}

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

² *ZAO «Institute of Pharmaceutical Technologies», Moscow, 119571 Russia*

[@] *Corresponding author e-mail: shat-05@mail.ru*

Some existing methodologies for quantitative estimation of guanidine hydrochloride during the analysis of various samples were described. Their shortcomings impeding the implementation of the control of the monomer in the pharmaceutical substance were identified. A method for quantitative determination of guanidine hydrochloride in pharmaceutical substance “branched oligo(hexamethyleneguanidine) hydrochloride” by high performance liquid chromatography was developed. The method was validated to standardize the substance by the parameter “impurity compounds”.

Keywords: *branched oligo(hexamethyleneguanidine) hydrochloride, guanidine hydrochloride, impurity compounds, high performance liquid chromatography.*

ФИТОХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ СОЗДАНИЯ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛИТОЛИЗА ОКСАЛАТНЫХ КОНКРЕМЕНТОВ

Н.Г. Чабан¹, доцент, А.Е. Степанов^{1,*}, ведущий научный сотрудник,
Л.М. Рапопорт², профессор, Д.Г. Цариченко², профессор,
Д.О. Подволоцкий¹, аспирант

¹кафедра Общей химической технологии МИТХТ им. М.В. Ломоносова, 119571 Россия

²кафедра Урологии 1 МГМУ им. И.М. Сеченова, 119992 Россия

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

В статье рассматриваются особенности применения фитопрепаратов для профилактики и лечения мочекаменной болезни, в частности, оксалатного нефролитиаза.

Ключевые слова: фитопрепараты, оксалатные конкременты, литолиз.

Введение

Мочекаменная болезнь (МКБ) относится к числу наиболее распространенных в урологической практике: в развитых странах мира из каждых 10 млн. населения этой болезнью страдают 400 тысяч человек [1]. Камнеобразованию в организме способствуют: нарушение обмена веществ, инфекции мочевыводящих путей, изменения активной реакции мочи, нарушение питьевого режима, хронические гиповитаминозы (особенно недостаток витаминов А, В1 и В6).

По химическому составу различают камни оксалатные, фосфатные, уратные, карбонатные, реже встречаются цистиновые, белковые, холестериновые [2]. Основу органической части мочевых камней составляют белки и гликопротеины [3]. Поскольку влиять на неорганическую составляющую камня безвредными для организма человека методами практически невозможно, основное внимание обращают на необходимость растворения органической матрицы.

Многогранность действия лекарственных растительных средств превращает фитотерапию в незаменимый компонент комплексного лечения МКБ. В России наиболее широко применяются такие препараты, как *блемарен*, *канефрон*, *пролит*, *цистон*. Установлено [4, 5], что цитратная терапия (*блемарен*) перспективна для растворения уратных камней; *канефрон* эффективен только при литолизе оксалатных конкрементов, содержащих в своем составе менее 50% моногидрата оксалата кальция (вевеллита); препарат *пролит* может разрушать фосфатные камни, *цистон* – в основном уратные.

Наиболее рационально использовать фитопрепараты в тех случаях, когда требуется длительное применение лекарств, т.е. при хронических воспалительных заболеваниях мочеполовой системы, для поддержания эффекта ранее проведенного интенсивного лечения, снижения нежелательного побочного действия химиопрепаратов, повышения эффективности комплексного лечения. Таким образом, фитотерапия расширяет возможности врача, когда применение химиотерапевтических средств недостаточно

эффективно или нежелательно. Разрабатываемые фитопрепараты должны обладать мочегонными, спазмолитическими, противовоспалительными свойствами, предотвращать кристаллизацию и рост мочевых камней, образовывать коллоидные растворы, изменять кислотность мочи, регулировать обмен веществ.

В настоящее время известно несколько десятков трав, применяемых для лечения МКБ. Изолированное применение трав применяется редко, обычно используют сборы. Преимущество применения сборов из лекарственных трав перед синтетическими препаратами состоит в следующем:

- практически отсутствуют осложнения и нежелательные побочные эффекты;
- увеличивается простор для маневрирования, что позволяет избежать привыкания, снижающего конечный результат;
- возможность подбора таких комбинаций лекарственных трав, которые, с одной стороны, взаимно усиливают индивидуальные свойства, а с другой – обеспечивают весь необходимый для большого набора биологически активных веществ, как-то: флавоноиды, эфирные масла, полифенолы, гликозиды, алкалоиды, дубильные вещества, витамины, горечи, слизи, органические кислоты, кумарины, фитонциды, минеральные соли, смолы, масла, камеди.

В предлагаемой вашему вниманию работе представлены результаты многолетних исследований по созданию фитопрепаратов для литолиза мочевых камней, преимущественно оксалатных как наименее изученных и наиболее трудно выводимых из организма.

Методическая часть

Объектами исследования служили мочевые камни, полученные от 258 больных, из них 93 пациента имели оксалатные конкременты с различным содержанием вевеллита $\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ и вевеллита $\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Перечень растений с камнеразрушающими свойствами, использованных в работе в виде экстрактов индивидуальных трав и сборов, и их состав приведены в табл. 1.

Таблица 1. Растения с камнеразрушающими свойствами и их характеристики

Растение	Состав	Свойства
1	2	3
Бедренец, или камнеломка язычковая (корневище)	Лигнаны (филантин, гипофилантин и др.), терпены (лимонен, люпеол, ацетат люпеола), флавоноиды (кверцетин, кверцетрин, астрагалин, рутин), бензеноиды, алкалоиды, стероиды, танины, сапонины [6].	Мочегонное, противовоспалительное, потогонное, вяжущее, обезболивающее действие, влияет на кристалло-коллоидное соотношение состава камней [7].
Береза (листья)	Эфирное масло сложного состава, в том числе: бициклический сесквитерпен – бетулин $C_{15}H_{22}$, бициклический сесквитерпеновый спирт – бетуленол, бициклический сесквитерпен – карофиллен [8].	Мочегонное, желчегонное, бактерицидное действие [7].
Береза (почки)	Фитонциды, бетулоретиноловая кислота, смола, эфирное масло, сапонины, дубильные вещества [8].	Мочегонное, бактерицидное действие, снижает pH мочи [7].
Бессмертник (цветочные корзинки)	Флавоноиды, дубильные вещества, эфирное масло, сахара, смолы, флавоны, сапонины, стерины, высокомолекулярные спирты, витамины С, К [8].	Мочегонное, противовоспалительное, спазмолитическое, желчегонное, седативное, антибактериальное действие [9].
Горец птичий (трава)	Кверцетин и его производные; действующие вещества – соли кремниевой кислоты [8].	Соли кремниевой кислоты регулируют коллоидное состояние мочи и препятствуют образованию мочевых камней [9].
Зверобой (листья)	Флавоноиды (рутин, кверцетин, гипероцид), антоцианы, сапонины, эфирное масло, каротин, холин, витамины С, РР, алкалоиды, смолистые и дубильные вещества. Основные действующие вещества – конденсированные антраценовые производные – гиперин, псевдогиперин; количество их достигает 0.5% [7].	Мочегонное, бактерицидное, спазмолитическое действие, улучшает желчеотделение, восстанавливает нормальную перистальтику, снимает спазм кровеносных сосудов. Может взаимодействовать с неорганической составляющей камня, разрушая в основном оксалаты кальция [9].
Крапива (листья)	Поливитаминозное сырье: витамины К, С, В ₂ , пантотеновая кислота; каротиноиды, β-каротин, ксантофилл, уртицин, дубильные вещества, муравьиная кислота, минеральные соли, рибофлавин, фитостерон, гистамин [8].	Мочегонные, противовоспалительные свойства, нормализует обмен веществ, снижает синтез щавелевой кислоты [6].
Кукурузные рыльца (цветок)	Горькие гликозиды, сапонины, эфирные масла, крахмал, пентозаны, камедь, криптоксантин, инозит, ситостерол, никотиновая, аскорбиновая и пантотеновая кислоты, кверцетин, изокверцетин, флавоновые производные, биотин, сахара, витамины В ₁ , В ₂ , В ₆ и К [8, 10].	Мочегонное, желчегонное, противовоспалительное, успокаивающее действие [10].
Лапчатка прямостоячая (корни)	15–30% – дубильные вещества с преобладанием конденсированных танинов (в основном представлены полимерами катехинов – флавонола-3). Содержит эллаговую и хинную кислоты [8].	Мочегонное, противовоспалительное и противомикробное действие. Разрушает мочевые камни, взаимодействуя с неорганической и органической составляющими камня. Хинная кислота может взаимодействовать с органической матрицей камня, дубильные вещества – связываться с белками, уменьшая всасываемость кальция из кишечника в кровь [7, 10, 11].

1	2	3
Любисток (трава)	Фурукумарины (псорален и бергаптен), крахмал, яблочная кислота, витамины, лецитин (фосфатидилхолин), камедь, смолистые и горькие вещества, эфирное масло, главной составляющей которого является 1-терпинол.	Мочегонное, бактерицидное, обезболивающее действие, растворяет и выводит из мочевых путей слизь, способен изменять состав мочи и выводить из организма мочевину и соли мочевой кислоты [6, 10].
Марена красильная (корни)	Различные антрахиноны и их производные: руберитриновая кислота, галиозин, пурпурин, пурпуроксантин, псевдопурпурин, рубиадин, иберичин, а также ализарин в свободном состоянии [7, 8].	Мочегонное, бактерицидное, обезболивающее действие; усиливает перистальтику гладкой мускулатуры мочеточников; обладает способностью разрыхлять и разрушать мочевые камни, содержащие фосфаты кальция и магния [6, 7, 9, 10].
Пастушья сумка (трава)	Органические кислоты: винная, лимонная, яблочная, щавелевая, фумаровая, рамногликозид гиссопин, сапонины, кумарины, флавоноиды, фитонциды, инозит, тирамин, жирное масло, дубильные вещества, витамины К, А, В ₁ и В ₂ , холин, ацетилхолин [7–9].	Мочегонное, желчегонное, вяжущее, кровоостанавливающее действие [10, 11].
Расторопша (трава)	Жирные масла, эфирные масла, смолы, слизь, микроэлементы, биогенные амины – гистамин, флавонолигнаны – силибин, силидианин, силихристин. Активное вещество – силимарин [9].	Желчегонные и противовоспалительные свойства [9].
Розмарин (листья)	Эфирные масла, состоящие из цинеола, камфоры, борнеола, лимонена, пинена, камфена, борнил-ацетата; дубильные вещества, смолы, горечи, флавоноиды, растительные кислоты. Самый мощный из них – розмариновая кислота. Содержит железо, магний, фосфор, калий, натрий и цинк. Активные составляющие – флавоноиды, розмариновая кислота, борнеол, или эндо-1,7,7-триметилбицикло-(1,2,2)-гептанол-2 – относится к терпеновым спиртам [7, 8].	Мочегонное, обезболивающее, бактерицидное, желчегонное, антиспазматическое [7, 9] действие, сильный стимулятор и источник антиоксидантов.
Ромашка (цветки)	Сесквитерпены, в т.ч. из алифатических – фарнезен, из моноциклических – бисаболон и его оксиды, из бициклических – кадинен, флавоноиды: апиин, кверцимертрин, кумарины: умбеллиферон, герниарин, тритерпеновые спирты (таракостерол), аскорбиновая кислота, каротин, слизистые вещества, эфирное масло, специфическим компонентом которого является хамазулен [7, 8].	Эфирное масло обладает дезинфицирующим и противовоспалительным действием; хамазулен и матрицин ослабляют аллергические реакции. Флавоноиды и кумарин оказывают умеренное спазмолитическое действие [7, 9, 10].
Смородина черная (листья)	Эфирное масло, фитонциды, сера, серебро, медь, аскорбиновая кислота, пектиновые и дубильные вещества.	Противовоспалительное, противогрибковое, противомикробное, слабительное, мочегонное, вяжущее действие, выводит из организма мочевую и щавелевую кислоты и их соли [7, 8].
Солодка (корни)	Флавоноиды, гликозиды, ситостерин, крахмал, сахароза, глюкоза, камедь, слизистые, горькие и пектиновые вещества, эфирные масла, минеральные соли [7, 12].	Мочегонное, противовоспалительное, спазмолитическое действие [10, 12].
Толокнянка (листья)	Галловая кислота и продукт ее димерной конденсации эллаговая кислота [8, 9].	Мочегонное, бактерицидное обезболивающее действие [6, 7, 10].
Хвощ полевой (трава)	Силантрены, кремниевая кислота H ₄ SiO ₄ , флавоноиды, в том числе эквизетрин [6, 8, 9].	Сильное мочегонное действие (усиливает мочевыделение на 68%); благодаря коллоидным свойствам, предупреждает образование мочевых камней [7, 9].

Методика проведения эксперимента состояла в следующем: навеску высушенного и тщательно измельченного растительного препарата массой 1 г помещали в стеклянный сосуд, заливали кипящей водой в количестве 100 мл, закрывали сосуд крышкой и полученную смесь настаивали в термостате при $t = 50^{\circ}\text{C}$ в течение 1 ч. Экстракт после охлаждения до комнатной температуры отделяли на фильтре от растительной массы и хранили в холодильнике в течение всего времени проведения экспериментов. Выбранные для исследования образцы камней после установления их фазового состава, съемки микрофотографий, определения плотности и массы заливали 20 мл растительного экстракта и выдерживали в термостате в течение 21 дня при температуре 38°C , соответствующей температуре в почке. Каждые 7 дней образец камня вынимали из реакционного сосуда, обсушивали фильтровальной бумагой до полного удаления капель жидкости и заливали свежей порцией экстракта. По окончании эксперимента образцы высушивали до постоянной массы и определяли потерю массы после действия экстракта заданного состава.

Определение элементного состава образцов и исследование их морфологии выполняли на сканирующем электронном микроскопе JSM-5910L (JEOL 100CX, Япония), снабженном приставкой для энергодисперсионного анализа INCA EDS (Oxford Instruments). Результаты энергодисперсионного анализа носят качественный характер по двум причинам: во-первых, данный метод не дает возможности определять содержание присутствующего в образцах водорода и, во-вторых, не позволяет количественно установить содержание углерода, поскольку образцы имеют непроводящую поверхность и перед анализом необходимо наносить на них токопроводящую углеродную пленку (установка EMS45OX). Поэтому определение химического состава по данным энергодисперсионного анализа возможно только в сочетании с данными рентгенофазового анализа. Все микрофотографии выполняли в режиме композиционного Z-контраста, при котором яркость изображения зависит от порядкового номера химического элемента (Z): чем светлее участок на микрофотографии, тем больше содержание в данном участке элементов с высоким порядковым номером.

Рентгенографические исследования проводили на дифрактометрах D8 DISCOVER с GADDS и D2 PHASER (фирма Bruker) на $\text{CuK}\alpha$ -излучении. Первый из дифрактометров предназначен для микрорентгенофазового анализа и позволяет получать рентгенограммы образцов без их разрушения. Направление рентгеновского луча в данном дифрактометре на нужный участок (от 50 μ) производится системой видео-

и лазерного наведения. Дифрактометр D2 PHASER обладает большей разрешающей способностью по сравнению с D8 DISCOVER, что позволило провести более детальный анализ рентгенограмм исследуемых образцов.

Плотность мочевых камней (в относительных единицах Н) *in vivo* определяли методом спиральной рентгеновской компьютерной томографии на приборе фирмы General Electric. Далее, используя уравнение связи плотности, вычисленной из рентгенографических данных ρ ($\text{г}/\text{см}^3$), и Н, найденной методом компьютерной томографии, выявили связь между ними:

$$\rho(\pm 0.07) = 1.539 + 0.000485\text{H} \quad [13].$$

Данное уравнение позволяет по плотности кристалла, определяемой методом томографии *in vivo*, оценить состав камня, если он однофазен или содержит одну фазу в преобладающем количестве, что чаще всего и наблюдается на практике. Для определения доли каждого компонента, входящего в состав камня, используют формулу аддитивности:

$$\rho = x\rho_1 + (1 - x)\rho_2,$$

где ρ – расчетное значение плотности, $\text{г}/\text{см}^3$; ρ_1 – значение плотности первого компонента, $\text{г}/\text{см}^3$; ρ_2 – значение плотности второго компонента, $\text{г}/\text{см}^3$; x – доля первого компонента.

Измерения рН растворов проводили с помощью универсального рН-метра марки рН-340 Эконикс Эксперт. Эксперимент выполняли, используя аналитические весы OHAUS Pioneer и термостат марки U-10, Германия.

Результаты и их обсуждение

МКБ – сложный физико-химический процесс, связанный с нарушением коллоидного равновесия из-за снижения содержания в моче защитных коллоидов. Оксалатное соле- и камнеобразование возможно только при наличии в моче щавелевой кислоты. В норме пищевая щавелевая кислота выводится кишечником в виде кристаллов оксалата кальция; та ее часть, которая циркулирует в крови, утилизируется печенью; некоторое количество щавелевой кислоты выводится почками в несвязанном состоянии или в виде кристаллов оксалата кальция. Роль самих почек в регуляции баланса щавелевой кислоты в организме несомненна: при избыточном содержании в первичной моче она реабсорбируется и в дальнейшем частично утилизируется в печени, выводится кишечником и вновь экскретируется почками. Поэтому от функционального состояния дистальных отделов канальцев и нефронов зависит появление оксалатурии и оксалурии [14]. В норме уровень щавелевой кислоты в сыворотке крови достигает 0.011 ммоль/л, в моче – 0.22 ммоль/л в сутки [15].

Биохимический эндогенный синтез щавелевой кислоты изучен недостаточно. В то же вре-

мя существует мнение, что он может активизироваться недостаточностью витаминов В1 и В6. Поэтому при выборе фитопрепаратов для профилактики оксалатного нефролитиаза необходимо присутствие в их составе указанных витаминов.

Оксалатные камни – это плотные образования черно-серого цвета, с шиповатой поверхностью. Они легко ранят слизистую оболочку, в результате чего кровяной пигмент окрашивает их в темно-коричневый или черный цвет. Оксалаты в камнях представлены: двумя формами: ведделитом $\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ и вевеллитом $\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, причем фаза вевеллита доминирует [14]. Помимо неорганической составляющей, оксалатные камни включают также органическую матрицу, которая состоит преимущественно из аминокислот глутамина и аспарагиновой кислоты [2, 3].

В литературе приведено множество составов сборов растений, рекомендуемых при лечении МКБ [6–12], однако, известные составы, наряду с достоинствами, имеют и недостатки. Так, сбор, состоящий из *фасоли обыкновенной (стручки), пустырника волосистого (листья), бедреницы, или камнеломки (корни), грыжника гладкого (трава), пастушьей сумки (трава)*, мало эффективен вследствие недостаточного мочегонного действия. Кроме того, листья пустырника волосистого обладают кумулятивными свойствами, что приводит к токсическому эффекту данного сбора при его длительном применении. Сбор, в состав которого входят *анис (плоды), петрушка посевная (плоды), пастушья сумка (трава), можжевельник обыкновенный (плоды), стальник колючий (корень), любисток лекарственный (корень), одуванчик лекарственный (корень)*, может вызвать движение конкрементов, что вызывает болевой синдром, иногда даже необходимо неотложное хирургическое вмешательство. Он имеет в ряде случаев побочное действие, обусловленное относительно высоким содержанием плодов аниса, в виде усиления холереза и приступов холецистита. Известен сбор, включающий *крапиву двудомную, аир болотный (корневище), мяту перечную (листья), хвощ полевой (трава), бузину черную (цветы), липу сердцевидную (цветы), можжевельник обыкновенный (плоды), шиповник (плоды)*. Применение данного сбора не всегда обеспечивает клинический эффект, так как он существенно не влияет на диурез и не всегда нормализует функцию мочевыделительной системы [3].

Для лечения оксалатного нефролитиаза зачастую используют марену красильную, барбарис, землянику, хвощ полевой, чистотел, лопух и другие растения [6]. Увеличению растворимости оксалатов способствуют фитопрепараты из: бузины, вереска, березы, брусники, датиски, сабельника, фиалки, змееголовника, мяты, шал-

фея, имбиря, почечного чая, а уменьшению всасывания оксалатов – препараты алоэ, актинидии, колеандра, кровохлебки, каланхоэ, укропа, хмеля, чистотела, земляники. С целью снижения синтеза щавелевой кислоты можно применять препараты крапивы, липы, календулы, сушеницы, чистеца [6, 16]. При воспалительных процессах в мочевых путях необходимо назначать фитопрепараты с антибактериальной активностью, в частности, петрушку, чабрец, можжевельник, бузину, бруснику, чистотел, анис, березу, мяту и др. При лечении МКБ перспективными представляются также растительные средства, которые содержат силантраны: листья крапивы, пикульника, траву хвоща полевого [6, 12, 16].

Нами выполнено исследование по подбору фитопрепаратов и получению терапевтического эффекта, выражающегося в растворении и выведении оксалатных конкрементов из почек при отсутствии побочных реакций и токсического воздействия. Ниже приведены результаты исследования оксалатных конкрементов, наиболее часто встречающихся в лечебной практике (рис. 1–3).

Типичный состав неорганической составляющей мочевых камней представлен фазами вевеллита и ведделита (рис. 1а, б), находящимися в разном соотношении: например, для образца **23** (рис. 1б) фаза вевеллита является преобладающей. Микрофотография образца **11** и спектры, полученные методом энергодисперсионного анализа (рис. 2), показывают, что в плотной кристаллической массе вевеллита и ведделита (участки 2 и 4, соответственно) присутствуют включения фаз, содержащих P, S, Mg, K, Al и Si. Вероятнее всего, наличие фосфора связано с примесным гидроксил-апатитом, а наличие серы – с органическими соединениями, например, с цистином.

В то же время энергодисперсионный анализ пробы образца **11** показывает, что в нем содержится органическая фаза, которую не удается идентифицировать (рис. 2, 3). Она содержит, помимо углерода, кислорода и водорода, также йод, фосфор, серу, калий, хлор и железо. Образовавшиеся внутри камня хорошо ограниченные кристаллы вевеллита примесей не содержат (рис. 3).

Для изучения литолиза оксалатных камней нами опробованы экстракты индивидуальных растений и экстракты растений, взятых в различных композициях. Результаты выполненных нами многочисленных экспериментов суммированы в табл. 2. Из представленных данных следует вывод, что для достижения поставленной цели нецелесообразно использовать экстракты отдельных растений. Этот вывод частично подтверждается данными, приведенными в табл. 3.

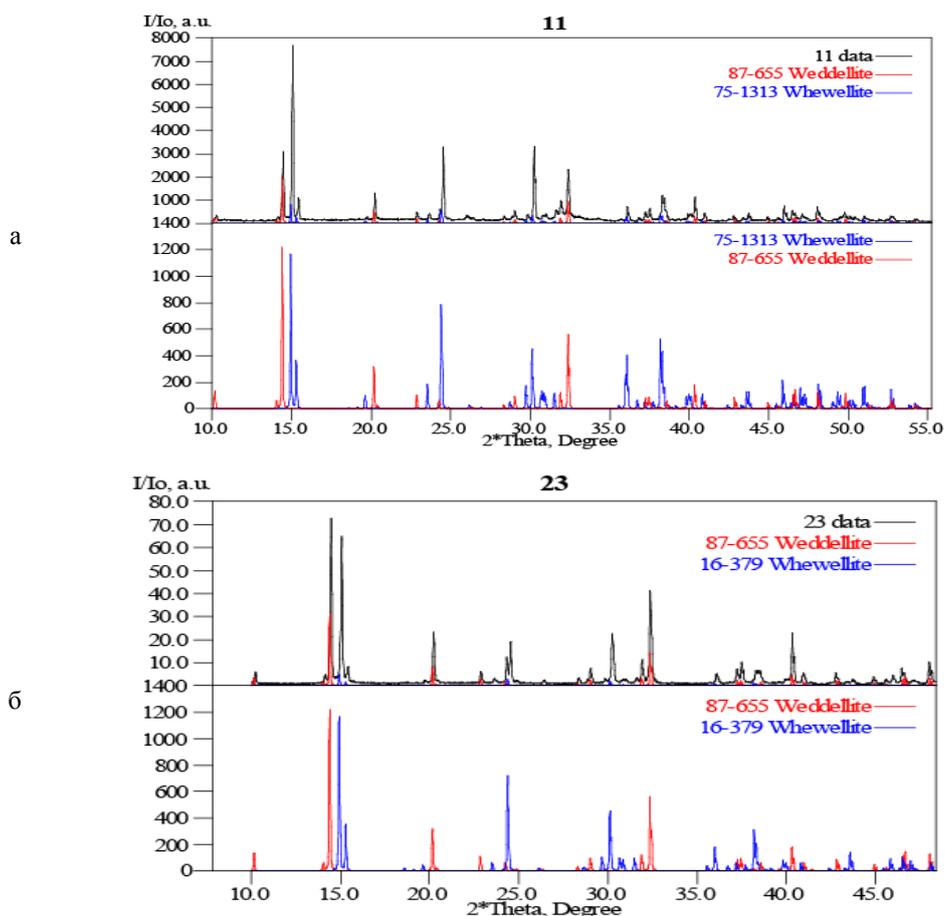


Рис. 1. Фазовый состав оксалатных конкрементов (образцы 11 и 23).

Таблица 2. Результаты воздействия индивидуальных травяных экстрактов на образцы камней* 1, 2, 3

Фитопрепарат	Убыль массы, %			Значение pH экстракта					
				начальное			конечное		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Береза (почки)	1.6	0.8	0	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8
Горец птичий	22.1	17.4	14.3	5.2	5.3	5.2	6.3	6.4	5.9
Зверобой	19.7	13.7	11.7	4.9	4.9	4.9	6.0	6.0	5.7
Кукурузные рыльца	0	0	0	6.4	6.4	6.4	7.0	6.9	6.7
Марена красильная	11.3	7.3	2.2	6.5	6.5	6.5	5.6	5.5	5.7
Смородина черная	0	0	0	5.8	5.8	5.8	5.9	5.9	5.8
Толокнянка	10.4	8.2	5.4	4.8	4.8	4.8	4.7	4.8	4.8

*Состав камней, $\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O} - \text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, %: образец 1 10 – 90; образец 2 27 – 73; образец 3 50 – 50.

Таблица 3. Результаты воздействия солодки и сборов* травяных экстрактов на образец 3

Фитопрепарат	Убыль массы, %	Значение pH экстракта	
		начальное	конечное
Солодка	0.9	5.8	5.9
Солодка + полевой хвощ	9.6	5.6	5.8
Горец птичий + пастушья сумка	4.2	6.0	6.5
Толокнянка + ромашка	2.4	4.9	5.2
Розмарин + зверобой	7.3	5.4	5.9
Любисток + бедренец	19.8	5.5	5.9
Лапчатка + бедренец	22.9	5.7	5.9
Зверобой + лапчатка	28.4	5.5	5.9
Крапива + лапчатка	31.1	5.7	6.0
Бедренец + лапчатка + крапива	38.7	5.5	6.1

* Все растительные составляющие взяты в соотношении 1:1.

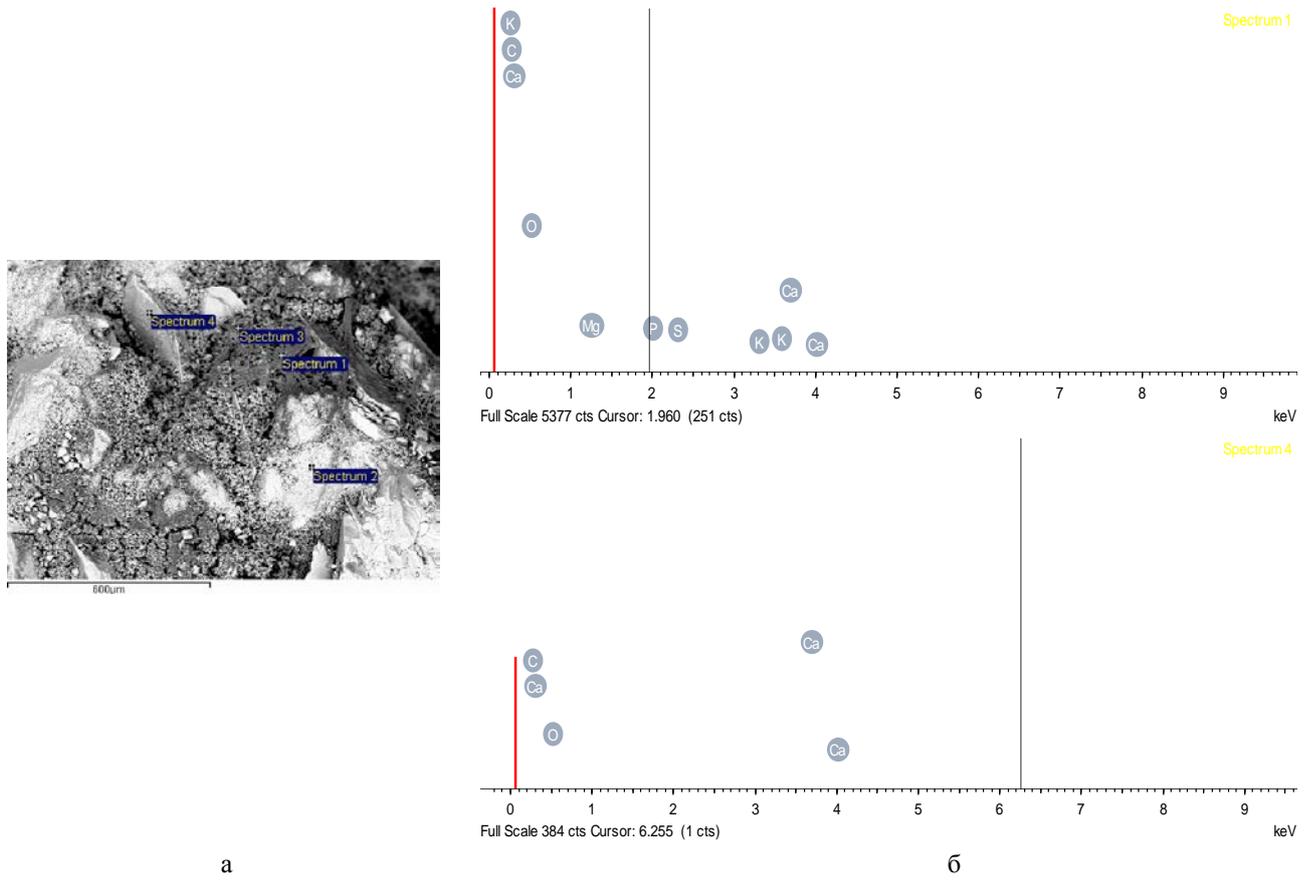


Рис. 2. Микрофотография (а) и энергодисперсионные спектры (б) различных участков мочевого камня **11**.

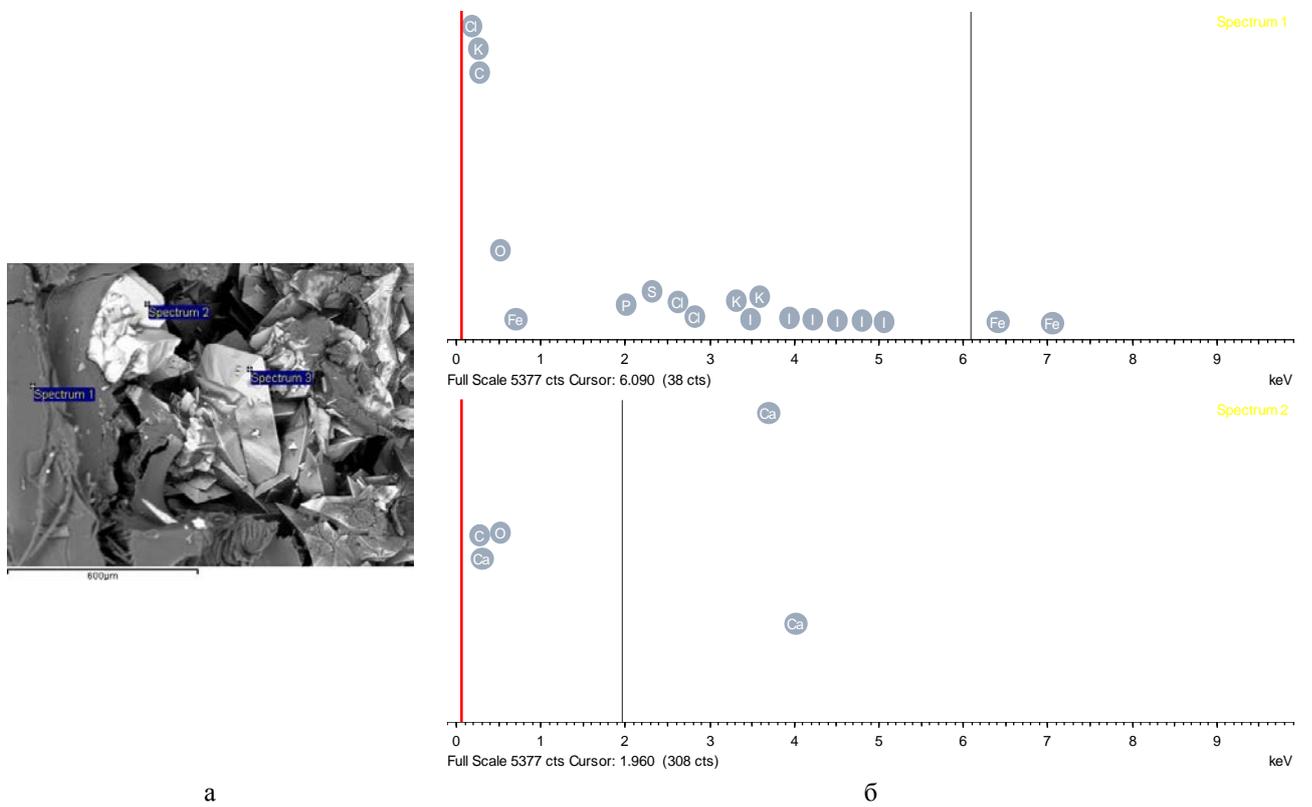


Рис. 3. Микрофотография (а) и энергодисперсионные спектры (б) различных участков мочевого камня **23**.

Из данных табл. 2, 3 видно, что, независимо от состава экстракта, значения рН исходного экстракта и экстракта после растворения взятых образцов оксалатных конкрементов меняются незначительно в интервале 4.5–6.0. Поэтому решающее влияние на литолиз камней выбранного состава оказывают действующие вещества растительных препаратов. Многочисленные эксперименты по воздействию экстрактов травяных сборов на литолиз камней позволили заключить, что чем больше в составе камня вевеллита, тем требуется более длительное воздействие растительного экстракта, хотя оксалаты кальция в них не растворяются.

Рассмотрим действие лекарственного препарата *ксидифон* на литолиз оксалатных камней. *Ксидифон* – это калийная соль 1-гидроксиэтилендифосфоновой (этидроновой) кислоты дигидрат. Сочетание в молекуле соли двух групп Р=О и гидроксиэтильной группы обуславливает широкий диапазон рН комплексообразования и уникальные свойства образующихся комплексов со щелочными и щелочно-земельными элементами [17]. Негативной стороной применения этого препарата является быстрое ощелачивание мочи (рН 8–9) и образование осадка. С целью устранения недостатков препарата нами разработана новая лекарственная форма, в состав которой входит экстракт лапчатки прямостоячей [18, 19]. Механизм совместного действия двух активных составляющих при литолизе оксалатных камней, вероятно, таков: при взаимодействии ксидифона с ионами кальция образуется растворимая соль кальция, при этом ионы калия переходят в раствор с образованием щелочи КОН. В присутствии лапчатки прямостоячей, в которой действующим веществом является эллаговая кислота, происходит реакция нейтрализации. Регулируя концентрацию раствора лапчатки прямостоячей, можно предотвратить выпадение в осадок ксидифона при сохранении его высокой комплексообразующей способности. Нами разработаны композиции для литолиза оксалатных камней [20], включающие растения с различными свойствами, а именно:

- *лапчатка прямостоячая (корни)* – способствует перестройке структуры почечных

камней: они становятся мягче, что особенно важно в случае крупных камнях, подлежащих ультразвуковому дроблению;

- *любисток (листья), толокнянка (листья) и розмарин (листья)* – обладают мочегонными, противовоспалительными и антимикробными свойствам, очищают мочевыводящие пути от продуктов воспаления и бактериальной флоры;

- *марена красильная (корни)* – усиливает перистальтику почечных лоханок и мочеточников, способствует продвижению и выведению камней;

- *горец птичий (трава)* – препятствует образованию мочевых камней за счет содержания в нем кремниевых кислот, которые играют роль защитного коллоида и уменьшают степень кристаллизации минеральных солей;

- *хвоц полевой (трава)* – также источник кремниевых кислот, оказывает мочегонное, противовоспалительное действие.

Особое внимание следует обратить на растения, обладающие камнеразрушающим эффектом [6–12].

Выполненные нами исследования *in vitro* дают основания считать, что действие травяных экстрактов становится более эффективным, если применять их в два этапа, причем состав сборов на первом и втором этапах отличается друг от друга. Нами показано, что на **первом этапе** целесообразно применять экстракт травяного сбора, включающего *зверобой (трава), березу (почки), бессмертник (соцветия), ромашку (цветы), расторопшу (семена), горец птичий (трава), лапчатку прямостоячую (корни)*; на **втором этапе** – экстракт состава: *лапчатка прямостоячая (корни), бедренец (корни), любисток (корни), хвоц полевой (трава), марена красильная (корни), крапива (листья)*.

В табл. 4 даны результаты воздействия на оксалатные конкременты вышеуказанных сборов, проводимого в два этапа.

Следует обратить внимание, что мочевые камни одного состава подвергались литолизу в одинаковых условиях, но убыль массы для них несколько отличается, по всей видимости, за счет включения содержащих различные элементы фаз (рис. 2, 3), а также присутствия органической матрицы.

Таблица 4. Результаты литолиза мочевых камней различного состава, проводимого в два этапа

Состав мочевых камней	Убыль массы, %	
	1-й этап	2-й этап
$\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ – вевеллит	29.0	57.3
$\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$	33.6	64.8
$\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ – ведделлит	32.8	63.1
$\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ – $\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, %:		
30 – 70	31.2	60.8
18.5 – 81.5	34.1	61.1
78.5 – 21.5	31.4	62.4

Исходя из выше изложенного, можно заключить, что при лечении оксалатного нефролитиаза следует рекомендовать на первом этапе литолиза включение в состав фитопрепаратов растений, которые содержат в своем составе эфирные масла, обладающие высокой активной поверхностью и малым поверхностным натяжением, легко проникающие по микротрещинам внутрь камня, что

может способствовать его разрушению. На втором этапе в состав сборов целесообразно включать растения, характеризующиеся ярко выраженными мочегонными свойствами. Поскольку большинство растений обладают комплексом свойств, необходимо создавать композиции, которые окажут также противовоспалительное, спазмолитическое и антибактериальное действие.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Борисов В.В., Дзеранов Н.К. Мочекаменная болезнь. Терапия больных камнями почек и мочеточников. М.: Изд-во Российского общества урологов, 2011. 88 с.
2. Левковский С.Н. Мочекаменная болезнь: прогнозирование течения и метафилактика. СПб.: ООО «Типография Береста», 2010. 120 с.
3. Тиктинский О.Л., Александров В.П. Мочекаменная болезнь (Сер. «Современная медицина»). СПб.: Питер, 2000. 384 с.
4. Soygur T., Akbay A., Kupeli S. Effect of potassium citrate therapy on stone recurrence and residual fragments after shockwave lithotripsy in caliceal calcium urolithiasis: A randomized controlled trial // J. Endourology. 2002. V. 16 (3). P. 149–152.
5. Дзеранов Н.К., Бешлиев Д.А. Лечение мочекаменной болезни – комплексная медицинская проблема // Consilium Medicum: приложение. Урология. 2003. С. 18–22.
6. Корсун В.Ф., Корсун Е.В., Суворов А.П. Клиническая фитотерапия в урологии. М: МК, 2011. 336 с.
7. Мирошников В.М. Лекарственные растения и препараты растительного происхождения в урологии. М.: МЕДпресс, 2005. 240 с.
8. Муравьева Д.А. Фармакогнозия. М.: Медицина, 1991. 560 с.
9. Иванов В.И. Траволечение. Новейший справочник. М.: Эксмо, 2006. 544 с.
10. Синяков А.Ф. Лекарственные растения. М: Эксмо, 2010. 608 с.
11. Большая Российская энциклопедия лекарственных средств. 2001. Т. 1-2. 821 с.
12. Кукес В.Г. Фитотерапия с основами клинической фармакологии. М: Медицина, 1999. 192 с.
13. Аляев Ю.Г., Белоусов С.Р., Букин В.И., Кузьмичева Г.М., Рапопорт Л.М., Руденко В.И., Чабан Н.Г. Комплексное изучение мочевых камней // Журн. неорган. химии. 2002. Т. 47. № 3. С. 456–464.
14. Мирошников В.А. Важнейшие проблемы урологии. М.: МЕДпресс-информ, 2004. 240 с.
15. Колпаков И.С. Мочекаменная болезнь. М.: Издательский центр «Академия», 2006. 224 с.
16. Корсун В.Ф., Захаров П.А., Корсун А.А. Семейный травник профессора Корсуна. М.: Рипол Классик, 2009. 324 с.
17. Юрьева Э.А. Ксидифон – кальцийрегулирующий препарат // Рос. вестник периналогии и педиатрии. 1999. № 4. С. 45–49.
18. Чабан Н.Г., Букин В.И., Рапопорт Л.М., Цариченко Д.Г. Литолиз *in vitro* нефролитов ксидифоном и его смесями с калганом // Вестник МИТХТ. 2007. Т. 2. № 6. С. 47–51.
19. Чабан Н.Г., Белоусова А.С., Белоусов С.Р., Семин М.В. Средство для литолиза мочевых камней и способ его получения : пат. 2238733 Рос. Федерация. заявл. 29.05.2003, опубл. 27.10.2004.
20. Орлова С.В., Белоусов С.Р., Кузьмичева Г.М., Рапопорт Л.М., Чабан Н.Г. Средство для профилактики и лечения мочекаменной болезни : пат. 2205655 Рос. Федерация. № 2002104548/14. заявл. 22.02.2002, опубл. 10.06.2003.

PHYTOCHEMICAL BASICS OF DEVELOPMENT MEDICATIONS FOR THE LITHOLYSIS OF OXALATE STONES

N.G. Chaban¹, A.E. Stepanov^{1,*}, L.M. Rapoport², D.G. Tsarichenko², D.O. Podvolotsky¹

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

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow 119992 Russia

* Corresponding author e-mail: aestepanov@yandex.ru

The aim of this work was to search for and study new phytopreparations based on natural plant materials (medicinal plants) that are necessary for effective litholysis of oxalate stones in patients with urolithiasis. New phytomedications were proposed and studied in which litholytic action is due to the presence of certain combinations of flavonoids and some other types of biologically active substances. In a study carried out to obtain total extracts of natural flavonoids from several medicinal plants obtained and studied litholytic properties of new pharmaceutical compositions together with previously known herbal remedies. The effectiveness of the new phytopreparations demonstrated by native oxalate calculi different composition isolated from patients with urolithiasis after surgical management.

Keywords: phytomedications, concrements of oxalate type, litholysis.

SOME MYSTERIOUS CATASTROPHES OF THE LAST HUNDRED YEARS FROM THE POINT OF VIEW OF NON-LOCAL PHYSICS

B.V. Alexeev, head of the department

Department of Physics

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

e-mail: boris.vlad.alexeev@gmail.com

Quantum solitons are discovered with the help of generalized quantum hydrodynamics. The solitons have the character of the stable quantum objects in the self consistent electric field. The theory leads to solitons as typical formations in the generalized quantum hydrodynamics. The self-consistent theory of plasmoids cannot be constructed in the frame of local physics. Particularly these effects can be considered as explanation of the existence of the stable plasmoids, lightning balls and atoms with the separated electronic shell and the positive kernel. Three well known catastrophes (Tunguska explosion, Gagarin catastrophe, accident with Malaysia Airlines flight MH370) have the same physical origin – plasmoid appearance in the Earth atmosphere.

Keywords: quantum hydrodynamics, theory of plasmoids, Tunguska explosion, Gagarin catastrophe, accident with Malaysia Airlines flight MH370.

Introduction

A ball lightning phenomenon has attracted the attention of researchers for more than two hundred years. Ball lightning is an atmospheric electrical phenomenon. The properties of a “typical” ball lightning are associated with:

1. Thunderstorms, but lasts considerably longer than the split-second flash of a lightning bolt.
2. Shapes that vary between spheres, ovals, tear-drops, rods, or disks.
3. Its capability to change form, split into fragments and penetrate through chinks.
4. Peculiar character of its movement (absence of convection, movement against the wind, floating along conductors).
5. The lifetime of each event is from 1 second to over a minute with the brightness remaining fairly constant during that time.
6. Quiet dying or destruction with explosion.
4. Absence of heat emission, and burns at close contact.
5. Its ability to penetrate through obstacles (glasses, nets) with or without damaging them.
6. The presence or absence of noise and odour, accompanying its appearance.

Ball lightning is often erroneously identified as St. Elmo's fire. St. Elmo's fire is named after St. Erasmus, the patron saint of sailors. The phenomenon sometimes appeared on ships at sea during thunderstorms. St. Elmo's light is a weather phenomenon in which luminous plasma is created by a coronal discharge from a sharp or pointed object in a strong electric field in the atmosphere.

The wide range of physical conditions exists under which events have been reported in nature (including unidentified flying objects like foofighters). Over the last century, there have been numerous attempts to produce an atmospheric ball lightning. The first reproducible experimental production of ball-lightning-like phenomena is attributed to Nicola Tesla during his infamous year

at the Colorado Springs laboratory in 1899–1900, [1]. In January 1900, Tesla noted that “the phenomenon of the “fireball” is produced by the sudden heating, to high incandescence, of a mass of air or other gas as the case may be, by the passage of a powerful discharge.”

Presence of electric discharges at heights from 30 to 150 km gives grounds to consider that possible unidentified flying objects (UFO) are giant ball lightning, which are formed in such discharges during the break-down. Large UFOs in diameter from 3 to 10 meters was observed also under a surface of water in the sea [2]. In this case the appearance of UFO can be connected with moving of tectonic plates.

As you see “the ball lightning” is not aptly called. More preferable name is plasmoid. The word plasmoid was coined in 1956 by Winston H. Bostick to mean a “plasma-magnetic entity”. Hereafter we intend to use “plasmoid” in the extended sense for an object with the separated positive and negative charges – it does not matter whether the magnetic field is existing or not.

Moreover, the creation of the plasmoid theory means also the creation the theory of the atom structure with the simultaneous description of the electronic shell and the positive nucleus.

Tremendous number of papers is published in this area including review articles. I indicate only well-known monographs [3–6]. Many efforts have been made for theoretical explanation generation, structure and long lifetime of ball lightning. A number of models for the ball lightning have been developed. But all theoretical models have the same character features – they are developed in the frame of the local physics. Moreover, it was shown (see for example, [7, 8]) that local models have no chance for success.

Important conclusions follow from non-local quantum hydrodynamics:

1. Plasmoid (Ball lightning) is the non-equilibrium product of the matter self-organization,

placed in the finite domain of space. This non-equilibrium object has the excess charge (in comparison with the equilibrium state) of one sign along the radial direction and a deficit of the charge of another sign. The stability of the plasma object has been reached as the result of the equilibrium of forces of the electrostatic origin and kinetic pressure of the non-local origin.

2. Mathematical modeling realized in the frame of non-local physics leads to existence of the stable objects even in the absence of magnetic fields.

3. In the developed non-local theory no needs to use the external boundary conditions. The radial dimensionless size of plasmoid is a result of the self-consistent Cauchy solution of non-local equations and corresponds to the area of the solution existence.

4. The theory does not contain restrictions for the charge scales or the object sizes. No needs to introduce the convolving magnetic field. It is no surprise – the Schrödinger – Madelung atom theory is the theory of plasmoid with the separated charges (as postulate) without the magnetic confinement of the physical system.

5. As follows from calculations, two kinds of plasmoids (as minimum) can exist – namely, plasmoids, as product of plasma polarization, and plasmoids with atomic structures. Obviously the theory of the second type plasmoids describes (in the frame generalized quantum hydrodynamics) the atom structure with the coincident description of nucleus and the electron shell.

6. The controlled discharge should serve for the plasmoid production; this charge should follow the solution of the non-stationary non-local equations which leads to the stationary charge separation.

Remark again – the plasmoid theory can not be constructed in the frame of local physics.

2. Tunguska event

The Tunguska event was an enormously powerful explosion that occurred near the Podkamennaya Tunguska River in what is now Krasnoyarsk Krai, Russia, at about 07:14 (Krasnoyarsk local time, 00:14 Universal time) on June 30, 1908. The explosion had the epicenter 60°55'N 101°57'E. Tunguska explosion caused the felling of 80 million trees over area of over 2.000 square kilometers.

The explosion registered at seismic stations across Eurasia. The resulting shock wave was equivalent to an earthquake measuring 5.0 on the Richter scale. It also produced fluctuations in atmospheric pressure strong enough to be detected in Great Britain. Over the next few days, night skies in Asia and Europe were aglow. An explosion of this magnitude is capable of destroying a large metropolitan area; a tremendous sound wave traveled twice around the globe. Since then, dozens of research expeditions have visited the area,

hundreds of scientific papers (mainly in Russian) have been written and several hundred hypotheses put forward about the causes of the event. Not one of them, however, has been able to explain fully the complex phenomena that preceded and accompanied the Tunguska explosion. Many scientists have participated in Tunguska studies; the best known are Leonid Kulik, Yevgeny Krinov, Kirill Florensky, N. V. Vasiliev. The results of their investigations are well known and have the free access in Internet.

From the first glance the simple explanation can be used for the Tunguska event (TE) – impact of the celestial bodies. The chief difficulty in the celestial impact hypothesis is that a stony object should have produced a large crater where it struck the ground, but no such crater has been found. Many people believe that the crater lies under the water of Lake Checko in Western Siberia. Yet, the scientists have found no object or material from this cosmic body itself.

Maybe we have with the probable airburst of small asteroid or comet? But a body composed of cometary material, travelling through the atmosphere along such a shallow trajectory, ought to have disintegrated, whereas the Tunguska object (TO) apparently remained intact into the lower atmosphere. The leading scientific explanation for the explosion is the air burst of an asteroid 6–10 kilometers above Earth's surface.

Practically all energy estimations are based on the asteroid version. Meteoroids enter Earth's atmosphere from outer space every day, travelling at a speed of at least 11 kilometers per second. In literature we have tremendous differences in estimations of size and mass of the object. Different studies have yielded widely varying estimates of the object's size, on the order of 60 m to 190 m.

If we have the stone spherical object which diameter are roughly 30 meters and the mass of about 10^8 kg moving with the velocity of 15 km/s, the kinetic energy of the object as large as $\sim 10^{16}$ joules. Obviously it is only the rough estimation biased to the concrete (maybe wrong) model. The “megaton of TNT” is a unit of energy equal to 4.184 petajoules. The Hiroshima bomb represented only $8 \cdot 10^{13}$ joules of energy. Thus, our estimate is that the Tunguska had an explosive energy on order of 2 MT of TNT. It was closer in effect to a very large H-bomb. Most likely estimates are between 10–15 megatons of TNT (42–63 PJ).

By the way the Tsar Bomba (the nickname for the AN602 hydrogen bomb) developed by the Soviet Union, the bomb had the yield of 50 to 58 megatons of TNT (210 to 240 PJ). Only one bomb of this type was ever officially built and it was tested on October 30, 1961, in the Novaya Zemlya archipelago, at Sukhoy Nos.

Many unusual effects conveyed this event; these effects cannot be explained from positions of the celestial impact. Really,

1. Many meteorological factors point towards the possibility of a meteorological event occurring. There was evidence of strong cyclones near Siberia that summer. Significant increases in air pressure were associated with the area at that time. Increased thunderstorm activity and intensity inundated Siberia. Witness accounts detail hearing thunder and seeing lightning as the event occurred. Perhaps there is some credit to the theory that the Tunguska event transpired as a meteorological occurrence.

2. It was established that the zone of leveled forest occupied an area of some 2.150 square kilometers with the shape resembling a gigantic spread-eagled butterfly with a “wingspan” of 70 kilometers and a “body length” of 55 kilometers. Upon closer examination it was found that several explosions took place. Siberian Life newspaper (July 27, 1908) reported about some kind of artillery barrage, that repeated in intervals of 15 minutes at least 10 times.

3. In the 10 days before the explosion, in many countries of Europe as well as western Siberia, the darkness of night was replaced by an unusual illumination as if those areas were experiencing the “white nights” phenomenon of high-latitude summers. Everywhere there appeared, shining brightly in the twilight of dawn and dusk, silvery clouds stretching east to west that formed like along “the lines of force”. Professor Weber about a powerful geo-magnetic disturbance observed in a laboratory at Kiel University in Germany for three days before the intrusion of the Tunguska object, and which ended at the very hour after the explosion in the Central Siberian Plateau. There was a sense of the approach of some unusual natural phenomenon.

4. Some climatologists and scientists concur that the Tunguska event caused major damage to the air layer of the mesosphere. These atmospheric changes resulted in an ozone depletion lasting up to four years after the event. A cooling trend in the years following the 1908 event was recorded in weather records around the Earth.

5. The TO followed a trajectory from southeast to northwest. It was the discrepancies in the accounts of eyewitnesses – who at one and the same time observed objects above areas of Siberia far remote from one another, moving on different courses but towards a single point – that confused researchers, prompting the hypothesis that it was probably a spaceship that had been maneuvering above the Siberian taiga. Meteorites and comets do not fly like that!

6. The reports contain information about objects moving slowly, parallel to the Earth’s surface, sometimes stopping, changing course and

speed. Thousands of observers could not have mistaken what they saw, as the sky was cloudless that morning. People living within a radius of over 800 km from the place where the cosmic intruder fell observed the unusual flight of enormous fiery bodies giving off sparks and leaving rainbow trails behind them. As result, one of hypothesis sounds that they did not all see one and the same object, but several different bodies.

One other possible cause of the Tunguska event which can explain all main character features of the TE, is plasmoid (ball lightning). It can move horizontally, hover or in a zigzag motion. It is not a new idea, but until now, ball lightning was a phenomenon not consensually understood in the scientific world. The non-local theory of plasmoids gives grounds to solve the TO problem.

Energy content of plasmoids has no restrictions in comparison with the chemical models. The energy density is defined by the initial conditions of the plasmoid creation and calls for the application of the non-stationary models. It has been known about the very large plasmoids with diameter up to 260 m.

As it follows from the calculations, the separated charges in plasmoid can correspond to the model of the spherical capacitor. The maximum energy that can be stored in a capacitor is limited by the breakdown voltage. But the breakdown process can have rather lengthy character realized in the several stages. This fact can explain the anomalies in the forest felling.

The spherical capacitor energy W is written as:

$$W = 2\pi\epsilon_0\epsilon \frac{R_1 R_2}{R_2 - R_1} (\Delta\psi)^2, \quad (1)$$

where $\Delta\psi = \psi_1 - \psi_2$, is the potential difference between the conductors for a given charge q on each. The voltage between the spheres can be found by integrating the electric field along a radial line:

$$\Delta\psi = \psi_1 - \psi_2 = \frac{q}{4\pi\epsilon_0\epsilon} \int_{R_1}^{R_2} \frac{dr}{r^2} = \frac{q}{4\pi\epsilon_0\epsilon} \left(\frac{1}{R_1} - \frac{1}{R_2} \right), \quad (2)$$

If radius $R_2 \gg R_1$, then

$$W = 2\pi\epsilon_0\epsilon R_1 (\Delta\psi)^2. \quad (3)$$

The force $\mathbf{F} = -\frac{dW_p}{dr} \frac{\mathbf{r}}{r}$, acting on the internal conductor:

$$F_{in} = -\frac{\partial W_p}{\partial R_1} \cong 2\pi\epsilon_0\epsilon (\Delta\psi)^2, \quad (4)$$

does not depend in the first approximation on the radius of the internal sphere. For the external sphere, the force acts in the opposite direction:

$$F_{ex} = -\frac{\partial W_p}{\partial R_2} = -2\pi\epsilon_0\epsilon_1 (\Delta\psi)^2 \frac{R_1^2}{(R_2 - R_1)^2}. \quad (5)$$

If $R_2 \gg R_1$, then

$$F_{\text{ex}} = -\frac{\partial W_p}{\partial R_2} = -2\pi\epsilon_0\epsilon_1(\Delta\psi)^2\left(\frac{R_1}{R_2}\right)^2, \quad (6)$$

If for the TO $W = 10^{16}$ J, radius of the internal sphere is 100 m, $\epsilon = 1$, then $\Delta\psi = 1.34 \cdot 10^{12}$ V.

Electrostatic generator (which uses a moving belt to accumulate very high amounts of electrical potential on a hollow metal globe on the top of the stand) was invented by American physicist Robert J. Van de Graaff in 1929. The potential difference achieved in Van de Graaff generators reaches $7 \cdot 10^6$ volts in the 30th of the last century.

A Marx generator (Arkadyev – Marks generator in the Russian scientific literature) generates a high-voltage pulse. The circuit generates a high-voltage pulse by charging a number of capacitors in parallel, then suddenly connecting them in series. Marx generators are used in high energy physics experiments, as well as to simulate the effects of lightning on power line gear and aviation equipment. The high-voltage pulse can reach up to 10^7 V. The mega-joule estimates are known for the ball lightings.

It is stated that the ball lighting explosion damages the plane navigation equipment, but it is the theme of the next section.

3. About a version of the Yuri Gagarin air crash

In 1960, after much searching and a selection process, Yuri Gagarin was chosen with many other pilots for the Soviet space program. A Soviet Air Force doctor evaluated his personality as follows:

“Modest; embarrasses when his humor gets a little too racy; high degree of intellectual development evident in Yuri; fantastic memory; distinguishes himself from his colleagues by his sharp and far-ranging sense of attention to his surroundings; a well-developed imagination; quick reactions; persevering, prepares himself painstakingly for his activities and training exercises, handles celestial mechanics and mathematical formulae with ease as well as excels in higher mathematics; does not feel constrained when he has to defend his point of view if he considers himself right; appears that he understands life better than a lot of his friends.”

Gagarin was also a favored candidate by his peers. When the 20 candidates were asked to anonymously vote for which other candidate they would like to see as the first to fly, all but three chose Gagarin. On 12 April 1961, aboard the Vostok 1, Gagarin became both the first human to travel into space, and the first to orbit the earth.

On 27 March 1968, while on a routine training flight from Chkalovsky Air Base, he and flight instructor Vladimir Seryogin died in a MiG-15UTI

crash near the town of Kirzhach. The bodies of Gagarin and Seryogin were cremated and the ashes were buried in the walls of the Kremlin on Red Square. It was the tragedy of the national scale, (read more for example: [9–16]). The cause of the crash that killed Gagarin is not entirely certain, and has been subject to speculation about conspiracy theories over the ensuing decades.

In April 2011, documents from a 1968 commission set up by the Central Committee of the Communist Party to investigate the accident were declassified. Those documents revealed that the commission's original conclusion was that Gagarin or Seryogin had maneuvered sharply either to avoid a weather balloon, leading the jet into a “super-critical flight regime and to its stalling in complex meteorological conditions,” or to avoid “entry into the upper limit of the first layer of cloud cover”.

Soviet documents declassified in March 2003 showed that the KGB had conducted their own investigation of the accident, in addition to one government and two military investigations. The KGB's report dismissed various conspiracy theories.

In the years and decades that followed, rumors swirled about Gagarin's death. No reason to discuss fantastic hypotheses on the level of the provocation like “Had Gagarin been drinking?” or “Was he distracted, taking pictures of birds from the air when he should have been paying attention to his aircraft?”

About the aim of the Gagarin air plane flight, pilot-cosmonaut Vladimir Aksenov wrote in his book “The Roads of Tests”:

“Gagarin and Yevgeny Khrunov were supposed to be the first to go through check flights. According to flight rules, check flights, prior to independent flights, could be conducted by the heads of flight departments, rather than instructor pilots. They could be squadron commanders, deputy commanders and commanders of regiments. So it was Vladimir Seryogin, the regiment commander, who joined Yuri Gagarin in the check flight. Another important peculiarity of that check flight was as follows: it was a flight in the area for the execution of complex aerobatics stunts. In classical training programs, the check flight and the first solo flight are performed on the so-called “box” that is, takeoff, height gain, flying around the airfield, landing approach and landing. Prior to solo flights in the area to perform aerobatic maneuvers, another check flight should be made.” It should be added that V. Seryogin was the leading test-pilot for the plane MiG-15UTI.

The KGB report states that an air traffic controller provided Gagarin with outdated weather information, and that by the time of his flight, conditions had deteriorated significantly. Vladimir Aksenov writes: “On that day clouds were unusual. The lower edge of almost continuous clouds was

about 600 meters above the ground. Then, 4,000 meters above, there were only dense clouds. The upper edge was flat, and there were no clouds above that - there was a clear sky and very good visibility.” The last message from the MiG-15UTI contains information (without unusual emotions in the voice), that the check-flight is finished and they return to landing. Further on the height less than 4,000 meters the plane entered in the clouds.

Here is an extract from the book of distinguished test pilot of the USSR Stepan Mikoyan “We Are Children of War. Memoirs of a Military Test Pilot”:

“The time determined by imprints of the hands of the remains of aircraft clock and Gagarin's watch differed by about 15 seconds. That moment occurred only in 45-60 seconds after the last broadcast from Gagarin that was recorded on the magnetic tape.” The investigation concluded that Gagarin's aircraft executes the maneuver trying to avoid the collision with unknown object. The hypotheses about possible objects like balloons or flocks of birds should be ruled out – too high for birds and no traces of the balloon on the place of the crash.

The investigation concluded that:

1. The maneuver led to the aircraft going into a tailspin and crashing, killing both men.

2. Gagarin and Seryogin have the control until the end.

3. The crew believed their altitude to be higher than it actually was, and could not react properly to bring the MiG-15 out of its spin. It was discovered that altitude sensor was out of order but the crew believed – their altitude to be higher than it actually was.

4. The plane was not destroyed in the air. It means that the plane with outboard tanks had the overloads less than 8 which were not unusual for the crew.

5. The reading of the pressure sensor scale displayed that the glass cockpit was destroyed. *Only 2/3 of the glass splits were discovered on the crash place, for other parts ~96%.* It means that cockpit was destroyed in air.

Hypotheses that a cabin air vent was accidentally left open by the crew or the previous pilot, leading to oxygen deprivation and leaving the crew incapable of controlling the aircraft, cannot be true. The height of about or even less than 4,000 meters is usual for alpinists. For example, the “Shelter of 11” (4.130 m) was a hotel near Elbrus. Large groups of climbers would usually leave this base camp at 2-3am to challenge the summit.

In his 2004 book *Two Sides of the Moon*, Alexey Leonov, who was part of a State Commission established to investigate the death in 1968, recounts that he was flying a helicopter in the same area that day when he heard “two loud booms in the distance”. Corroborating other theories, his conclusion is that a Sukhoi jet (which he identifies

as a Su-15) was flying below its minimum allowed altitude, and “without realizing it because of the terrible weather conditions, he passed within 10 or 20 meters of Yuri and Seregin's plane while breaking the sound barrier”. The resulting turbulence would have sent the MiG into an uncontrolled spin. Leonov believes the first boom he heard was that of the jet breaking the sound barrier, and the second was Gagarin's plane crashing. In a June 2013 interview with Russian television network RT, Leonov said that a declassified report on the incident revealed the presence of a second, “unauthorized” Su-15 flying in the area. Leonov states that “the aircraft reduced its echelon at a distance of 10–15 meters in the clouds, passing close to Gagarin, turning his plane and thus sending it into a tailspin – a deep spiral, to be precise – at a speed of 750 kilometers per hour”.

It is the very significant evidence which was checked by cosmonaut Tolboyev. He said (for example during the television interview on January, 7 (2013)) that the special experiments were organized; during the Su-15 flight two MiG-15 UTI entered in the turbulent wake of Su-15. In all cases both MiG-15 UTI were pushed out from the stream without going into a tailspin.

Interesting information from cosmonaut Tolboyev during this interview – he retailed about the aviation accident in the Russian Ahtuba aviation division. The pilot broadcasted about the UFO (unknown flying object). He was commanded to return immediately for landing, but the pilot tried to close to this object. The result – he was landing with the tremendous difficulties without cabin electronics.

I believe that the cause of the Gagarin accident consists in the impact of the MiG 15 UTI with plasmoid.

4. Accident with Malaysia Airlines flight MH370

Let us consider other mystery accidents from this point of view. For example, the Malaysia Airlines flight MH370 with 239 people onboard. It “lost all contact” with Subang Air Traffic Control at 2:40 a.m., two hours into the flight. The plane was expected to land in Beijing at 6:30 a.m. Saturday (on March 8, 2014). Known facts:

1. Around the time the plane vanished, the weather was fine and the plane was already at cruising altitude, making its disappearance all the more mysterious. Just 9 percent of fatal accidents happen when a plane is at cruising altitude, according to a statistical summary of commercial jet accidents done by Boeing.

2. Military radar indicated that the plane may have turned from its flight route before losing contact. Aviation sources in China report that radar data suggest a steep and sudden descent of the aircraft, during which the track of the aircraft changed from 024 degrees to 333 degrees.

3. A Malaysia Airlines plane sent signals to a satellite for four hours after the aircraft went missing, an indication that it was still flying for hundreds of miles or more. Boeing offers a satellite service that can receive a stream of data during flight on how the aircraft is functioning and relay the information to the plane's home base. Malaysia Airlines not a subscriber to Boeing service but still automatically sent pings to satellite. If the plane had disintegrated during flight or had suffered some other catastrophic failure, all signals — the pings to the satellite, the data messages and the transponder — would be expected to stop at the same time.

4. There was no distress signal. The lack of a radio call suggests something very sudden and very violent happened.

5. The plane had enough fuel for four more hours of flight. The plane lost all contact and radar signal one minute before it entered Vietnam's air traffic control.

6. Officials said two men, later identified as Iranians, boarded the plane with stolen passports. It was later reported that they were unlikely to be linked to terrorist groups.

7. The plane was last inspected 10 days before the accident and found to be in proper condition.

Investigators have not ruled out any possible cause for the plane's disappearance. As result, experts say one possibility that could explain why the transponders were not working is that the pilot, or a passenger, likely one with some technical knowledge, switched off the transponders in the hope of flying undetected.

It is known that the appearance of the ball lightning in the airplane is dangerous, because it can cause a short circuit and hence lead to crash of the airplane. Plasmoids were really observed on board the air-plane [17]. Taking into account the plasmoid theory created by me, we can make the preliminary conclusions:

a) The accident has very sudden and very violent character. The aircraft was partly disintegrated, as result — the loss of pressure and practically of all electronic equipment.

b) The loss of pressure was so severe that it knocked passengers and crew out.

c) In this case, the pilots should have been able to react quickly and connect to oxygen masks, but

didn't. The plane transformed into, so to speak, "flying Dutchman". The aircraft flew for the rest hours until it ran out of fuel and crashed. Really, the aircraft has fuel for ~ four hours for flight, and plane sent signals to a satellite for four hours after the aircraft went missing. This fact indicates the possible area of the crash. But this area has no site for landing. In its turn it excludes the version of hijacking.

d) It should be added that the area of the plane crash contains the boundary between two tectonic plates, the Burma plate and the Sunda Plate. The boundary between two major tectonic plates results in high seismic activity, anomalous atmospheric and ocean events in the region. Numerous earthquakes have been recorded, and at least six, in 1797, 1833, 1861, 2004, 2005 and 2007, had the magnitude of 8.4 or higher. On December 26, 2004, a large portion of the boundary between the Burma Plate and the Indo-Australian Plate slipped, causing the 2004 Indian Ocean earthquake. This earthquake had a magnitude of 9.3. Between 1300 and 1600 kilometers of the boundary underwent thrust faulting and shifted by about 20 meters, with the sea floor being uplifted several meters. This rise in the sea floor generated a massive tsunami with an estimated height of 28 meters that killed approximately 280.000 people along the coast of the Indian Ocean.

Now the final reasonable conclusions could be done from the position of the previous theory:

1. Malaysia Airlines flight MH370 met the atmospheric plasmoid.

2. This isn't the only time a plane has disappeared without a trace or sparks an investigation surrounded by confusion. It is reasonable to look back at other baffling aviation disasters (this quantity may as much as 14%) from the formulated point of view.

3. The special programme should be developed for avoiding this class of accidents.

Conclusion

From the point of view of non-local physics the Tunguska explosion, Gagarin catastrophe and accident with Malaysia Airlines flight MH370 can have the same physical origin — plasmoid appearance in the Earth atmosphere.

REFERENCES:

1. Tesla N. Colorado Springs Notes 1899–1900 / Ed. A. Marincic. Beograd, Yugoslavia: Nolit, 1978. P. 368–370.
2. Klimov A.I. Analysis and modeling of new reports on plasmoid observation in atmosphere and under sea water surface // Int. J. Unconventional Electromagnetics and Plasmas (UEP). 2011. V. 3. № 1-2. P. 55–60.
3. Stakhanov I.P. On the physical nature of ball lightning. Moscow: Nauchniy Mir, 1996. 264 p. (in Russian).
4. Singer S. The nature of ball lightning. N.Y.: Plenum Press, 1971. 169 p.
5. Bary J.D. Ball lightning and bead lightning. N.Y.: Plenum Press, 1980. 298 p.
6. Stenhoff M. Ball lightning. N.Y.: Kluwer Academic, Plenum Publishers, 1999. 349 p.

7. Alexeev B.V. Generalized non-local quantum hydrodynamics and problems of atom structure and lightning balls // Int. Journal 'Unconventional Electromagnetics and Plasmas' (UEP). New Delhi, India, 2012. V. 4(1-2). Proceed. '11th International Symposium on Ball Lightning' (ISBL-10) and 4th International Symposium on Unconventional Plasmas (ISUP-10) 21-27th June, 2010. I. Kant State University, Kaliningrad, Russia / Ed. G. C. Dijkhuis, V. L. Bychkov & A. I. Nikitin. P. 9–18.
8. Alexeev B.V. To the non local theory of plasmoids. Gagarin catastrophe Epsilon // Vestnik МИТХТ. 2013. V. 8. № 2. P. 3–17. (in Russ.).
9. Leonov A., Scott D. Two Sides of the Moon. NY: Thomas Dunne Books, 2004. 218 p. ISBN 0-312-30865-5. OCLC 56587777.
10. http://ria.ru/gagarin_news/20110408/362309350.html#ixzz2NwO1pBuJ
11. Микоян С.А., Пушкин А.И., Петров С.В., Титов Г.С., Леонов А.А., Белоцерковский С.М., Майоров А.В., Сигов П.Г., Сосунов А.М. Заключение специалистов о причинах гибели Гагарина и Серегина // Гражданская авиация. 1989. № 7.
12. www.rossii.com/270312.htm
13. <http://diary-news.com/intresting/33042-taynu-gibeli-gagarina-ne-uznayut-nikogda.html>
14. http://militera.lib.ru/memo/russian/mikoyan_sa/23.html
15. <http://sobesednik.ru/cosmos/taina-gibeli-gagarina-byla-rassekrechena-tri-goda-nazad>
16. <http://ru.wikipedia.org/wiki>
17. Kawano S. // Int. J. Unconventional Electromagnetics and Plasmas (UEP). 2011. V. 3. № 1-2. P. 41–44.

НЕКОТОРЫЕ ТАИНСТВЕННЫЕ КАТАСТРОФЫ ПОСЛЕДНИХ СТА ЛЕТ С ПОЗИЦИИ НЕЛОКАЛЬНОЙ ФИЗИКИ

Б.В. Алексеев*

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

**Автор для переписки, e-mail: boris.vlad.alexeev@gmail.com*

Обобщенная квантовая гидродинамика приводит к существованию квантовых солитонов. Солитоны образуют стабильные квантовые объекты в самосогласованном электрическом поле. Теория позиционирует солитоны как типичные образования в обобщенной квантовой гидродинамике. Самосогласованная теория плазмидов в принципе не может быть построена в рамках локальной физики. Упомянутые эффекты могут рассматриваться как объяснение существования стабильных плазмидов, шаровых молний и атомов с отдельными электронными оболочками и ядрами. Три известных катастрофы (взрыв Тунгусского объекта, гибель Гагарина и Серегина и исчезновение Боинга 777 рейса МН370) имеют однотипное физическое происхождение – появление плазмиды в атмосфере Земли.

Ключевые слова: *квантовая гидродинамика, теория плазмидов, взрыв Тунгусского объекта, гибель Гагарина, исчезновение Боинга 777 рейса МН370.*

TO THE NON-LOCAL THEORY OF CHARGE – SPIN INTERACTION IN WAVES AND PARTICLES

B.V. Alexeev, head of the department

Department of Physics

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

e-mail: boris.vlad.alexeev@gmail.com

The theory of the charge – spin interaction in waves in the frame of non-local quantum hydrodynamics is considered. The electron charge inner structure is investigated using the non-local physical description. From calculations follow that electrons can be considered like charged balls (shortly CB model) which charges are concentrated mainly in the shell of these balls. The possible direction deviation of the spin momentum and the magnetic momentum is taken into account.

Keywords: foundations of the theory of transport processes, the theory of solitons, generalized hydrodynamic equations, foundations of quantum mechanics.

In Schrödinger–Pauli quantum theory the electron can be theoretically considered as a bound state of chargon, spinon and orbiton. In particle physics, spin is an intrinsic form of angular momentum carried by elementary particles including electron. The orbiton is carrying the orbital degree of freedom and the chargon is carrying the charge. One of the often used models in condensed matter physics is the spin–charge separation in electrons in some materials in which they “split” into three independent particles, the spinon, orbiton and the chargon (or its antiparticle, the holon).

Usually the theory of spin–charge separation originates with the work of Sin-Itiro Tomonaga who developed an approximate method for treating one-dimensional interacting quantum systems [1]. The aim of the article consists in consideration of the spin – charge separation and interaction from position of the non-local quantum hydrodynamics. The article is organized as follows. In the definite sense this paper can be considered as the prolongation of the article [2]. As result in Introduction (Section 1) the basic principles of generalized quantum hydrodynamics (GQH) created by me and expounded in particular in [3–8] are delivered in a brief form. As it was shown earlier the theory of transport processes (including quantum mechanics) can be applied in the frame of the unified theory based on the non-local physical description. In particular the generalized hydrodynamic equations represent an effective tool for solving problems in the very vast area of physical problems [9–12]. In Section 2 the system of non-local quantum hydrodynamic equations is applied for investigation of the charge – spin waves investigations, taking as a case in point the waves in graphene. Section 3 contains the basic non-local equations in spherical coordinate system for description of a negative charged physical system placed in a bounded region of a space. Internal energy ε_α of this one species object and a possible influence of the magnetic field are taken into

account. In Section 4 is pointed out the important particular non-stationary one dimensional case corresponding to the negative charged system evolution in the potential electric field. The derivation of the angle relaxation equation is realized for the angle reflecting the possible deviation between a separated direction of the spin at the initial time moment and the direction of magnetic momentum after an external perturbation. Section 5 involves the mathematical modeling of the charge distribution in electron.

1. Introduction. About the basic principles of the generalized quantum hydrodynamics

Let us consider the transport processes in open dissipative systems and ideas of following transformation of generalized hydrodynamic description in quantum hydrodynamics which can be applied to the individual particle.

The kinetic description is inevitably related to the system diagnostics. Such an element of diagnostics in the case of theoretical description in physical kinetics is the concept of the physically infinitely small volume (**PhSV**). The correlation between theoretical description and system diagnostics is well-known in physics. Suffice it to recall the part played by test charge in electrostatics or by test circuit in the physics of magnetic phenomena. The traditional definition of **PhSV** contains the statement to the effect that the **PhSV** contains a sufficient number of particles for introducing a statistical description; however, at the same time, the **PhSV** is much smaller than the volume V of the physical system under consideration; in a first approximation, this leads to the local approach in investigating of the transport processes. It is assumed in classical hydrodynamics that local thermodynamic equilibrium is first established within the **PhSV**, and only after that the transition occurs to global thermodynamic equilibrium if it is at all possible for the system under study.

Let us consider the hydrodynamic description in more detail from this point of view. Assume that

we have two neighboring physically infinitely small volumes PhSV_1 and PhSV_2 in a non-equilibrium system. Even the point-like particles (starting after the last collision near the boundary between two mentioned volumes) can change the distribution functions in the neighboring volume. The adjusting of the particles dynamic characteristics for translational degrees of freedom takes several collisions in the simplest case. As result, we have in the definite sense “the Knudsen layer” between these volumes. This fact unavoidably leads to fluctuations in mass and hence in other hydrodynamic quantities. Existence of such “Knudsen layers” is not connected with the choice of space nets and fully defined by the reduced description for ensemble of particles of finite diameters in the conceptual frame of open physically small volumes, therefore – with the chosen method of measurement. This entire complex of effects defines non-local effects in space and time.

The physically infinitely small volume (PhSV) is an open thermodynamic system for any division of macroscopic system by a set of PhSVs. But the Boltzmann equation (BE) [3, 13, 14]

$$Df/Dt = J^B, \quad (1.1)$$

where J^B is the Boltzmann collision integral and D/Dt is a substantive derivative, fully ignores non-local effects and contains only the local collision integral J^B . The foregoing nonlocal effects are insignificant only in equilibrium systems, where the kinetic approach changes to methods of statistical mechanics.

This is what the difficulties of classical Boltzmann physical kinetics arise from. Also a weak point of the classical Boltzmann kinetic theory is the treatment of the dynamic properties of interacting particles. On the one hand, as follows from the so-called “physical” derivation of BE, Boltzmann particles are regarded as material points; on the other hand, the collision integral in the BE leads to the emergence of collision cross sections.

Notice that the application of the above principles also leads to the modification of the system of Maxwell equations. While the traditional formulation of this system does not involve the continuity equation, its derivation explicitly employs the equation

$$\frac{\partial \rho^a}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}} \cdot \mathbf{j}^a = 0, \quad (1.2)$$

where ρ^a is the charge per unit volume, and \mathbf{j}^a is the current density, both calculated without accounting for the fluctuations. As a result, the system of Maxwell equations written in the standard notation, namely:

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}} \cdot \mathbf{B} = 0, \quad \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}} \cdot \mathbf{D} = \rho^a, \\ \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}} \times \mathbf{E} = -\frac{\partial \mathbf{B}}{\partial t}, \quad \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}} \times \mathbf{H} = \mathbf{j}^a + \frac{\partial \mathbf{D}}{\partial t}. \end{aligned} \quad (1.3)$$

contains

$$\rho^a = \rho - \rho^{fl}, \quad \mathbf{j}^a = \mathbf{j} - \mathbf{j}^{fl}. \quad (1.4)$$

The ρ^{fl} , \mathbf{j}^{fl} fluctuations calculated using the generalized Boltzmann equation are given, for example, in Ref. [4, 6, 8]. The violation of Bell’s inequalities [15] is found for local statistical theories, and the transition to non-local description is inevitable.

The rigorous approach to derivation of kinetic equation relative to one-particle DF $f (KE_f)$ is based on employing the hierarchy of Bogoliubov equations. Generally speaking, the structure of KE_f is as follows:

$$\frac{Df}{Dt} = J^B + J^{nl}, \quad (1.5)$$

where J^{nl} is the non-local integral term. An approximation for the second collision integral is suggested by me in generalized Boltzmann physical kinetics,

$$J^{nl} = \frac{D}{Dt} \left(\tau \frac{Df}{Dt} \right). \quad (1.6)$$

Here, τ is non-local relaxation parameter, in the simplest case – the mean time between collisions of particles, which is related in a hydrodynamic approximation with dynamical viscosity μ and pressure p ,

$$\tau p = \Pi \mu, \quad (1.7)$$

where the factor Π is defined by the model of collision of particles: for neutral hard-sphere gas, $\Pi = 0.8$ [16, 17]. All of the known methods of the kinetic equation derivation relative to one-particle DF lead to approximation (1.6), including the method of many scales, the method of correlation functions, and the iteration method.

In the general case, the parameter τ is the non-locality parameter; in quantum hydrodynamics, its magnitude is correlated with the “time-energy” uncertainty relation [9, 10].

Now we can turn our attention to the quantum hydrodynamic description of individual particles. The abstract of the classical Madelung’s paper [18] contains only one phrase: “It is shown that the Schrödinger equation for one-electron problems can be transformed into the form of hydrodynamic equations”. The following conclusion of principal significance can be done from the previous consideration [9, 10]:

1. Madelung's quantum hydrodynamics is equivalent to the Schrödinger equation (SE) and leads to the description of the quantum particle evolution in the form of Euler equation and continuity equation. Quantum Euler equation contains additional potential of non-local origin which can be written for example in the Bohm form.

2. SE is consequence of the Liouville equation as result of the local approximation of non-local equations.

3. Generalized Boltzmann physical kinetics leads to the strict approximation of non-local effects in space and time and after going to the local approximation leads to parameter τ , which on the quantum level corresponds to the uncertainty principle "time-energy".

4. Generalized hydrodynamic equations (GHE) lead to SE as a deep particular case of the generalized Boltzmann physical kinetics and therefore of non-local hydrodynamics.

In principle GHE needn't in using of the "time-energy" uncertainty relation for estimation of the value of the non-locality parameter τ . Moreover the "time-energy" uncertainty relation does not lead to the exact relations and from position of non-local physics is only the simplest estimation of the non-local effects. Really, let us consider two neighboring physically infinitely small volumes **PhSV₁** and **PhSV₂** in a non-equilibrium system. Obviously the time τ should tends to diminishing with increasing of the velocities u of particles invading in the nearest neighboring physically infinitely small volume (**PhSV₁** or **PhSV₂**):

$$\tau = H/u^n. \quad (1.8)$$

But the value τ cannot depend on the velocity direction and naturally to tie τ with the particle kinetic energy, then

$$\tau = H/(mu^2), \quad (1.9)$$

where H is a coefficient of proportionality, which reflects the state of physical system. In the simplest case H is equal to Plank constant \hbar and relation (1.8) becomes compatible with the Heisenberg relation. Possible approximations of τ – parameter in details in the monographs [8, 20, 21] are considered. But some remarks of the principal significance should be done.

It is known that Ehrenfest adiabatic theorem is one of the most important and widely studied theorems in Schrödinger quantum mechanics. It states that if we have a slowly changing Hamiltonian that depends on time, and the system is prepared in one of the instantaneous eigenstates of the Hamiltonian then the state of the system at any time is given by an the instantaneous eigenfunction of the Hamiltonian up to multiplicative phase factors.

The adiabatic theory can be naturally incorporated in generalized quantum hydrodynamics based on local approximations of non-local terms. In the simplest case if ΔQ is the elementary heat quantity delivered for a system executing the transfer from one state (the corresponding time moment is t_{in}) to the next one (the time moment t_e) then

$$\Delta Q = \frac{1}{\tau} 2\delta(\bar{T}\tau), \quad (1.10)$$

where $\tau = t_e - t_{in}$ and \bar{T} is the average kinetic energy. For adiabatic case Ehrenfest supposes that

$$2\bar{T}\tau = \Omega_1, \Omega_2, \dots \quad (1.11)$$

where $\Omega_1, \Omega_2, \dots$ are adiabatic invariants. Obviously for Plank's oscillator (compare with (1.9)):

$$2\bar{T}\tau = nh. \quad (1.12)$$

Then the adiabatic theorem and consequences of this theory deliver the general quantization conditions for non-local quantum hydrodynamics.

2. Generalized quantum hydrodynamic equations

Strict consideration leads to the following system of the generalized hydrodynamic equations (GHE) [4, 8] written in the generalized Euler form: continuity equation for species α :

$$\frac{\partial}{\partial t} \left\{ \rho_\alpha - \tau_\alpha \left[\frac{\partial \rho_\alpha}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial \mathbf{x}} \cdot (\rho_\alpha \mathbf{v}_0) \right] \right\} + \frac{\partial}{\partial \mathbf{x}} \cdot \left\{ \rho_\alpha \mathbf{v}_0 - \tau_\alpha \left[\frac{\partial}{\partial t} (\rho_\alpha \mathbf{v}_0) + \frac{\partial}{\partial \mathbf{x}} \cdot (\rho_\alpha \mathbf{v}_0 \mathbf{v}_0) + \bar{\mathbf{I}} \cdot \frac{\partial \mathcal{P}_\alpha}{\partial \mathbf{x}} - \rho_\alpha \mathbf{F}_\alpha^{(1)} - \frac{q_\alpha}{m_\alpha} \rho_\alpha \mathbf{v}_0 \times \mathbf{B} \right] \right\} = R_\alpha, \quad (2.1)$$

and continuity equation for mixture:

$$\frac{\partial}{\partial t} \left\{ \rho - \sum_\alpha \tau_\alpha \left[\frac{\partial \rho_\alpha}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial \mathbf{x}} \cdot (\rho_\alpha \mathbf{v}_0) \right] \right\} + \frac{\partial}{\partial \mathbf{x}} \cdot \left\{ \rho \mathbf{v}_0 - \sum_\alpha \tau_\alpha \left[\frac{\partial}{\partial t} (\rho_\alpha \mathbf{v}_0) + \frac{\partial}{\partial \mathbf{x}} \cdot (\rho_\alpha \mathbf{v}_0 \mathbf{v}_0) + \bar{\mathbf{I}} \cdot \frac{\partial \mathcal{P}_\alpha}{\partial \mathbf{x}} - \rho_\alpha \mathbf{F}_\alpha^{(1)} - \frac{q_\alpha}{m_\alpha} \rho_\alpha \mathbf{v}_0 \times \mathbf{B} \right] \right\} = 0. \quad (2.2)$$

Momentum equation for species:

$$\begin{aligned}
 & \frac{\partial}{\partial t} \left\{ \rho_\alpha \mathbf{v}_0 - \tau_\alpha \left[\frac{\partial}{\partial t} (\rho_\alpha \mathbf{v}_0) + \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}} \cdot \rho_\alpha \mathbf{v}_0 \mathbf{v}_0 + \frac{\partial p_\alpha}{\partial \mathbf{r}} - \rho_\alpha \mathbf{F}_\alpha^{(1)} - \right. \right. \\
 & \left. \left. - \frac{q_\alpha}{m_\alpha} \rho_\alpha \mathbf{v}_0 \times \mathbf{B} \right] \right\} - \mathbf{F}_\alpha^{(1)} \left[\rho_\alpha - \tau_\alpha \left(\frac{\partial p_\alpha}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}} (\rho_\alpha \mathbf{v}_0) \right) \right] - \\
 & - \frac{q_\alpha}{m_\alpha} \left\{ \rho_\alpha \mathbf{v}_0 - \tau_\alpha \left[\frac{\partial}{\partial t} (\rho_\alpha \mathbf{v}_0) + \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}} \cdot \rho_\alpha \mathbf{v}_0 \mathbf{v}_0 + \frac{\partial p_\alpha}{\partial \mathbf{r}} - \rho_\alpha \mathbf{F}_\alpha^{(1)} - \right. \right. \\
 & \left. \left. - \frac{q_\alpha}{m_\alpha} \rho_\alpha \mathbf{v}_0 \times \mathbf{B} \right] \right\} \times \mathbf{B} + \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}} \cdot \left\{ \rho_\alpha \mathbf{v}_0 \mathbf{v}_0 + p_\alpha \bar{\mathbf{I}} - \tau_\alpha \left[\frac{\partial}{\partial t} (\rho_\alpha \mathbf{v}_0 \mathbf{v}_0 + \right. \right. \\
 & \left. \left. + p_\alpha \bar{\mathbf{I}}) + \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}} \cdot \rho_\alpha (\mathbf{v}_0 \mathbf{v}_0) \mathbf{v}_0 + 2 \bar{\mathbf{I}} \left(\frac{\partial}{\partial \mathbf{r}} \cdot (p_\alpha \mathbf{v}_0) \right) + \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}} \cdot (\bar{\mathbf{I}} p_\alpha \mathbf{v}_0) - \right. \right. \\
 & \left. \left. - \mathbf{F}_\alpha^{(1)} \rho_\alpha \mathbf{v}_0 - \rho_\alpha \mathbf{v}_0 \mathbf{F}_\alpha^{(1)} - \frac{q_\alpha}{m_\alpha} \rho_\alpha [\mathbf{v}_0 \times \mathbf{B}] \mathbf{v}_0 - \frac{q_\alpha}{m_\alpha} \rho_\alpha \mathbf{v}_0 [\mathbf{v}_0 \times \mathbf{B}] \right] \right\} = \\
 & = \int m_\alpha \mathbf{v}_\alpha J_\alpha^{st,el} d\mathbf{v}_\alpha + \int m_\alpha \mathbf{v}_\alpha J_\alpha^{st,inel} d\mathbf{v}_\alpha.
 \end{aligned} \tag{2.3}$$

Generalized moment equation for mixture:

$$\begin{aligned}
 & \frac{\partial}{\partial t} \left\{ \rho \mathbf{v}_0 - \sum_\alpha \tau_\alpha \left[\frac{\partial}{\partial t} (\rho_\alpha \mathbf{v}_0) + \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}} \cdot \rho_\alpha \mathbf{v}_0 \mathbf{v}_0 + \frac{\partial p_\alpha}{\partial \mathbf{r}} - \rho_\alpha \mathbf{F}_\alpha^{(1)} - \right. \right. \\
 & \left. \left. - \frac{q_\alpha}{m_\alpha} \rho_\alpha \mathbf{v}_0 \times \mathbf{B} \right] \right\} - \sum_\alpha \mathbf{F}_\alpha^{(1)} \left[\rho_\alpha - \tau_\alpha \left(\frac{\partial p_\alpha}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}} (\rho_\alpha \mathbf{v}_0) \right) \right] - \\
 & - \sum_\alpha \frac{q_\alpha}{m_\alpha} \left\{ \rho_\alpha \mathbf{v}_0 - \tau_\alpha^{(0)} \left[\frac{\partial}{\partial t} (\rho_\alpha \mathbf{v}_0) + \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}} \cdot \rho_\alpha \mathbf{v}_0 \mathbf{v}_0 + \frac{\partial p_\alpha}{\partial \mathbf{r}} - \rho_\alpha \mathbf{F}_\alpha^{(1)} - \right. \right. \\
 & \left. \left. - \frac{q_\alpha}{m_\alpha} \rho_\alpha \mathbf{v}_0 \times \mathbf{B} \right] \right\} \times \mathbf{B} + \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}} \cdot \left\{ \rho \mathbf{v}_0 \mathbf{v}_0 + p \bar{\mathbf{I}} - \sum_\alpha \tau_\alpha \left[\frac{\partial}{\partial t} (\rho_\alpha \mathbf{v}_0 \mathbf{v}_0 + \right. \right. \\
 & \left. \left. + p_\alpha \bar{\mathbf{I}}) + \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}} \cdot \rho_\alpha (\mathbf{v}_0 \mathbf{v}_0) \mathbf{v}_0 + 2 \bar{\mathbf{I}} \left(\frac{\partial}{\partial \mathbf{r}} \cdot (p_\alpha \mathbf{v}_0) \right) + \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}} \cdot (\bar{\mathbf{I}} p_\alpha \mathbf{v}_0) - \right. \right. \\
 & \left. \left. - \mathbf{F}_\alpha^{(1)} \rho_\alpha \mathbf{v}_0 - \rho_\alpha \mathbf{v}_0 \mathbf{F}_\alpha^{(1)} - \frac{q_\alpha}{m_\alpha} \rho_\alpha [\mathbf{v}_0 \times \mathbf{B}] \mathbf{v}_0 - \frac{q_\alpha}{m_\alpha} \rho_\alpha \mathbf{v}_0 [\mathbf{v}_0 \times \mathbf{B}] \right] \right\} = 0.
 \end{aligned} \tag{2.4}$$

Energy equation for component:

$$\begin{aligned}
 & \frac{\partial}{\partial t} \left\{ \frac{\rho_\alpha v_0^2}{2} + \frac{3}{2} p_\alpha + \varepsilon_\alpha n_\alpha - \tau_\alpha \left[\frac{\partial}{\partial t} \left(\frac{\rho_\alpha v_0^2}{2} + \frac{3}{2} p_\alpha + \varepsilon_\alpha n_\alpha \right) + \right. \right. \\
 & \left. \left. + \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}} \cdot \left(\frac{1}{2} \rho_\alpha v_0^2 \mathbf{v}_0 + \frac{5}{2} p_\alpha \mathbf{v}_0 + \varepsilon_\alpha n_\alpha \mathbf{v}_0 \right) - \mathbf{F}_\alpha^{(1)} \cdot \rho_\alpha \mathbf{v}_0 \right] \right\} + \\
 & + \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}} \cdot \left\{ \frac{1}{2} \rho_\alpha v_0^2 \mathbf{v}_0 + \frac{5}{2} p_\alpha \mathbf{v}_0 + \varepsilon_\alpha n_\alpha \mathbf{v}_0 - \tau_\alpha \left[\frac{\partial}{\partial t} \left(\frac{1}{2} \rho_\alpha v_0^2 \mathbf{v}_0 + \right. \right. \right. \\
 & \left. \left. + \frac{5}{2} p_\alpha \mathbf{v}_0 + \varepsilon_\alpha n_\alpha \mathbf{v}_0 \right) + \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}} \cdot \left(\frac{1}{2} \rho_\alpha v_0^2 \mathbf{v}_0 \mathbf{v}_0 + \frac{7}{2} p_\alpha \mathbf{v}_0 \mathbf{v}_0 + \frac{1}{2} p_\alpha v_0^2 \bar{\mathbf{I}} + \right. \right. \\
 & \left. \left. + \frac{5}{2} \frac{p_\alpha^2}{\rho_\alpha} \bar{\mathbf{I}} + \varepsilon_\alpha n_\alpha \mathbf{v}_0 \mathbf{v}_0 + \varepsilon_\alpha \frac{p_\alpha}{m_\alpha} \bar{\mathbf{I}} \right) - \rho_\alpha \mathbf{F}_\alpha^{(1)} \cdot \mathbf{v}_0 \mathbf{v}_0 - p_\alpha \mathbf{F}_\alpha^{(1)} \cdot \bar{\mathbf{I}} - \right. \\
 & \left. - \frac{1}{2} \rho_\alpha v_0^2 \mathbf{F}_\alpha^{(1)} - \frac{3}{2} \mathbf{F}_\alpha^{(1)} p_\alpha - \frac{\rho_\alpha v_0^2}{2} \frac{q_\alpha}{m_\alpha} [\mathbf{v}_0 \times \mathbf{B}] - \frac{5}{2} p_\alpha \frac{q_\alpha}{m_\alpha} [\mathbf{v}_0 \times \mathbf{B}] - \right. \\
 & \left. - \varepsilon_\alpha n_\alpha \frac{q_\alpha}{m_\alpha} [\mathbf{v}_0 \times \mathbf{B}] - \varepsilon_\alpha n_\alpha \mathbf{F}_\alpha^{(1)} \right\} - \rho_\alpha \mathbf{F}_\alpha^{(1)} \cdot \mathbf{v}_0 + \\
 & + \tau_\alpha \mathbf{F}_\alpha^{(1)} \cdot \left[\frac{\partial}{\partial t} (\rho_\alpha \mathbf{v}_0) + \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}} \cdot \rho_\alpha \mathbf{v}_0 \mathbf{v}_0 + \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}} \cdot p_\alpha \bar{\mathbf{I}} - \rho_\alpha \mathbf{F}_\alpha^{(1)} - q_\alpha n_\alpha [\mathbf{v}_0 \times \mathbf{B}] \right] = \\
 & = \int \left(\frac{m_\alpha v_\alpha^2}{2} + \varepsilon_\alpha \right) J_\alpha^{st,el} d\mathbf{v}_\alpha + \int \left(\frac{m_\alpha v_\alpha^2}{2} + \varepsilon_\alpha \right) J_\alpha^{st,inel} d\mathbf{v}_\alpha.
 \end{aligned} \tag{2.5}$$

and after summation the generalized energy equation for mixture:

$$\begin{aligned}
 & \frac{\partial}{\partial t} \left\{ \frac{\rho v_0^2}{2} + \frac{3}{2} p + \sum_{\alpha} \varepsilon_{\alpha} n_{\alpha} - \sum_{\alpha} \tau_{\alpha} \left[\frac{\partial}{\partial t} \left(\frac{\rho_{\alpha} v_0^2}{2} + \frac{3}{2} p_{\alpha} + \varepsilon_{\alpha} n_{\alpha} \right) + \right. \right. \\
 & \left. \left. + \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}} \cdot \left(\frac{1}{2} \rho_{\alpha} v_0^2 \mathbf{v}_0 + \frac{5}{2} p_{\alpha} \mathbf{v}_0 + \varepsilon_{\alpha} n_{\alpha} \mathbf{v}_0 \right) - \mathbf{F}_{\alpha}^{(1)} \cdot \rho_{\alpha} \mathbf{v}_0 \right] \right\} + \\
 & + \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}} \cdot \left\{ \frac{1}{2} \rho v_0^2 \mathbf{v}_0 + \frac{5}{2} p \mathbf{v}_0 + \mathbf{v}_0 \sum_{\alpha} \varepsilon_{\alpha} n_{\alpha} - \sum_{\alpha} \tau_{\alpha} \left[\frac{\partial}{\partial t} \left(\frac{1}{2} \rho_{\alpha} v_0^2 \mathbf{v}_0 + \right. \right. \right. \\
 & \left. \left. + \frac{5}{2} p_{\alpha} \mathbf{v}_0 + \varepsilon_{\alpha} n_{\alpha} \mathbf{v}_0 \right) + \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}} \cdot \left(\frac{1}{2} \rho_{\alpha} v_0^2 \mathbf{v}_0 \mathbf{v}_0 + \frac{7}{2} p_{\alpha} \mathbf{v}_0 \mathbf{v}_0 + \frac{1}{2} p_{\alpha} v_0^2 \bar{\mathbf{I}} + \right. \right. \\
 & \left. \left. + \frac{5}{2} \frac{p_{\alpha}^2}{\rho_{\alpha}} \bar{\mathbf{I}} + \varepsilon_{\alpha} n_{\alpha} \mathbf{v}_0 \mathbf{v}_0 + \varepsilon_{\alpha} \frac{p_{\alpha}}{m_{\alpha}} \bar{\mathbf{I}} \right) - \rho_{\alpha} \mathbf{F}_{\alpha}^{(1)} \cdot \mathbf{v}_0 \mathbf{v}_0 - p_{\alpha} \mathbf{F}_{\alpha}^{(1)} \cdot \bar{\mathbf{I}} - \right. \\
 & \left. - \frac{1}{2} \rho_{\alpha} v_0^2 \mathbf{F}_{\alpha}^{(1)} - \frac{3}{2} \mathbf{F}_{\alpha}^{(1)} p_{\alpha} - \frac{\rho_{\alpha} v_0^2}{2} \frac{q_{\alpha}}{m_{\alpha}} [\mathbf{v}_0 \times \mathbf{B}] - \frac{5}{2} p_{\alpha} \frac{q_{\alpha}}{m_{\alpha}} [\mathbf{v}_0 \times \mathbf{B}] - \right. \\
 & \left. - \varepsilon_{\alpha} n_{\alpha} \frac{q_{\alpha}}{m_{\alpha}} [\mathbf{v}_0 \times \mathbf{B}] - \varepsilon_{\alpha} n_{\alpha} \mathbf{F}_{\alpha}^{(1)} \right\} - \mathbf{v}_0 \cdot \sum_{\alpha} \rho_{\alpha} \mathbf{F}_{\alpha}^{(1)} + \\
 & + \sum_{\alpha} \tau_{\alpha} \mathbf{F}_{\alpha}^{(1)} \cdot \left[\frac{\partial}{\partial t} (\rho_{\alpha} \mathbf{v}_0) + \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}} \cdot \rho_{\alpha} \mathbf{v}_0 \mathbf{v}_0 + \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}} \cdot p_{\alpha} \bar{\mathbf{I}} - \rho_{\alpha} \mathbf{F}_{\alpha}^{(1)} - q_{\alpha} n_{\alpha} [\mathbf{v}_0 \times \mathbf{B}] \right] = 0.
 \end{aligned} \tag{2.6}$$

Here $\mathbf{F}_{\alpha}^{(1)}$ are the forces of the non-magnetic origin, \mathbf{B} – magnetic induction, $\bar{\mathbf{I}}$ – unit tensor, q_{α} – charge of the α -component particle, p_{α} – static pressure for α -component, ε_{α} – internal energy for the particles of α -component, \mathbf{v}_0 – hydrodynamic velocity for mixture. For calculations in the self-consistent electro-magnetic field the system of non-local Maxwell equations should be added (see (1.3)).

It is well known that basic Schrödinger equation (SE) of quantum mechanics firstly was introduced as a quantum mechanical postulate. The obvious next step should be done and was realized by E. Madelung in 1927 – the derivation of special hydrodynamic form of SE after introduction wave function Ψ as:

$$\Psi(x, y, z, t) = \alpha(x, y, z, t) e^{i\beta(x, y, z, t)}. \tag{2.7}$$

Using (2.7) and separating the real and imagine parts of SE one obtains:

$$\frac{\partial \alpha^2}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}} \cdot \left(\frac{\alpha^2 \hbar}{m} \frac{\partial \beta}{\partial \mathbf{r}} \right) = 0, \tag{2.8}$$

and Eq. (2.8) immediately transforms in continuity equation if the identifications in the Madelung's notations for density ρ and velocity \mathbf{v}

$$\rho = \alpha^2 = \Psi \Psi^*, \tag{2.9}$$

$$\mathbf{v} = \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}} (\beta \hbar / m). \tag{2.10}$$

introduce in Eq. (2.8). Identification for velocity (2.10) is obvious because for 1D flow with const values p , E_k

$$\begin{aligned}
 v &= \frac{\partial}{\partial x} (\beta \hbar / m) = \frac{\hbar}{m} \frac{\partial}{\partial x} \left[-\frac{1}{\hbar} (E_k t - px) \right] = \\
 &= \frac{1}{m} \frac{\partial}{\partial x} (px) = v_{\phi},
 \end{aligned} \tag{2.11}$$

where v_{ϕ} is phase velocity. The existence of the condition (2.10) means that the corresponding flow has potential:

$$\Phi = \beta \hbar / m. \tag{2.12}$$

As result two effective hydrodynamic equations take place:

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}} \cdot (\rho \mathbf{v}) = 0, \tag{2.13}$$

$$\frac{\partial \mathbf{v}}{\partial t} + \frac{1}{2} \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}} v^2 = -\frac{1}{m} \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}} \left(U - \frac{\hbar^2}{2m} \frac{\Delta \alpha}{\alpha} \right). \tag{2.14}$$

But:

$$\frac{\Delta \alpha}{\alpha} = \frac{\Delta \alpha^2}{2\alpha^2} - \frac{1}{\alpha^2} \left(\frac{\partial \alpha}{\partial \mathbf{r}} \right)^2, \tag{2.15}$$

and the relation (2.15) transforms (2.14) in particular case of the Euler motion equation:

$$\frac{\partial \mathbf{v}}{\partial t} + (\mathbf{v} \cdot \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}}) \mathbf{v} = -\frac{1}{m} \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}} U^*, \tag{2.16}$$

where introduced the efficient potential:

$$U^* = U - \frac{\hbar^2}{4m\rho} \left[\Delta \rho - \frac{1}{2\rho} \left(\frac{\partial \rho}{\partial \mathbf{r}} \right)^2 \right]. \tag{2.17}$$

Additive quantum part of potential can be written in the so called Bohm form:

$$\frac{\hbar^2}{2m\sqrt{\rho}} \Delta \sqrt{\rho} = \frac{\hbar^2}{4m\rho} \left[\Delta \rho - \frac{1}{2\rho} \left(\frac{\partial \rho}{\partial \mathbf{r}} \right)^2 \right]. \tag{2.18}$$

Then

$$\begin{aligned}
 U^* &= U + U_{qu} = U - \frac{\hbar^2}{2m\sqrt{\rho}} \Delta \sqrt{\rho} = \\
 &= U - \frac{\hbar^2}{4m\rho} \left[\Delta \rho - \frac{1}{2\rho} \left(\frac{\partial \rho}{\partial \mathbf{r}} \right)^2 \right].
 \end{aligned} \tag{2.19}$$

Some remarks:

a) SE transforms in hydrodynamic form without additional assumptions. But numerical methods of hydrodynamics are very good developed. As result at the end of seventieth of the last century we realized the systematic calculations of quantum problems using quantum hydrodynamics (see for example [3, 19]).

b) SE reduces to the system of continuity equation and the particular case of the Euler equation with the additional potential proportional to \hbar^2 . The physical sense and the origin of the Bohm potential are established later in [9, 10].

c) SE (obtained in the frame of the theory of classical complex variables) cannot contain the energy equation in principle. As result in many cases the palliative approach is used when for solution of dissipative quantum problems the classical hydrodynamics is used with the insertion of the additional Bohm potential in the system of hydrodynamic equations.

d) The system of the generalized quantum hydrodynamic equations contains energy equation written for unknown dependent value which can be specified as quantum pressure p_α of non-local origin.

After dividing the both sides of the continuity equation (2.1) by m_α and multiplying by ε_α this equation takes the form:

$$\begin{aligned} & \frac{\partial}{\partial t} \left\{ \varepsilon_\alpha n_\alpha - \tau_\alpha \left[\frac{\partial \varepsilon_\alpha n_\alpha}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}} \cdot (\varepsilon_\alpha n_\alpha \mathbf{v}_0) \right] \right\} + \\ & + \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}} \cdot \left\{ \varepsilon_\alpha n_\alpha \mathbf{v}_0 - \tau_\alpha \left[\frac{\partial}{\partial t} (\varepsilon_\alpha n_\alpha \mathbf{v}_0) + \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}} \cdot (\varepsilon_\alpha n_\alpha \mathbf{v}_0 \mathbf{v}_0) + \right. \right. \\ & \left. \left. + \frac{1}{m_\alpha} \varepsilon_\alpha \bar{\mathbf{I}} \cdot \frac{\partial p_\alpha}{\partial \mathbf{r}} - \varepsilon_\alpha n_\alpha \mathbf{F}_\alpha^{(1)} - \frac{q_\alpha}{m_\alpha} \varepsilon_\alpha n_\alpha \mathbf{v}_0 \times \mathbf{B} \right] \right\} = \\ & = \frac{1}{m_\alpha} \varepsilon_\alpha R_\alpha, \end{aligned} \quad (2.22)$$

In general case if $\varepsilon_\alpha \neq const$ equation (2.22) is the internal energy equation in which the right hand side of equation $\frac{1}{m_\alpha} \varepsilon_\alpha R_\alpha$ transforms into function $E_\alpha(\varepsilon_\alpha)$. After subtraction of the both sides of equation (2.22) from the corresponding parts of equation (2.5) one obtains:

$$\begin{aligned} & \frac{\partial}{\partial t} \left\{ \frac{\rho_\alpha v_0^2}{2} + \frac{3}{2} p_\alpha - \tau_\alpha \left[\frac{\partial}{\partial t} \left(\frac{\rho_\alpha v_0^2}{2} + \frac{3}{2} p_\alpha \right) + \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}} \cdot \left(\frac{1}{2} \rho_\alpha v_0^2 \mathbf{v}_0 + \frac{5}{2} p_\alpha \mathbf{v}_0 \right) - \mathbf{F}_\alpha^{(1)} \cdot \rho_\alpha \mathbf{v}_0 \right] \right\} + \\ & + \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}} \cdot \left\{ \frac{1}{2} \rho_\alpha v_0^2 \mathbf{v}_0 + \frac{5}{2} p_\alpha \mathbf{v}_0 - \tau_\alpha \left[\frac{\partial}{\partial t} \left(\frac{1}{2} \rho_\alpha v_0^2 \mathbf{v}_0 + \frac{5}{2} p_\alpha \mathbf{v}_0 \right) + \right. \right. \\ & \left. \left. + \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}} \cdot \left(\frac{1}{2} \rho_\alpha v_0^2 \mathbf{v}_0 \mathbf{v}_0 + \frac{7}{2} p_\alpha \mathbf{v}_0 \mathbf{v}_0 + \frac{1}{2} p_\alpha v_0^2 \bar{\mathbf{I}} + \frac{5}{2} p_\alpha \mathbf{v}_0 \right) + \right. \right. \\ & \left. \left. + \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}} \cdot \left(\frac{1}{2} \rho_\alpha v_0^2 \mathbf{v}_0 \mathbf{v}_0 + \frac{7}{2} p_\alpha \mathbf{v}_0 \mathbf{v}_0 + \frac{1}{2} p_\alpha v_0^2 \bar{\mathbf{I}} + \frac{5}{2} \frac{p_\alpha^2}{\rho_\alpha} \bar{\mathbf{I}} \right) - \rho_\alpha \mathbf{F}_\alpha^{(1)} \cdot \mathbf{v}_0 \mathbf{v}_0 - p_\alpha \mathbf{F}_\alpha^{(1)} \cdot \bar{\mathbf{I}} - \right. \right. \\ & \left. \left. - \frac{1}{2} \rho_\alpha v_0^2 \mathbf{F}_\alpha^{(1)} - \frac{3}{2} \mathbf{F}_\alpha^{(1)} p_\alpha - \frac{\rho_\alpha v_0^2}{2} \frac{q_\alpha}{m_\alpha} [\mathbf{v}_0 \times \mathbf{B}] - \frac{5}{2} p_\alpha \frac{q_\alpha}{m_\alpha} [\mathbf{v}_0 \times \mathbf{B}] \right] \right\} - \\ & - \left\{ \rho_\alpha \mathbf{F}_\alpha^{(1)} \cdot \mathbf{v}_0 - \tau_\alpha \left[\mathbf{F}_\alpha^{(1)} \cdot \left(\frac{\partial}{\partial t} (\rho_\alpha \mathbf{v}_0) + \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}} \cdot \rho_\alpha \mathbf{v}_0 \mathbf{v}_0 + \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}} \cdot p_\alpha \bar{\mathbf{I}} - \rho_\alpha \mathbf{F}_\alpha^{(1)} - q_\alpha n_\alpha [\mathbf{v}_0 \times \mathbf{B}] \right) \right] \right\} = \\ & = \int \frac{m_\alpha v_\alpha^2}{2} J_\alpha^{st,el} d\mathbf{v}_\alpha + \int \frac{m_\alpha v_\alpha^2}{2} J_\alpha^{st,incl} d\mathbf{v}_\alpha. \end{aligned} \quad (2.23)$$

e) In chemically reaction systems the internal energies ε_α define the reactions heat Q . For example for bimolecular reaction $A_a + A_b \rightarrow A_c + A_d$ the reaction heat $Q = \varepsilon_c + \varepsilon_d - \varepsilon_a - \varepsilon_b$.

f) For so called “elementary particles” the internal energy can contain the spin and magnetic parts. For example, electron has the internal energy ε :

$$\varepsilon_e = \varepsilon_{el,sp} + \varepsilon_{el,m}, \quad (2.20)$$

with the spin and magnetic parts, namely:

$$\varepsilon_{el,sp} = \hbar\omega/2, \quad \varepsilon_{el,m} = -\mathbf{p}_m \cdot \mathbf{B}. \quad (2.21)$$

\mathbf{p}_m – electron magnetic moment, \mathbf{B} – magnetic induction. But $p_m = -\frac{e}{m_e} \frac{\hbar}{2c}$, then $\varepsilon_e = \frac{\hbar}{2} \omega_{eff}$.

The effective frequencies ω_{eff} can be altered in the process of the interaction with the surrounding environment. In this case the additional equations defining the change of the internal energies should be added to equations (2.1)–(2.6). Let us consider this situation in detail. I begin with case when the particle internal energy is constant.

taking into account that:

$$\int \varepsilon_\alpha J_\alpha^{st,el} d\mathbf{v}_\alpha + \int \varepsilon_\alpha J_\alpha^{st,inel} d\mathbf{v}_\alpha = \varepsilon_\alpha \frac{R_\alpha}{m_\alpha}. \quad (2.24)$$

Conclusion: In the case when the change of the species internal energies is absent as result of interaction with external media the solution of the full system of equations (2.1)–(2.6) can be reduced to the system (2.1)–(2.5), (2.23).

It is interesting to confirm this conclusion by the direct numerical calculation. With this aim let us consider the charge density waves which are periodic modulation of the conduction electron density. The movement of the soliton waves in graphene was considered in the mentioned article [2]. I remind shortly the problem formulation.

The effective charge is created due to interference of the induced electron waves and correlating potentials as result of the polarized modulation of atomic positions. Therefore in this approach the conduction in graphene conveys the transfer of the positive (+e, m_p) and negative (-e, m_e) charges. Let us formulate the problem in detail. The non-stationary 1D motion of the combined soliton is considered under influence of the self-consistent electric forces of the potential and non-potential origin. It was shown [2] that mentioned soliton can exists without a chemical bond formation. Introduce the coordinate system ($\xi = x - Ct$) moving along the positive direction of the x axis with the velocity $C = u_0$, which is equal to the phase velocity of this quantum object.

Let us find the soliton type solutions for the system of the generalized quantum equations for two species mixture. The graphene crystal lattice is 2D flat structure which is considered in the moving

Momentum equation for the x direction:

$$\begin{aligned} & \frac{\partial}{\partial \xi} \{ \rho u (u - u_0) + p \} - \rho_p F_{p\xi} - \rho_e F_{e\xi} + \\ & + \frac{\partial}{\partial \xi} \left\{ \tau_p \left[\frac{\partial}{\partial \xi} (2p_p (u_0 - u) - \rho_p u (u_0 - u)^2) - \rho_p F_{p\xi} (u_0 - u) \right] \right\} + \\ & + \frac{\partial}{\partial \xi} \left\{ \tau_e \left[\frac{\partial}{\partial \xi} (2p_e (u_0 - u) - \rho_e u (u_0 - u)^2) - \rho_e F_{e\xi} (u_0 - u) \right] \right\} + \\ & + \tau_p F_{p\xi} \left(\frac{\partial}{\partial \xi} (\rho_p (u - u_0)) \right) + \tau_e F_{e\xi} \left(\frac{\partial}{\partial \xi} (\rho_e (u - u_0)) \right) - \\ & - \frac{\partial}{\partial \xi} \left\{ \tau_p \frac{\partial}{\partial \xi} (p_p u) \right\} - \frac{\partial}{\partial \xi} \left\{ \tau_e \frac{\partial}{\partial \xi} (p_e u) \right\} - \frac{\partial}{\partial y} \left\{ \tau_p \frac{\partial}{\partial y} (p_p u) \right\} - \frac{\partial}{\partial y} \left\{ \tau_e \frac{\partial}{\partial y} (p_e u) \right\} + \\ & + \frac{\partial}{\partial \xi} \left\{ \tau_p [F_{p\xi} \rho_p u] \right\} + \frac{\partial}{\partial \xi} \left\{ \tau_e [F_{e\xi} \rho_e u] \right\} + \frac{\partial}{\partial y} \left\{ \tau_p [F_{py} \rho_p u] \right\} + \frac{\partial}{\partial y} \left\{ \tau_e [F_{ey} \rho_e u] \right\} = 0. \end{aligned} \quad (2.28)$$

coordinate system ($\xi = x - u_0 t$, y). In the following we intend to apply generalized non-local quantum hydrodynamic equations (2.1)–(2.6) to the investigation of the charge density waves (CDW) in the frame of two species model which lead to the following dimensional equations [9, 10]:

Poisson equation for the self-consistent electric field:

$$\begin{aligned} & \frac{\partial^2 \varphi}{\partial \xi^2} + \frac{\partial^2 \varphi}{\partial y^2} = \\ & = -4\pi e \left\{ \left[n_p - \tau_p \frac{\partial}{\partial \xi} (n_p (u - u_0)) \right] - \right. \\ & \left. - \left[n_e - \tau_e \frac{\partial}{\partial \xi} (n_e (u - u_0)) \right] \right\}. \end{aligned} \quad (2.25)$$

Continuity equation for the positive particles:

$$\begin{aligned} & \frac{\partial}{\partial \xi} [\rho_p (u_0 - u)] + \frac{\partial}{\partial \xi} \left\{ \tau_p \frac{\partial}{\partial \xi} [\rho_p (u - u_0)^2] \right\} + \\ & + \frac{\partial}{\partial \xi} \left\{ \tau_p \left[\frac{\partial}{\partial \xi} p_p - \rho_p F_{p\xi} \right] \right\} + \\ & + \frac{\partial}{\partial y} \left\{ \tau_p \left[\frac{\partial}{\partial y} p_p - \rho_p F_{py} \right] \right\} = 0. \end{aligned} \quad (2.26)$$

Continuity equation for electrons:

$$\begin{aligned} & \frac{\partial}{\partial \xi} [\rho_e (u_0 - u)] + \frac{\partial}{\partial \xi} \left\{ \tau_e \frac{\partial}{\partial \xi} [\rho_e (u - u_0)^2] \right\} + \\ & + \frac{\partial}{\partial \xi} \left\{ \tau_e \left[\frac{\partial}{\partial \xi} p_e - \rho_e F_{e\xi} \right] \right\} + \\ & + \frac{\partial}{\partial y} \left\{ \tau_e \left[\frac{\partial}{\partial y} p_e - \rho_e F_{ey} \right] \right\} = 0. \end{aligned} \quad (2.27)$$

Energy equation for the positive particles:

$$\begin{aligned}
 & \frac{\partial}{\partial \xi} \left[\rho_p u^2 (u - u_0) + 2\varepsilon_p n_p (u - u_0) + 5p_p u - 3p_p u_0 \right] - 2\rho_p F_{p\xi} u + \\
 & + \frac{\partial}{\partial \xi} \left\{ \tau_p \left[\frac{\partial}{\partial \xi} \left(-\rho_p u^2 (u_0 - u)^2 - 2\varepsilon_p n_p (u_0 - u)^2 + 7p_p u (u_0 - u) + 3p_p u_0 (u - u_0) - \right. \right. \right. \\
 & \left. \left. \left. - p_p u^2 - 2\varepsilon_p \frac{p_p}{m_p} - 5 \frac{p_p^2}{\rho_p} \right) - 2F_{p\xi} \rho_p u (u_0 - u) + \rho_p u^2 F_{p\xi} + 2\varepsilon_p n_p F_{p\xi} + 5p_p F_{p\xi} \right] \right\} - \\
 & - \frac{\partial}{\partial y} \left\{ \tau_p \left[\frac{\partial}{\partial y} \left(p_p u^2 + 2\varepsilon_p \frac{p_p}{m_p} + 5 \frac{p_p^2}{\rho_p} \right) - \rho_p F_{py} u^2 - 2\varepsilon_p n_p F_{py} - 5p_p F_{py} \right] \right\} - \\
 & - 2\tau_p F_{p\xi} \left[\frac{\partial}{\partial \xi} (\rho_p u (u_0 - u)) \right] - 2\tau_p \rho_p \left[(F_{p\xi})^2 + (F_{py})^2 \right] + \\
 & + 2\tau_p F_{p\xi} \left[\frac{\partial}{\partial \xi} p_p \right] + 2\tau_p F_{py} \left[\frac{\partial}{\partial y} p_p \right] = -\frac{p_p - p_e}{\tau_{ep}}.
 \end{aligned} \tag{2.29}$$

Energy equation for electrons:

$$\begin{aligned}
 & \frac{\partial}{\partial \xi} \left[\rho_e u^2 (u - u_0) + 2\varepsilon_e n_e (u - u_0) + 5p_e u - 3p_e u_0 \right] - 2\rho_e F_{e\xi} u + \\
 & + \frac{\partial}{\partial \xi} \left\{ \tau_e \left[\frac{\partial}{\partial \xi} \left(-\rho_e u^2 (u_0 - u)^2 - 2\varepsilon_e n_e (u_0 - u)^2 + 7p_e u (u_0 - u) + 3p_e u_0 (u - u_0) - \right. \right. \right. \\
 & \left. \left. \left. - p_e u^2 - 2\varepsilon_e \frac{p_e}{m_e} - 5 \frac{p_e^2}{\rho_e} \right) - 2F_{e\xi} \rho_e u (u_0 - u) + \rho_e u^2 F_{e\xi} + 2\varepsilon_e n_e F_{e\xi} + 5p_e F_{e\xi} \right] \right\} - \\
 & - \frac{\partial}{\partial y} \left\{ \tau_e \left[\frac{\partial}{\partial y} \left(p_e u^2 + 2\varepsilon_e \frac{p_e}{m_e} + 5 \frac{p_e^2}{\rho_e} \right) - \rho_e F_{ey} u^2 - 2\varepsilon_e n_e F_{ey} - 5p_e F_{ey} \right] \right\} - \\
 & - 2\tau_e F_{e\xi} \left[\frac{\partial}{\partial \xi} (\rho_e u (u_0 - u)) \right] - 2\tau_e \rho_e \left[(F_{e\xi})^2 + (F_{ey})^2 \right] + \\
 & + 2\tau_e F_{e\xi} \left[\frac{\partial}{\partial \xi} p_e \right] + 2\tau_e F_{ey} \left[\frac{\partial}{\partial y} p_e \right] = -\frac{p_e - p_p}{\tau_{ep}}.
 \end{aligned} \tag{2.30}$$

Let write down these equations in the dimensionless form (see also [2]), where dimensionless symbols are marked by tildes; introduce the scales:

$$\begin{aligned}
 u &= u_0 \tilde{u}, \quad \xi = x_0 \tilde{\xi}, \quad y = x_0 \tilde{y}, \quad \varphi = \varphi_0 \tilde{\varphi}, \\
 \rho_e &= \rho_0 \tilde{\rho}_e, \quad \rho_p = \rho_0 \tilde{\rho}_p,
 \end{aligned} \tag{2.31}$$

where u_0 , x_0 , φ_0 , ρ_0 – scales for velocity, distance, potential and density. Let us introduce also

$p_p = \rho_0 V_{0p}^2 \tilde{p}_p$, $p_e = \rho_0 V_{0e}^2 \tilde{p}_e$, where V_{0p} and V_{0e} – the scales for thermal velocities for the electron and positive species;

$$\begin{aligned}
 F_p &= \tilde{F}_p \frac{e\varphi_0}{m_p x_0}, \quad F_e = \tilde{F}_e \frac{e\varphi_0}{m_e x_0}; \\
 \tau_p &= \frac{m_e x_0 H}{m_p u_0 \tilde{u}^2}, \quad \tau_e = \frac{x_0 H}{u_0 \tilde{u}^2},
 \end{aligned} \tag{2.32}$$

external electrical field creating the intensity \mathbf{E} . As result the following relations are valid:

$$F_{p\xi} = \frac{e}{m_p} \left(-\frac{\partial \varphi}{\partial \xi} - \frac{\partial U}{\partial \xi} + E_{0\xi} \right), \quad F_{e\xi} = \frac{e}{m_e} \left(\frac{\partial \varphi}{\partial \xi} + \frac{\partial U}{\partial \xi} - E_{0\xi} \right), \tag{2.35}$$

where $H = \frac{N_R \hbar}{m_e x_0 u_0}$ is dimensionless parameter.

$$\text{Then } \frac{1}{\tau_{ep}} = \frac{u_0 \tilde{u}^2}{x_0 H} \left(1 + \frac{m_p}{m_e} \right).$$

Let us introduce also the following dimensionless parameters:

$$R = \frac{e\rho_0 x_0^2}{m_e \varphi_0}, \quad E = \frac{e\varphi_0}{m_e u_0^2}. \tag{2.33}$$

and dimensionless parameters characterizing the internal particles energy:

$$S_e = \frac{2\varepsilon_e}{m_e u_0^2}, \quad S_p = \frac{2\varepsilon_p}{m_p u_0^2}. \tag{2.34}$$

Acting forces are the sum of three terms: the self-consistent potential force (scalar potential φ), connected with the displacement of positive and negative charges, potential forces originated by the graphene crystal lattice (potential U) and the

$$F_{py} = \frac{e}{m_p} \left(-\frac{\partial \varphi}{\partial y} - \frac{\partial U}{\partial y} + E_{0y} \right), \quad F_{ey} = \frac{e}{m_e} \left(\frac{\partial \varphi}{\partial y} + \frac{\partial U}{\partial y} - E_{0y} \right), \quad (2.36)$$

or in the dimensionless form:

$$\tilde{F}_{p\xi} = -\frac{\partial \tilde{\varphi}}{\partial \tilde{\xi}} - \frac{\partial \tilde{U}}{\partial \tilde{\xi}} + \tilde{E}_\xi, \quad \tilde{F}_{e\xi} = \frac{\partial \tilde{\varphi}}{\partial \tilde{\xi}} + \frac{\partial \tilde{U}}{\partial \tilde{\xi}} - \tilde{E}_\xi, \quad \tilde{F}_{py} = -\frac{\partial \tilde{\varphi}}{\partial \tilde{y}} - \frac{\partial \tilde{U}}{\partial \tilde{y}} + \tilde{E}_y, \quad \tilde{F}_{ey} = \frac{\partial \tilde{\varphi}}{\partial \tilde{y}} + \frac{\partial \tilde{U}}{\partial \tilde{y}} - \tilde{E}_y. \quad (2.37)$$

Graphene is a single layer of carbon atoms densely packed in a honeycomb lattice.

Taking into account the introduced values and approximations acting forces along y -direction for graphene (all details of the corresponding approximations are delivered in [2]) the following system of dimensionless non-local hydrodynamic equations for the 2D soliton description can be written in the first approximation:

Poisson equation for the self-consistent electric field:

$$\frac{\partial^2 \tilde{\varphi}}{\partial \tilde{\xi}^2} = -4\pi R \left\{ \frac{m_e}{m_p} \left[\tilde{\rho}_p - \frac{m_e H}{m_p \tilde{u}^2} \frac{\partial}{\partial \tilde{\xi}} (\tilde{\rho}_p (\tilde{u} - 1)) \right] - \left[\tilde{\rho}_e - \frac{H}{\tilde{u}^2} \frac{\partial}{\partial \tilde{\xi}} (\tilde{\rho}_e (\tilde{u} - 1)) \right] \right\}. \quad (2.38)$$

Continuity equation for the positive particles:

$$\begin{aligned} & \frac{\partial}{\partial \tilde{\xi}} [\tilde{\rho}_p (1 - \tilde{u})] + \frac{m_e}{m_p} \frac{\partial}{\partial \tilde{\xi}} \left\{ \frac{H}{\tilde{u}^2} \frac{\partial}{\partial \tilde{\xi}} [\tilde{\rho}_p (\tilde{u} - 1)^2] \right\} + \frac{m_e}{m_p} \frac{\partial}{\partial \tilde{\xi}} \left\{ \frac{H}{\tilde{u}^2} \left[\frac{V_{0p}^2}{u_0^2} \frac{\partial}{\partial \tilde{\xi}} \tilde{\rho}_p - \right. \right. \\ & \left. \left. - \frac{m_e}{m_p} \tilde{\rho}_p E \left(-\frac{\partial \tilde{\varphi}}{\partial \tilde{\xi}} + \tilde{U}'_{11} \sin \left(\frac{4\pi}{3\tilde{a}} \tilde{\xi} - \frac{\pi}{3} \right) \right) \right] \right\} = 0. \end{aligned} \quad (2.39)$$

Continuity equation for electrons:

$$\begin{aligned} & \frac{\partial}{\partial \tilde{\xi}} [\tilde{\rho}_e (1 - \tilde{u})] + \frac{\partial}{\partial \tilde{\xi}} \left\{ \frac{H}{\tilde{u}^2} \frac{\partial}{\partial \tilde{\xi}} [\tilde{\rho}_e (\tilde{u} - 1)^2] \right\} + \frac{\partial}{\partial \tilde{\xi}} \left\{ \frac{H}{\tilde{u}^2} \left[\frac{V_{0e}^2}{u_0^2} \frac{\partial}{\partial \tilde{\xi}} \tilde{\rho}_e - \right. \right. \\ & \left. \left. - \tilde{\rho}_e E \left(\frac{\partial \tilde{\varphi}}{\partial \tilde{\xi}} - \tilde{U}'_{11} \sin \left(\frac{4\pi}{3\tilde{a}} \tilde{\xi} - \frac{\pi}{3} \right) \right) \right] \right\} = 0. \end{aligned} \quad (2.40)$$

Momentum equation for the x direction:

$$\begin{aligned} & \frac{\partial}{\partial \tilde{\xi}} \left\{ (\tilde{\rho}_p + \tilde{\rho}_e) \tilde{u} (\tilde{u} - 1) + \frac{V_{0p}^2}{u_0^2} \tilde{\rho}_p + \frac{V_{0e}^2}{u_0^2} \tilde{\rho}_e \right\} - \frac{m_e}{m_p} \tilde{\rho}_p E \left(-\frac{\partial \tilde{\varphi}}{\partial \tilde{\xi}} + \tilde{U}'_{11} \sin \left(\frac{4\pi}{3\tilde{a}} \tilde{\xi} - \frac{\pi}{3} \right) \right) - \\ & - \tilde{\rho}_e E \left(\frac{\partial \tilde{\varphi}}{\partial \tilde{\xi}} - \tilde{U}'_{11} \sin \left(\frac{4\pi}{3\tilde{a}} \tilde{\xi} - \frac{\pi}{3} \right) \right) + \frac{m_e}{m_p} \frac{\partial}{\partial \tilde{\xi}} \left\{ \frac{H}{\tilde{u}^2} \left[\frac{\partial}{\partial \tilde{\xi}} \left(2 \frac{V_{0p}^2}{u_0^2} \tilde{\rho}_p (1 - \tilde{u}) - \tilde{\rho}_p \tilde{u} (1 - \tilde{u})^2 \right) - \right. \right. \\ & \left. \left. - \frac{m_e}{m_p} \tilde{\rho}_p (1 - \tilde{u}) E \left(-\frac{\partial \tilde{\varphi}}{\partial \tilde{\xi}} + \tilde{U}'_{11} \sin \left(\frac{4\pi}{3\tilde{a}} \tilde{\xi} - \frac{\pi}{3} \right) \right) \right] \right\} + \\ & + \frac{\partial}{\partial \tilde{\xi}} \left\{ \frac{H}{\tilde{u}^2} \left[\frac{\partial}{\partial \tilde{\xi}} \left(2 \frac{V_{0e}^2}{u_0^2} \tilde{\rho}_e (1 - \tilde{u}) - \tilde{\rho}_e \tilde{u} (1 - \tilde{u})^2 \right) - \tilde{\rho}_e (1 - \tilde{u}) E \left(\frac{\partial \tilde{\varphi}}{\partial \tilde{\xi}} - \tilde{U}'_{11} \sin \left(\frac{4\pi}{3\tilde{a}} \tilde{\xi} - \frac{\pi}{3} \right) \right) \right] \right\} + \\ & + \frac{H}{\tilde{u}^2} E \left(\frac{m_e}{m_p} \right)^2 \left(-\frac{\partial \tilde{\varphi}}{\partial \tilde{\xi}} + \tilde{U}'_{11} \sin \left(\frac{4\pi}{3\tilde{a}} \tilde{\xi} - \frac{\pi}{3} \right) \right) \left(\frac{\partial}{\partial \tilde{\xi}} (\tilde{\rho}_p (\tilde{u} - 1)) \right) + \\ & + \frac{H}{\tilde{u}^2} E \left(\frac{\partial \tilde{\varphi}}{\partial \tilde{\xi}} - \tilde{U}'_{11} \sin \left(\frac{4\pi}{3\tilde{a}} \tilde{\xi} - \frac{\pi}{3} \right) \right) \left(\frac{\partial}{\partial \tilde{\xi}} (\tilde{\rho}_e (\tilde{u} - 1)) \right) - \\ & - \frac{m_e}{m_p} \frac{\partial}{\partial \tilde{\xi}} \left\{ \frac{H}{\tilde{u}^2} \frac{V_{0p}^2}{u_0^2} \frac{\partial}{\partial \tilde{\xi}} (\tilde{\rho}_p \tilde{u}) \right\} - \frac{\partial}{\partial \tilde{\xi}} \left\{ \frac{H}{\tilde{u}^2} \frac{V_{0e}^2}{u_0^2} \frac{\partial}{\partial \tilde{\xi}} (\tilde{\rho}_e \tilde{u}) \right\} + \\ & + \left(\frac{m_e}{m_p} \right)^2 E \frac{\partial}{\partial \tilde{\xi}} \left\{ \frac{H}{\tilde{u}^2} \left[\left(-\frac{\partial \tilde{\varphi}}{\partial \tilde{\xi}} + \tilde{U}'_{11} \sin \left(\frac{4\pi}{3\tilde{a}} \tilde{\xi} - \frac{\pi}{3} \right) \right) \tilde{\rho}_p \tilde{u} \right] \right\} + \\ & + E \frac{\partial}{\partial \tilde{\xi}} \left\{ \frac{H}{\tilde{u}^2} \left[\left(\frac{\partial \tilde{\varphi}}{\partial \tilde{\xi}} - \tilde{U}'_{11} \sin \left(\frac{4\pi}{3\tilde{a}} \tilde{\xi} - \frac{\pi}{3} \right) \right) \tilde{\rho}_e \tilde{u} \right] \right\} = 0. \end{aligned} \quad (2.41)$$

Energy equation for the positive particles:

$$\begin{aligned}
 & \frac{\partial}{\partial \tilde{\xi}} \left[\tilde{\rho}_p \tilde{u}^2 (\tilde{u} - 1) + S_p \tilde{\rho}_p (\tilde{u} - 1) + 5 \frac{V_{0p}^2}{u_0^2} \tilde{p}_p \tilde{u} - 3 \frac{V_{0p}^2}{u_0^2} \tilde{p}_p \right] - \\
 & - 2 \frac{m_e}{m_p} \tilde{\rho}_p E \left(-\frac{\partial \tilde{\varphi}}{\partial \tilde{\xi}} + \tilde{U}'_{11} \sin \left(\frac{4\pi}{3\tilde{a}} \tilde{\xi} - \frac{\pi}{3} \right) \right) \tilde{u} + \\
 & + \frac{\partial}{\partial \tilde{\xi}} \left\{ \frac{H}{\tilde{u}^2} \frac{m_e}{m_p} \left[\frac{\partial}{\partial \tilde{\xi}} \left(-\tilde{\rho}_p \tilde{u}^2 (1 - \tilde{u})^2 - S_p \tilde{\rho}_p (\tilde{u} - 1)^2 + 7 \frac{V_{0p}^2}{u_0^2} \tilde{p}_p \tilde{u} (1 - \tilde{u}) + \right. \right. \right. \\
 & \left. \left. \left. + 3 \frac{V_{0p}^2}{u_0^2} \tilde{p}_p (\tilde{u} - 1) - \frac{V_{0p}^2}{u_0^2} \tilde{p}_p \tilde{u}^2 - \frac{V_{0p}^2}{u_0^2} S_p \tilde{p}_p - 5 \frac{V_{0p}^4}{u_0^4} \frac{\tilde{p}_p^2}{\tilde{\rho}_p} \right) \right] + \right. \\
 & \left. + E \left(-2 \frac{m_e}{m_p} \tilde{\rho}_p \tilde{u} (1 - \tilde{u}) + \frac{m_e}{m_p} \tilde{\rho}_p \tilde{u}^2 + \frac{m_e}{m_p} S_p \tilde{\rho}_p + 5 \frac{m_e}{m_p} \frac{V_{0p}^2}{u_0^2} \tilde{p}_p \right) \left(-\frac{\partial \tilde{\varphi}}{\partial \tilde{\xi}} + \right. \right. \\
 & \left. \left. + \tilde{U}'_{11} \sin \left(\frac{4\pi}{3\tilde{a}} \tilde{\xi} - \frac{\pi}{3} \right) \right) \right\} + 2 \frac{H}{\tilde{u}^2} E \left(\frac{m_e}{m_p} \right) \left[-\frac{\partial}{\partial \tilde{\xi}} (\tilde{\rho}_p \tilde{u} (1 - \tilde{u})) + \right. \\
 & \left. + \frac{V_{0p}^2}{u_0^2} \frac{\partial}{\partial \tilde{\xi}} \tilde{p}_p \right] \left(-\frac{\partial \tilde{\varphi}}{\partial \tilde{\xi}} + \tilde{U}'_{11} \sin \left(\frac{4\pi}{3\tilde{a}} \tilde{\xi} - \frac{\pi}{3} \right) \right) - \\
 & - 2 \frac{H}{\tilde{u}^2} E^2 \left(\frac{m_e}{m_p} \right)^3 \tilde{\rho}_p \left[\left(-\frac{\partial \tilde{\varphi}}{\partial \tilde{\xi}} + \tilde{U}'_{11} \sin \left(\frac{4\pi}{3\tilde{a}} \tilde{\xi} - \frac{\pi}{3} \right) \right)^2 + \frac{1}{2} \left(\tilde{U}'_{10} \sin \left(\frac{2\pi}{3\tilde{a}} \tilde{\xi} + \frac{\pi}{3} \right) \right)^2 + \right. \\
 & \left. + \frac{3}{2} \left(\tilde{U}'_{10} \cos \left(\frac{2\pi}{3\tilde{a}} \tilde{\xi} + \frac{\pi}{3} \right) \right)^2 + 6(\tilde{U}'_{11})^2 + \frac{16}{\pi} (\tilde{U}'_{10} \tilde{U}'_{11}) \cos \left(\frac{2\pi}{3\tilde{a}} \tilde{\xi} + \frac{\pi}{3} \right) \right] = \\
 & = -\frac{\tilde{u}^2}{Hu_0^2} (V_{0p}^2 \tilde{p}_p - \tilde{p}_e V_{0e}^2) \left(1 + \frac{m_p}{m_e} \right).
 \end{aligned} \tag{2.42}$$

Energy equation for electrons:

$$\begin{aligned}
 & \frac{\partial}{\partial \tilde{\xi}} \left[\tilde{\rho}_e \tilde{u}^2 (\tilde{u} - 1) + S_e \tilde{\rho}_e (\tilde{u} - 1) + 5 \frac{V_{0e}^2}{u_0^2} \tilde{p}_e \tilde{u} - 3 \frac{V_{0e}^2}{u_0^2} \tilde{p}_e \right] - 2 \tilde{\rho}_e \tilde{u} E \left(\frac{\partial \tilde{\varphi}}{\partial \tilde{\xi}} - \tilde{U}'_{11} \sin \left(\frac{4\pi}{3\tilde{a}} \tilde{\xi} - \frac{\pi}{3} \right) \right) + \\
 & + \frac{\partial}{\partial \tilde{\xi}} \left\{ \frac{H}{\tilde{u}^2} \left[\frac{\partial}{\partial \tilde{\xi}} \left(-\tilde{\rho}_e \tilde{u}^2 (1 - \tilde{u})^2 - S_e \tilde{\rho}_e (\tilde{u} - 1)^2 + 7 \frac{V_{0e}^2}{u_0^2} \tilde{p}_e \tilde{u} (1 - \tilde{u}) + 3 \frac{V_{0e}^2}{u_0^2} \tilde{p}_e (\tilde{u} - 1) - \frac{V_{0e}^2}{u_0^2} \tilde{p}_e \tilde{u}^2 - \right. \right. \right. \\
 & \left. \left. \left. - \frac{V_{0e}^2}{u_0^2} S_e \tilde{p}_e - 5 \frac{V_{0e}^4}{u_0^4} \frac{\tilde{p}_e^2}{\tilde{\rho}_e} \right) \right] + E \left(-2 \tilde{\rho}_e \tilde{u} (1 - \tilde{u}) + \tilde{\rho}_e \tilde{u}^2 + S_e \tilde{\rho}_e + 5 \frac{V_{0e}^2}{u_0^2} \tilde{p}_e \right) \left(\frac{\partial \tilde{\varphi}}{\partial \tilde{\xi}} - \tilde{U}'_{11} \sin \left(\frac{4\pi}{3\tilde{a}} \tilde{\xi} - \frac{\pi}{3} \right) \right) \right\} + \\
 & + E \left(-2 \frac{H}{\tilde{u}^2} \frac{\partial}{\partial \tilde{\xi}} (\tilde{\rho}_e \tilde{u} (1 - \tilde{u})) + 2 \frac{H}{\tilde{u}^2} \frac{V_{0e}^2}{u_0^2} \frac{\partial}{\partial \tilde{\xi}} \tilde{p}_e \right) \left(\frac{\partial \tilde{\varphi}}{\partial \tilde{\xi}} - \tilde{U}'_{11} \sin \left(\frac{4\pi}{3\tilde{a}} \tilde{\xi} - \frac{\pi}{3} \right) \right) - \\
 & - 2 E^2 \frac{H}{\tilde{u}^2} \tilde{\rho}_e \left[\left(-\frac{\partial \tilde{\varphi}}{\partial \tilde{\xi}} + \tilde{U}'_{11} \sin \left(\frac{4\pi}{3\tilde{a}} \tilde{\xi} - \frac{\pi}{3} \right) \right)^2 + \frac{1}{2} \left(\tilde{U}'_{10} \sin \left(\frac{2\pi}{3\tilde{a}} \tilde{\xi} + \frac{\pi}{3} \right) \right)^2 + 6(\tilde{U}'_{11})^2 + \right. \\
 & \left. + \frac{3}{2} \left(\tilde{U}'_{10} \cos \left(\frac{2\pi}{3\tilde{a}} \tilde{\xi} + \frac{\pi}{3} \right) \right)^2 + \frac{16}{\pi} (\tilde{U}'_{10} \tilde{U}'_{11}) \cos \left(\frac{2\pi}{3\tilde{a}} \tilde{\xi} + \frac{\pi}{3} \right) \right] = -\frac{\tilde{u}^2}{Hu_0^2} (V_{0e}^2 \tilde{p}_e - V_{0p}^2 \tilde{p}_p) \left(1 + \frac{m_p}{m_e} \right).
 \end{aligned} \tag{2.43}$$

The calculations are realized on the basement of equations (2.38)–(2.43) by the initial conditions and parameters containing in the Table 1. The vast results of the mathematical modeling realized with the help of Maple (the versions Maple 9 or more can be used) can be found in [2]. Here I discuss only the calculations of the mentioned Variant 1.

The following Maple notations on figures are used: r – density $\tilde{\rho}_p$, s – density $\tilde{\rho}_e$, u – velocity \tilde{u} , p – pressure \tilde{p}_p , q – pressure \tilde{p}_e and v – self consistent potential $\tilde{\varphi}$. Explanations placed under all following figures, Maple program contains Maple's notations – for example, the expression

$D(u)(0) = 0$ means in the usual notations

$\frac{\partial \tilde{u}}{\partial \tilde{\xi}}(0) = 0$, independent variable t responds to $\tilde{\xi}$.

The solution exists only in the restricted domain of the 1D space and the obtained object in the moving coordinate system ($\tilde{\xi} = \tilde{x} - \tilde{t}$) has the constant velocity $\tilde{u} = 1$ for all parts of the object. In this case the domain of the solution existence defines the character soliton size. The following numerical results (Table 2) demonstrate the realization of mentioned principles. Figures 1, 2 reflect the result of calculations for Variant 1 (Table 1) in the first approximation.

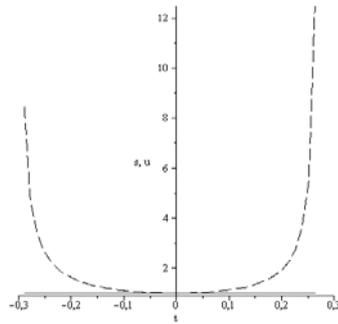


Fig. 1. s – the electron density $\tilde{\rho}_e$,
 u – velocity \tilde{u} (solid line).

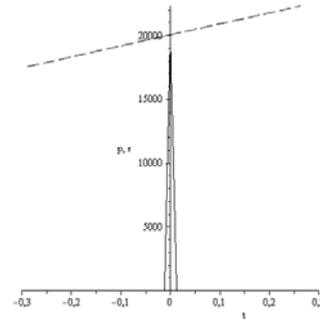


Fig. 2. r – the positive particles density,
(solid line); p – the positive particles pressure.

Table 1. Initial conditions and parameters of calculations for Variant 1

\tilde{a}	L	T	$\tilde{\rho}_e(0)$	$\tilde{\rho}_p(0)$	$N = \frac{V_{0e}^2}{u_0^2}$	$P = \frac{V_{0p}^2}{u_0^2}$	$\tilde{p}_e(0)$	$\tilde{p}_p(0)$	$\tilde{\varphi}(0)$
1	1	$2 \cdot 10^4$	1	$2 \cdot 10^4$	1	10^{-4}	1	$2 \cdot 10^4$	1
$E = \frac{e\varphi_0}{m_e u_0^2}$	$R = \frac{e\rho_0 x_0^2}{m_e \varphi_0}$	H	$\frac{\partial \tilde{\rho}_e}{\partial \tilde{\xi}}(0)$	$\frac{\partial \tilde{\rho}_p}{\partial \tilde{\xi}}(0)$	$\frac{\partial \tilde{p}_e}{\partial \tilde{\xi}}(0)$	$\frac{\partial \tilde{p}_p}{\partial \tilde{\xi}}(0)$	$K = \frac{\partial \tilde{\varphi}}{\partial \tilde{\xi}}(0)$	\tilde{U}'_{10}	\tilde{U}'_{11}
0.1	0.003	15	0	0	0	0	0	10	10

Table 2. Numerical results of calculations for Variant 1 ($S_e = S_p = 0$)

	$t = \tilde{\xi} = 0.2$	$t = \tilde{\xi} = 0.25$
$p = \tilde{p}_p$	21731.595	22164.607
$p' = \partial \tilde{p}_p / \partial \tilde{\xi}$	8660.254	8660.254
$q = \tilde{p}_e$	0.956424	0.925592
$q' = \partial \tilde{p}_e / \partial \tilde{\xi}$	-0.476250	-0.859321
$r = \tilde{\rho}_p$	$0.622976 \cdot 10^{-3}$	$0.407662 \cdot 10^{-3}$
$r' = \partial \tilde{\rho}_p / \partial \tilde{\xi}$	-0.593701	$-0.308647 \cdot 10^{-2}$
$s = \tilde{\rho}_e$	1.866551	4.681384
$s' = \partial \tilde{\rho}_e / \partial \tilde{\xi}$	18.453042	170.620851
$u = \tilde{u}$	1.000000	1.000000
$v = \tilde{\varphi}$	1.000819	1.0013853
$v' = \partial \tilde{\varphi} / \partial \tilde{\xi}$	$0.909275 \cdot 10^{-2}$	$0.143210 \cdot 10^{-1}$

Now I can formulate some principal conclusions:

1. All calculations realized as Variant 1 and containing in Table 2 correspond to spin variables $S_e = S_p = 0$. The domain of the soliton existence is equal to $\tilde{\xi}$ varying in interval $(-0.305, 0.274)$.

2. All calculations realized as Variant 1 corresponding to constant spin variables S_e, S_p varying from $S_e = S_p = 0$ to $S_e = S_p = 10^9$ lead to the absolutely the same results shown in Table 2. The domain of the soliton existence is also equal to $(-0.305, 0.274)$.

3. This fact confirms the previous theoretical result - in the case when the change of the species internal energies is absent as result of interaction with external media, the solution of the full system of equations (2.1)–(2.6) can be reduced to the system (2.1)–(2.5), (2.23).

4. These calculations realized by several numerical methods are the direct evidence in favor of high accuracy of numerical methods in the

interactive Maple system for solution of the ordinary differential equations.

3. The charge internal structure of electron

Let us consider a negative charged physical system placed in a bounded region of a space. Internal energy ε_α of this one species object and a possible influence of the magnetic field are taken into account. The character linear scale of this region will be defined as result of the self-consistent solution of the generalized non-local quantum hydrodynamic equations (2.1)–(2.6). In the following I intend to suppose also that the mentioned physical object for simplicity has the spherical form and the system (2.1)–(2.6) is reasonable to write in the spherical coordinate system [20, 21]. Remark also that the terms $\rho_{g_r}, \rho_{g_\theta}, \rho_{g_\varphi}$ correspond to the components of the mass forces acting on the unit of volume. For example, for the potential forces of the electrical origin $\rho_{g_r} = m_e n g_r = -m_e n \frac{eE}{m_e} = -neE = q \frac{\partial \psi}{\partial r}$.

It means also that in the following q is the absolute value of the negative charge per the unit of volume.

We have:

non-local continuity equation:

$$\begin{aligned}
 & \frac{\partial}{\partial t} \left\{ \rho - \tau \left[\frac{\partial \rho}{\partial t} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial (r^2 \rho v_{0r})}{\partial r} + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial (\rho v_{0\varphi})}{\partial \varphi} + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial (\rho v_{0\theta} \sin \theta)}{\partial \theta} \right] \right\} + \\
 & + \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left\{ r^2 \left[\rho v_{0r} - \tau \left[\frac{\partial (\rho v_{0r})}{\partial t} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial (r^2 \rho v_{0r}^2)}{\partial r} + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial (\rho v_{0\varphi} v_{0r})}{\partial \varphi} + \right. \right. \right. \\
 & \left. \left. \left. + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial (\rho v_{0\theta} v_{0r} \sin \theta)}{\partial \theta} - \rho g_r - \frac{q}{m} \rho (v_{0\varphi} B_\theta - v_{0\theta} B_\varphi) \right] \right] \right\} + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial}{\partial \varphi} \left\{ \rho v_{0\varphi} - \tau \left[\frac{\partial (\rho v_{0\varphi})}{\partial t} + \right. \right. \\
 & \left. \left. + \frac{1}{r^2} \frac{\partial (r^2 \rho v_{0r} v_{0\varphi})}{\partial r} + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial (\rho v_{0\theta}^2)}{\partial \theta} + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial (\rho v_{0\theta} v_{0\varphi} \sin \theta)}{\partial \theta} - \rho g_\varphi - \frac{q}{m} \rho (v_{0\theta} B_r - v_{0r} B_\theta) \right] \right\} + \\
 & + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial}{\partial \theta} \left\{ \sin \theta \left[\rho v_{0\theta} - \tau \left[\frac{\partial (\rho v_{0\theta})}{\partial t} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial (r^2 \rho v_{0r} v_{0\theta})}{\partial r} + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial (\rho v_{0\varphi} v_{0\theta})}{\partial \varphi} + \right. \right. \right. \\
 & \left. \left. \left. + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial (\rho v_{0\theta}^2 \sin \theta)}{\partial \theta} - \rho g_\theta - \frac{q}{m} \rho (v_{0r} B_\varphi - v_{0\varphi} B_r) \right] \right] \right\} - \\
 & - \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(\tau^2 \frac{\partial \rho}{\partial r} \right) - \frac{1}{r^2 \sin \theta} \frac{\partial}{\partial \theta} \left(\tau \sin \theta \frac{\partial \rho}{\partial \theta} \right) - \frac{1}{r^2 \sin^2 \theta} \frac{\partial}{\partial \varphi} \left(\tau \frac{\partial \rho}{\partial \varphi} \right) = 0.
 \end{aligned} \tag{3.1}$$

Non-local momentum equation (\mathbf{e}_r projection):

$$\begin{aligned}
 & \frac{\partial}{\partial t} \left\{ \rho v_{0r} - \tau \left[\frac{\partial (\rho v_{0r})}{\partial t} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial (r^2 \rho v_{0r}^2)}{\partial r} + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial (\rho v_{0\varphi} v_{0r})}{\partial \varphi} + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial (\rho v_{0\theta} v_{0r} \sin \theta)}{\partial \theta} + \right. \right. \\
 & \left. \left. + \frac{\partial p}{\partial r} - \rho g_r - \frac{q}{m} \rho (v_{0\varphi} B_\theta - v_{0\theta} B_\varphi) \right] \right\} - \\
 & - g_r \left[\rho - \tau \left[\frac{\partial \rho}{\partial t} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial (r^2 \rho v_{0r})}{\partial r} + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial (\rho v_{0\varphi})}{\partial \varphi} + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial (\rho v_{0\theta} \sin \theta)}{\partial \theta} \right] \right] - \\
 & - \frac{q}{m} \left[\rho v_{0\varphi} - \tau \left[\frac{\partial (\rho v_{0\varphi})}{\partial t} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial (r^2 \rho v_{0r} v_{0\varphi})}{\partial r} + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial (\rho v_{0\theta}^2)}{\partial \theta} + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial (\rho v_{0\theta} v_{0\varphi} \sin \theta)}{\partial \theta} + \right. \right. \\
 & \left. \left. + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial p}{\partial \varphi} - \rho g_\varphi - \frac{q}{m} \rho (v_{0\theta} B_r - v_{0r} B_\theta) \right] \right] B_\theta + \\
 & + \frac{q}{m} \left[\rho v_{0\theta} - \tau \left[\frac{\partial (\rho v_{0\theta})}{\partial t} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial (r^2 \rho v_{0r} v_{0\theta})}{\partial r} + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial (\rho v_{0\varphi} v_{0\theta})}{\partial \varphi} + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial (\rho v_{0\theta}^2 \sin \theta)}{\partial \theta} + \right. \right. \\
 & \left. \left. + \frac{1}{r} \frac{\partial p}{\partial \theta} - \rho g_\theta - \frac{q}{m} \rho (v_{0r} B_\varphi - v_{0\varphi} B_r) \right] \right] B_\varphi + \\
 & + \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left\{ r^2 \left[\rho v_{0r}^2 - \tau \left[\frac{\partial (\rho v_{0r}^2)}{\partial t} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial (r^2 \rho v_{0r}^3)}{\partial r} + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial (\rho v_{0\varphi} v_{0r}^2)}{\partial \varphi} + \right. \right. \right. \\
 & \left. \left. \left. + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial (\rho v_{0\theta} v_{0r}^2 \sin \theta)}{\partial \theta} - 2g_r \rho v_{0r} - 2\frac{q}{m} \rho (v_{0\varphi} B_\theta - v_{0\theta} B_\varphi) \right] \right] \right\} + \\
 & + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial}{\partial \varphi} \left\{ \rho v_{0\varphi} v_{0r} - \tau \left[\frac{\partial (\rho v_{0\varphi} v_{0r})}{\partial t} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial (r^2 \rho v_{0\varphi} v_{0r}^2)}{\partial r} + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial (\rho v_{0\theta}^2 v_{0r})}{\partial \theta} + \right. \right. \\
 & \left. \left. + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial (\rho v_{0\theta} v_{0\varphi} v_{0r} \sin \theta)}{\partial \theta} - g_\varphi \rho v_{0r} - \frac{q}{m} \rho (v_{0\theta} B_r - v_{0r} B_\theta) v_{0r} - \right. \right. \\
 & \left. \left. - \frac{q}{m} \rho v_{0\varphi} (v_{0\varphi} B_\theta - v_{0\theta} B_\varphi) - v_{0\varphi} \rho g_r \right] \right\} + \\
 & + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial}{\partial \theta} \left\{ \sin \theta \left[\rho v_{0\theta} v_{0r} - \tau \left[\frac{\partial (\rho v_{0\theta} v_{0r})}{\partial t} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial (r^2 \rho v_{0\theta} v_{0r}^2)}{\partial r} + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial (\rho v_{0\varphi} v_{0\theta} v_{0r})}{\partial \varphi} + \right. \right. \right. \\
 & \left. \left. \left. + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial (\rho v_{0\theta}^2 v_{0r} \sin \theta)}{\partial \theta} - g_\theta \rho v_{0r} - \frac{q}{m} \rho (v_{0r} B_\varphi - v_{0\varphi} B_r) v_{0r} - \right. \right. \right. \\
 & \left. \left. \left. - v_{0\theta} \rho g_r - \frac{q}{m} \rho (v_{0\varphi} B_\theta - v_{0\theta} B_\varphi) v_{0\theta} \right] \right] \right\} + \\
 & + \frac{\partial p}{\partial r} - \frac{\partial}{\partial r} \left(\tau \frac{\partial p}{\partial r} \right) - 2 \frac{\partial}{\partial r} \left(\tau \left[\frac{1}{r^2} \frac{\partial (r^2 p v_{0r})}{\partial r} + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial (p v_{0\varphi})}{\partial \varphi} + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial (p v_{0\theta} \sin \theta)}{\partial \theta} \right] \right) - \\
 & - \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(\tau^2 \frac{\partial (p v_{0r})}{\partial r} \right) - \frac{1}{r^2 \sin \theta} \frac{\partial}{\partial \theta} \left(\tau \sin \theta \frac{\partial (p v_{0r})}{\partial \theta} \right) - \frac{1}{r^2 \sin^2 \theta} \frac{\partial}{\partial \varphi} \left(\tau \frac{\partial (p v_{0r})}{\partial \varphi} \right) = 0.
 \end{aligned} \tag{3.2}$$

Non-local momentum equation (\mathbf{e}_φ projection):

$$\begin{aligned}
 & \frac{\partial}{\partial t} \left\{ \rho v_{0\varphi} - \tau \left[\frac{\partial}{\partial t} (\rho v_{0\varphi}) + \frac{1}{r^2} \frac{\partial (r^2 \rho v_{0r} v_{0\varphi})}{\partial r} + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial (\rho v_{0\varphi}^2)}{\partial \varphi} + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial (\rho v_{0\theta} v_{0\varphi} \sin \theta)}{\partial \theta} \right] + \right. \\
 & \left. + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial p}{\partial \varphi} - \rho g_\varphi - \frac{q}{m} \rho (v_{0\theta} B_r - v_{0r} B_\theta) \right\} - \\
 & - g_\varphi \left[\rho - \tau \left(\frac{\partial \rho}{\partial t} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial (r^2 \rho v_{0r})}{\partial r} + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial (\rho v_{0\varphi})}{\partial \varphi} + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial (\rho v_{0\theta} \sin \theta)}{\partial \theta} \right) \right] - \\
 & - \frac{q}{m} \left(\rho v_{0\theta} - \tau \left[\frac{\partial}{\partial t} (\rho v_{0\theta}) + \frac{1}{r^2} \frac{\partial (r^2 \rho v_{0r} v_{0\theta})}{\partial r} + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial (\rho v_{0\varphi} v_{0\theta})}{\partial \varphi} + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial (\rho v_{0\theta}^2 \sin \theta)}{\partial \theta} \right] + \right. \\
 & \left. + \frac{1}{r} \frac{\partial p}{\partial \theta} - \rho g_\theta - \frac{q}{m} \rho (v_{0r} B_\varphi - v_{0\varphi} B_r) \right) B_r + \\
 & + \frac{q}{m} \left(\rho v_{0r} - \tau \left[\frac{\partial}{\partial t} (\rho v_{0r}) + \frac{1}{r^2} \frac{\partial (r^2 \rho v_{0r}^2)}{\partial r} + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial (\rho v_{0\varphi} v_{0r})}{\partial \varphi} + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial (\rho v_{0\theta} v_{0r} \sin \theta)}{\partial \theta} \right] + \right. \\
 & \left. + \frac{\partial p}{\partial r} - \rho g_r - \frac{q}{m} \rho (v_{0\varphi} B_\theta - v_{0\theta} B_\varphi) \right) B_\theta + \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left\{ r^2 \left[\rho v_{0r} v_{0\varphi} - \tau \left(\frac{\partial (\rho v_{0r} v_{0\varphi})}{\partial t} + \right. \right. \right. \\
 & \left. \left. + \frac{1}{r^2} \frac{\partial (r^2 \rho v_{0r}^2 v_{0\varphi})}{\partial r} + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial (\rho v_{0\varphi}^2 v_{0r})}{\partial \varphi} + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial (\rho v_{0\theta} v_{0r} v_{0\varphi} \sin \theta)}{\partial \theta} \right] \right\} + \\
 & \left. - g_r \rho v_{0\varphi} - v_{0r} \rho g_\varphi - \frac{q}{m} \rho (v_{0\varphi} B_\theta - v_{0\theta} B_\varphi) v_{0\varphi} - \frac{q}{m} \rho (v_{0\theta} B_r - v_{0r} B_\theta) v_{0r} \right\} + \\
 & + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial}{\partial \varphi} \left\{ \rho v_{0\varphi}^2 - \tau \left[\frac{\partial}{\partial t} (\rho v_{0\varphi}^2) + \frac{1}{r^2} \frac{\partial (r^2 \rho v_{0r} v_{0\varphi}^2)}{\partial r} + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial (\rho v_{0\varphi}^3)}{\partial \varphi} + \right. \right. \\
 & \left. \left. + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial (\rho v_{0\theta} v_{0\varphi}^2 \sin \theta)}{\partial \theta} - 2 g_\varphi \rho v_{0\varphi} - 2 \frac{q}{m} \rho (v_{0\theta} B_r - v_{0r} B_\theta) v_{0\varphi} \right] \right\} + \\
 & + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial}{\partial \theta} \left\{ \sin \theta \left[\rho v_{0\theta} v_{0\varphi} - \tau \left(\frac{\partial (\rho v_{0\theta} v_{0\varphi})}{\partial t} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial (r^2 \rho v_{0r} v_{0\theta} v_{0\varphi})}{\partial r} + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial (\rho v_{0\varphi}^2 v_{0\theta})}{\partial \varphi} + \right. \right. \right. \\
 & \left. \left. + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial (\rho v_{0\theta}^2 v_{0\varphi} \sin \theta)}{\partial \theta} - g_\theta \rho v_{0\varphi} - \frac{q}{m} \rho (v_{0r} B_\varphi - v_{0\varphi} B_r) v_{0\theta} - \right. \right. \\
 & \left. \left. - v_{0\theta} \rho g_\varphi - \frac{q}{m} \rho (v_{0\theta} B_r - v_{0r} B_\theta) v_{0\theta} \right] \right\} + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial p}{\partial \varphi} - \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial}{\partial \varphi} \left(\tau \frac{\partial p}{\partial t} \right) - \\
 & - \frac{2}{r \sin \theta} \frac{\partial}{\partial \varphi} \left(\tau \left(\frac{1}{r^2} \frac{\partial (r^2 p v_{0r})}{\partial r} + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial (p v_{0\varphi})}{\partial \varphi} + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial (p v_{0\theta} \sin \theta)}{\partial \theta} \right) \right) - \\
 & - \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(\tau r^2 \frac{\partial (p v_{0\varphi})}{\partial r} \right) - \frac{1}{r^2 \sin \theta} \frac{\partial}{\partial \theta} \left(\tau \sin \theta \frac{\partial (p v_{0\varphi})}{\partial \theta} \right) - \frac{1}{r^2 \sin^2 \theta} \frac{\partial}{\partial \varphi} \left(\tau \frac{\partial (p v_{0\varphi})}{\partial \varphi} \right) = 0.
 \end{aligned} \tag{3.3}$$

Non-local momentum equation (\mathbf{e}_θ projection):

$$\begin{aligned}
 & \frac{\partial}{\partial t} \left\{ \rho v_{0\theta} - \tau \left[\frac{\partial}{\partial t} (\rho v_{0\theta}) + \frac{1}{r^2} \frac{\partial (r^2 \rho v_{0r} v_{0\theta})}{\partial r} + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial (\rho v_{0\varphi} v_{0\theta})}{\partial \varphi} + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial (\rho v_{0\theta}^2 \sin \theta)}{\partial \theta} \right] + \right. \\
 & \left. + \frac{1}{r} \frac{\partial p}{\partial \theta} - \rho g_\theta - \frac{q}{m} \rho (v_{0r} B_\varphi - v_{0\varphi} B_r) \right\} - \\
 & - g_\theta \left[\rho - \tau \left(\frac{\partial \rho}{\partial t} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial (r^2 \rho v_{0r})}{\partial r} + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial (\rho v_{0\varphi})}{\partial \varphi} + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial (\rho v_{0\theta} \sin \theta)}{\partial \theta} \right) \right] - \\
 & - \frac{q}{m} \left(\rho v_{0r} - \tau \left[\frac{\partial}{\partial t} (\rho v_{0r}) + \frac{1}{r^2} \frac{\partial (r^2 \rho v_{0r}^2)}{\partial r} + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial (\rho v_{0\varphi} v_{0r})}{\partial \varphi} + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial (\rho v_{0\theta} v_{0r} \sin \theta)}{\partial \theta} \right] + \right. \\
 & \left. + \frac{\partial p}{\partial r} - \rho g_r - \frac{q}{m} \rho (v_{0\varphi} B_\theta - v_{0\theta} B_\varphi) \right) B_\varphi + \\
 & + \frac{q}{m} \left(\rho v_{0\varphi} - \tau \left[\frac{\partial}{\partial t} (\rho v_{0\varphi}) + \frac{1}{r^2} \frac{\partial (r^2 \rho v_{0r} v_{0\varphi})}{\partial r} + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial (\rho v_{0\varphi}^2)}{\partial \varphi} + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial (\rho v_{0\theta} v_{0\varphi} \sin \theta)}{\partial \theta} \right] + \right. \\
 & \left. + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial p}{\partial \varphi} - \rho g_\varphi - \frac{q}{m} \rho (v_{0\theta} B_r - v_{0r} B_\theta) \right) B_r + \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left\{ r^2 \left[\rho v_{0r} v_{0\theta} - \tau \left[\frac{\partial}{\partial t} (\rho v_{0r} v_{0\theta}) + \right. \right. \right. \\
 & \left. \left. + \frac{1}{r^2} \frac{\partial (r^2 \rho v_{0r}^2 v_{0\theta})}{\partial r} + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial (\rho v_{0\varphi} v_{0r} v_{0\theta})}{\partial \varphi} + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial (\rho v_{0\theta}^2 v_{0r} \sin \theta)}{\partial \theta} \right] - \right. \\
 & \left. - g_r \rho v_{0\theta} - v_{0r} \rho g_\theta - \frac{q}{m} \rho (v_{0\varphi} B_\theta - v_{0\theta} B_\varphi) v_{0\theta} - v_{0r} \frac{q}{m} \rho (v_{0r} B_\varphi - v_{0\varphi} B_r) \right\} \left. \right\} + \\
 & + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial (\rho v_{0\theta}^2 v_{0\varphi} \sin \theta)}{\partial \theta} - g_\varphi \rho v_{0\theta} - \frac{q}{m} \rho (v_{0\theta} B_r - v_{0r} B_\theta) v_{0\theta} - v_{0\varphi} \frac{q}{m} \rho (v_{0r} B_\varphi - v_{0\varphi} B_r) - \\
 & - v_{0\varphi} \rho g_\theta \left. \right\} + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial}{\partial \theta} \left\{ \sin \theta \left[\rho v_{0\theta}^2 - \tau \left[\frac{\partial}{\partial t} (\rho v_{0\theta}^2) + \frac{1}{r^2} \frac{\partial (r^2 \rho v_{0r} v_{0\theta}^2)}{\partial r} + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial (\rho v_{0\varphi} v_{0\theta}^2)}{\partial \varphi} \right] + \right. \right. \\
 & \left. \left. + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial (\rho v_{0\theta}^3 \sin \theta)}{\partial \theta} - 2 g_\theta \rho v_{0\theta} - \frac{q}{m} \rho (v_{0r} B_\varphi - v_{0\varphi} B_r) v_{0\theta} \right] \right\} + \frac{1}{r} \frac{\partial p}{\partial \theta} - \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial \theta} \left(\tau \frac{\partial p}{\partial t} \right) - \\
 & - \frac{2}{r} \frac{\partial}{\partial \theta} \left(\tau \left(\frac{1}{r^2} \frac{\partial (r^2 \rho v_{0r})}{\partial r} + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial (\rho v_{0\varphi})}{\partial \varphi} + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial (\rho v_{0\theta} \sin \theta)}{\partial \theta} \right) \right) - \\
 & - \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(\tau r^2 \frac{\partial (\rho v_{0\theta})}{\partial r} \right) - \frac{1}{r^2 \sin \theta} \frac{\partial}{\partial \theta} \left(\tau \sin \theta \frac{\partial (\rho v_{0\theta})}{\partial \theta} \right) - \frac{1}{r^2 \sin^2 \theta} \frac{\partial}{\partial \varphi} \left(\tau \frac{\partial (\rho v_{0\theta})}{\partial \varphi} \right) = 0.
 \end{aligned} \tag{3.4}$$

Energy equation:

$$\begin{aligned}
 & \frac{\partial}{\partial t} \left\{ \frac{1}{2} \rho v_0^2 + \varepsilon n + \frac{3}{2} p - \tau \left[\frac{\partial}{\partial t} \left(\frac{1}{2} \rho v_0^2 + \varepsilon n + \frac{3}{2} p \right) + \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 v_{0r} \left(\frac{1}{2} \rho v_0^2 + \varepsilon n + \frac{5}{2} p \right) \right) \right] \right. \\
 & + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial}{\partial \varphi} \left(v_{0\varphi} \left(\frac{1}{2} \rho v_0^2 + \varepsilon n + \frac{5}{2} p \right) \right) + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial}{\partial \theta} \left(\sin \theta v_{0\theta} \left(\frac{1}{2} \rho v_0^2 + \varepsilon n + \frac{5}{2} p \right) \right) - \\
 & \left. - \rho (g_r v_{0r} + g_\varphi v_{0\varphi} + g_\theta v_{0\theta}) \right\} + \\
 & + \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left\{ r^2 \left[\left(\frac{1}{2} \rho v_0^2 + \varepsilon n + \frac{5}{2} p \right) v_{0r} - \tau \left[\frac{\partial}{\partial t} \left(\left(\frac{1}{2} \rho v_0^2 + \varepsilon n + \frac{5}{2} p \right) v_{0r} \right) + \right. \right. \right. \\
 & + \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial t} \left(r^2 \left(\frac{1}{2} \rho v_0^2 + \varepsilon n + \frac{7}{2} p \right) v_{0r}^2 \right) + \\
 & + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial}{\partial \varphi} \left(\left(\frac{1}{2} \rho v_0^2 + \varepsilon n + \frac{7}{2} p \right) v_{0\varphi} v_{0r} \right) + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial}{\partial \theta} \left(\sin \theta \left(\frac{1}{2} \rho v_0^2 + \varepsilon n + \frac{7}{2} p \right) v_{0\theta} v_{0r} \right) - \\
 & - \rho (g_r v_{0r} + g_\varphi v_{0\varphi} + g_\theta v_{0\theta}) v_{0r} - \left(\frac{1}{2} \rho v_0^2 + \varepsilon n + \frac{3}{2} p \right) g_r - \\
 & \left. - \left(\frac{1}{2} \rho v_0^2 + \varepsilon n + \frac{5}{2} p \right) \frac{q}{m} (v_{0\varphi} B_\theta - v_{0\theta} B_\varphi) \right] \right\} + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial}{\partial \varphi} \left\{ \left(\frac{1}{2} \rho v_0^2 + \varepsilon n + \frac{5}{2} p \right) v_{0\varphi} - \right. \\
 & - \tau \left[\frac{\partial}{\partial t} \left(\left(\frac{1}{2} \rho v_0^2 + \varepsilon n + \frac{5}{2} p \right) v_{0\varphi} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial t} \left(r^2 \left(\frac{1}{2} \rho v_0^2 + \varepsilon n + \frac{7}{2} p \right) v_{0r} v_{0\varphi} \right) + \right. \\
 & + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial}{\partial \varphi} \left(\left(\frac{1}{2} \rho v_0^2 + \varepsilon n + \frac{7}{2} p \right) v_{0\varphi}^2 \right) + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial}{\partial \theta} \left(\sin \theta \left(\frac{1}{2} \rho v_0^2 + \varepsilon n + \frac{7}{2} p \right) v_{0\theta} v_{0\varphi} \right) - \\
 & \left. - \rho (g_r v_{0r} + g_\varphi v_{0\varphi} + g_\theta v_{0\theta}) v_{0\varphi} - \left(\frac{1}{2} \rho v_0^2 + \varepsilon n + \frac{3}{2} p \right) g_\varphi - \right. \\
 & \left. - \left(\frac{1}{2} \rho v_0^2 + \varepsilon n + \frac{5}{2} p \right) \frac{q}{m} (v_{0\theta} B_r - v_{0r} B_\theta) \right] \right\} + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial}{\partial \theta} \left\{ \sin \theta \left[\left(\frac{1}{2} \rho v_0^2 + \varepsilon n + \frac{5}{2} p \right) v_{0\theta} - \right. \right. \\
 & - \tau \left[\frac{\partial}{\partial t} \left(\left(\frac{1}{2} \rho v_0^2 + \varepsilon n + \frac{5}{2} p \right) v_{0\theta} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial t} \left(r^2 \left(\frac{1}{2} \rho v_0^2 + \varepsilon n + \frac{7}{2} p \right) v_{0r} v_{0\theta} \right) + \right. \\
 & + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial}{\partial \varphi} \left(\left(\frac{1}{2} \rho v_0^2 + \varepsilon n + \frac{7}{2} p \right) v_{0\varphi} v_{0\theta} \right) + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial}{\partial \theta} \left(\sin \theta \left(\frac{1}{2} \rho v_0^2 + \varepsilon n + \frac{7}{2} p \right) v_{0\theta}^2 \right) - \\
 & \left. - \rho (g_r v_{0r} + g_\varphi v_{0\varphi} + g_\theta v_{0\theta}) v_{0\theta} - \left(\frac{1}{2} \rho v_0^2 + \varepsilon n + \frac{3}{2} p \right) g_\theta - \left(\frac{1}{2} \rho v_0^2 + \varepsilon n + \frac{5}{2} p \right) \frac{q}{m} (v_{0r} B_\varphi - v_{0\varphi} B_r) \right] \right\} - \\
 & - \left\{ \rho (g_r v_{0r} + g_\varphi v_{0\varphi} + g_\theta v_{0\theta}) - \tau \left[g_r \left(\frac{\partial}{\partial t} (\rho v_{0r}) + \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} (r^2 \rho v_{0r}^2) + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial}{\partial \varphi} (\rho v_{0\varphi} v_{0r}) + \right. \right. \right. \\
 & + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial}{\partial \theta} (\rho v_{0\theta} v_{0r} \sin \theta) + \frac{\partial p}{\partial r} - \rho g_r - qn (v_{0\varphi} B_\theta - v_{0\theta} B_\varphi) \left. \right] + \\
 & + g_\varphi \left(\frac{\partial}{\partial t} (\rho v_{0\varphi}) + \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} (r^2 \rho v_{0r} v_{0\varphi}) + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial}{\partial \varphi} (\rho v_{0\varphi}^2) + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial}{\partial \theta} (\rho v_{0\theta} v_{0\varphi} \sin \theta) + \right. \\
 & + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial p}{\partial \varphi} - \rho g_\varphi - qn (v_{0\theta} B_r - v_{0r} B_\theta) \left. \right] + g_\theta \left(\frac{\partial}{\partial t} (\rho v_{0\theta}) + \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} (r^2 \rho v_{0r} v_{0\theta}) + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial}{\partial \varphi} (\rho v_{0\varphi} v_{0\theta}) + \right. \\
 & + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial}{\partial \theta} (\rho v_{0\theta}^2 \sin \theta) + \frac{1}{r} \frac{\partial p}{\partial \theta} - \rho g_\theta - qn (v_{0r} B_\varphi - v_{0\varphi} B_r) \left. \right] \right\} - \\
 & - \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial}{\partial r} \left(\frac{1}{2} \rho v_0^2 + \varepsilon \frac{p}{m} + \frac{5}{2} \frac{p^2}{\rho} \right) \right) - \\
 & - \frac{1}{r^2 \sin \theta} \frac{\partial}{\partial \theta} \left(\tau \sin \theta \frac{\partial}{\partial \theta} \left(\frac{1}{2} \rho v_0^2 + \varepsilon \frac{p}{m} + \frac{5}{2} \frac{p^2}{\rho} \right) \right) - \frac{1}{r^2 \sin^2 \theta} \frac{\partial}{\partial \varphi} \left(\tau \frac{\partial}{\partial \varphi} \left(\frac{1}{2} \rho v_0^2 + \varepsilon \frac{p}{m} + \frac{5}{2} \frac{p^2}{\rho} \right) \right) + \\
 & + \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} (r^2 \tau g_r) + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial}{\partial \varphi} (\tau g_\varphi) + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial}{\partial \theta} (\tau g_\theta \sin \theta) = 0.
 \end{aligned} \tag{3.5}$$

Let us point out the important particular non-stationary one dimensional case corresponding to the negative charged system evolution in the potential electric field:

(continuity equation)

$$\frac{\partial}{\partial t} \left\{ \rho - \tau \left[\frac{\partial \rho}{\partial t} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial (r^2 \rho v_{0r})}{\partial r} \right] \right\} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left\{ r^2 \left[\rho v_{0r} - \tau \left[\frac{\partial (\rho v_{0r})}{\partial t} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial (r^2 \rho v_{0r}^2)}{\partial r} - q \frac{\partial \psi}{\partial r} \right] \right] \right\} - \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(\tau^2 \frac{\partial p}{\partial r} \right) = 0, \quad (3.6)$$

(momentum equation)

$$\begin{aligned} & \frac{\partial}{\partial t} \left\{ \rho v_{0r} - \tau \left[\frac{\partial (\rho v_{0r})}{\partial t} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial (r^2 \rho v_{0r}^2)}{\partial r} + \frac{\partial p}{\partial r} - q \frac{\partial \psi}{\partial r} \right] \right\} - \frac{q}{\rho} \frac{\partial \psi}{\partial r} \left[\rho - \tau \left(\frac{\partial \rho}{\partial t} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial (r^2 \rho v_{0r})}{\partial r} \right) \right] + \\ & + \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left\{ r^2 \left[\rho v_{0r}^2 - \tau \left[\frac{\partial (\rho v_{0r}^2)}{\partial t} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial (r^2 \rho v_{0r}^3)}{\partial r} - 2q \frac{\partial \psi}{\partial r} v_{0r} \right] \right] \right\} + \\ & + \frac{\partial p}{\partial r} - \frac{\partial}{\partial r} \left(\tau \frac{\partial p}{\partial t} \right) - 2 \frac{\partial}{\partial r} \left(\tau \frac{\partial (r^2 \rho v_{0r})}{\partial r} \right) - \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(\tau^2 \frac{\partial (p v_{0r})}{\partial r} \right) = 0. \end{aligned} \quad (3.7)$$

(energy equation)

$$\begin{aligned} & \frac{\partial}{\partial t} \left\{ \frac{1}{2} \rho v_{0r}^2 + \frac{3}{2} p - \tau \left[\frac{\partial}{\partial t} \left(\frac{1}{2} \rho v_{0r}^2 + \frac{3}{2} p \right) + \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 v_{0r} \left(\frac{1}{2} \rho v_{0r}^2 + \frac{5}{2} p \right) \right) - q \frac{\partial \psi}{\partial r} v_{0r} \right] \right\} + \\ & + \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left\{ r^2 \left[\left(\frac{1}{2} \rho v_{0r}^2 + \frac{5}{2} p \right) v_{0r} - \tau \left[\frac{\partial}{\partial t} \left(\left(\frac{1}{2} \rho v_{0r}^2 + \frac{5}{2} p \right) v_{0r} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \left(\frac{1}{2} \rho v_{0r}^2 + \frac{7}{2} p \right) v_{0r}^2 \right) \right) - \right. \right. \right. \\ & \left. \left. \left. - q \frac{\partial \psi}{\partial r} v_{0r}^2 - \frac{q}{\rho} \frac{\partial \psi}{\partial r} \left(\frac{1}{2} \rho v_{0r}^2 + \frac{3}{2} p \right) \right] \right] \right\} - q \frac{\partial \psi}{\partial r} v_{0r} + \\ & + \tau \left[\frac{q}{\rho} \frac{\partial \psi}{\partial r} \left(\frac{\partial (\rho v_{0r})}{\partial t} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial (r^2 \rho v_{0r}^2)}{\partial r} + \frac{\partial p}{\partial r} - q \frac{\partial \psi}{\partial r} \right) \right] - \\ & - \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(\tau^2 \frac{\partial}{\partial r} \left(\frac{1}{2} p v_{0r}^2 + \frac{5}{2} \frac{p^2}{\rho} \right) \right) + \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \tau \frac{q}{\rho} \frac{\partial \psi}{\partial r} \right) = 0. \end{aligned} \quad (3.8)$$

Assume that non-stationary physical system is at the rest, namely $v_{0r} = 0$. Taking into account also the forces of the magnetic origin one obtains from the system of equations (3.1) – (3.5) for the non-stationary one-dimensional (along r) case:

(continuity equation)

$$\frac{\partial}{\partial t} \left\{ \rho - \tau \frac{\partial \rho}{\partial t} \right\} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left[r^2 \tau \left(q \frac{\partial \psi}{\partial r} - \frac{\partial p}{\partial r} \right) \right] = 0, \quad (3.9)$$

(momentum equation, \mathbf{e}_r projection)

$$\begin{aligned} & \frac{\partial}{\partial t} \left[\tau q \frac{\partial \psi}{\partial r} \right] - \frac{q}{\rho} \frac{\partial \psi}{\partial r} \left[\rho - \tau \frac{\partial \rho}{\partial t} \right] + \\ & + \frac{\partial}{\partial r} \left[p - \tau \frac{\partial p}{\partial t} \right] = 0, \end{aligned} \quad (3.10)$$

(momentum equation, \mathbf{e}_φ projection)

$$\frac{q}{m} \tau \left[\frac{\partial \mathcal{P}}{\partial t} - q \frac{\partial \psi}{\partial r} \right] B_\theta = 0, \quad (3.11)$$

(momentum equation, \mathbf{e}_θ projection):

$$\tau \frac{q}{m} \left[\frac{\partial \mathcal{P}}{\partial t} - q \frac{\partial \psi}{\partial r} \right] B_\varphi = 0. \quad (3.12)$$

(energy equation)

$$\begin{aligned} & \frac{\partial}{\partial t} \left\{ \varepsilon n + \frac{3}{2} p - \tau \frac{\partial}{\partial t} \left(\varepsilon n + \frac{3}{2} p \right) \right\} = \\ & = \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(\tau^2 \frac{\partial}{\partial r} \left[\frac{p}{\rho} \left(\varepsilon n + \frac{5}{2} p \right) \right] \right) - \\ & - \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left\{ \tau^2 \left(\varepsilon n + \frac{5}{2} p \right) \frac{q}{\rho} \frac{\partial \psi}{\partial r} \right\} - \\ & - \tau \frac{q}{\rho} \frac{\partial \psi}{\partial r} \left(\frac{\partial p}{\partial r} - q \frac{\partial \psi}{\partial r} \right), \end{aligned} \quad (3.13)$$

where ε is the internal particle energy. To the system of equations (3.9), (3.10), (3.13) the Poisson equation should be added:

$$\frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial \psi}{\partial r} \right) = 4\pi q, \quad (3.14)$$

where ψ – scalar electric potential and q is the absolute value of the negative charge (per the unit of volume) of the one species quantum object.

4. The derivation of the angle relaxation equation

Let us consider an electron which is at rest at the time moment $t = 0$. This electron has the internal energy ε (see also (2.20), (2.21))

$$\varepsilon = \varepsilon_{el,sp} + \varepsilon_{el,m}, \quad (4.1)$$

containing the spin and magnetic parts, namely

$$\varepsilon_{el,sp} = \hbar\omega/2, \quad \varepsilon_{el,m} = -\mathbf{p}_m \cdot \mathbf{B}, \quad (4.2)$$

\mathbf{p}_m – electron magnetic moment, \mathbf{B} – magnetic induction. But $p_m = -\frac{e}{m_e} \frac{\hbar}{2c}$ and relation (4.1) can

be written as:

$$\varepsilon = \frac{\hbar}{2} \left[\omega + \frac{e}{m_e c} B \cos \vartheta \right], \quad (4.3)$$

where the angle ϑ reflects the possible deviation between a separated direction of the spin at the initial time moment and the direction of magnetic momentum after an external perturbation. For example this perturbation can be considered as result of the approach of the second electron to the previous one at the distance r_{in} with appearance of the virtual photon with the wavelength:

$$\lambda_{ph} = 2\pi r_{in}. \quad (4.4)$$

The fine-structure constant α has the physical interpretations as the ratio of two energies:

(i) the energy E_c needed to overcome the electrostatic repulsion between two electrons a distance of r_{in} apart, and

(ii) the energy of a single photon of wavelength $\lambda_{ph} = 2\pi r_{in}$.

Taking into account the previous remarks let us consider the charge time evolution inside of the first electron. In principle we need to solve the general complicated system (3.1)–(3.5). It is reasonable to obtain much more simple solution using the perturbation method. Namely, all unknown functions can be expanded in a Taylor series like:

$$\rho = \rho_0 + \left[\frac{\partial \rho}{\partial t} \right]_{t=t_0} \delta t + \dots \quad (4.5)$$

In particular we need to find the time derivation of the value $\varepsilon_{el,m} = -\mathbf{p}_m \cdot \mathbf{B}$ and therefore the derivative with signs reflecting two possible projection orientations $\pm \frac{\partial}{\partial t} \cos \vartheta = \mp \sin \vartheta \frac{\partial \vartheta}{\partial t}$. The

derivative $\frac{\partial \vartheta}{\partial t}$ is written in the relaxation form:

$$\frac{\partial \vartheta}{\partial t} = \frac{\pi}{\tau}. \quad (4.6)$$

As it was supposed the deviation of the magnetic moment from the spin orientation is result of the approach of the second electron with impulse p to the first electron at the distance r_{in} . In this case:

$$\frac{1}{\tau} = \frac{p}{m_e \lambda}, \quad (4.7)$$

where $\lambda \sim r_{in}$. After introduction the coefficient s , we have $r_{in} = \lambda s$ and

$$\frac{1}{\tau} = s \frac{p}{m_e r_{in}}. \quad (4.8)$$

It means

$$\frac{\partial \vartheta}{\partial t} = s \frac{\pi p}{m_e r_{in}}. \quad (4.9)$$

or

$$\frac{\partial \vartheta}{\partial t} = s \frac{2\pi}{pr_{in}} \frac{p^2}{2m_e} = s \frac{2\pi}{pr_{in}} E_c. \quad (4.10)$$

Let us introduce now the fine-structure constant α

$$\alpha = \frac{E_c}{E_{ph}}. \quad (4.11)$$

and transform (4.10)

$$\frac{\partial \vartheta}{\partial t} = \frac{2\pi}{pr_{in}} s \alpha E_{ph}, \quad (4.12)$$

$$\frac{\partial \vartheta}{\partial t} = \frac{2\pi}{h} s \alpha E_{ph} \frac{\lambda}{r_{in}}. \quad (4.13)$$

and using $r_{in} = \lambda s$ one obtains

$$\pm \sin \vartheta \frac{\partial \vartheta}{\partial t} = \pm \frac{2\pi}{h} \alpha E_{ph} \sin \vartheta = \pm \alpha \omega_{in} \sin \vartheta. \quad (4.14)$$

or

$$\frac{\partial \vartheta}{\partial t} = \alpha \omega_{in}, \quad (4.15)$$

where ω_{in} is the photon frequency which the wave length is $2\pi r_{in}$. But

$$\alpha = \frac{e^2}{\hbar c}. \quad (4.16)$$

It means, that equation (4.15) takes the transparent physical form

$$\frac{\partial \vartheta}{\partial t} = \frac{e^2}{\hbar r_{in}}. \quad (4.17)$$

5. The mathematical modeling of the charge distribution in electron

Let us deliver the derivation of the non-local equations in the first approximation. From (3.9)–(3.12) follows

$$\frac{\partial \varphi}{\partial r} - q \frac{\partial \psi}{\partial r} = 0. \quad (5.1)$$

Transform the energy equation (3.13) using (4.14), (5.1), (see also (2.22))

$$\begin{aligned} & \pm \frac{\hbar}{2} n \frac{e}{m_e c} B \alpha \omega_{in} \sin \vartheta = \\ & = \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(\tau^2 \frac{\partial}{\partial r} \left[\frac{p}{\rho} \left(\varepsilon n + \frac{5}{2} p \right) \right] \right) - \\ & - \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left\{ \tau^2 \left(\varepsilon n + \frac{5}{2} p \right) \frac{q}{\rho} \frac{\partial \psi}{\partial r} \right\}. \end{aligned} \quad (5.2)$$

or

$$\begin{aligned} & \pm \frac{\hbar}{2} n \frac{e}{m_e c} B \alpha \omega_{in} r^2 \sin \vartheta = \frac{\partial}{\partial r} \left(\tau^2 \frac{p}{m} \frac{\partial \varepsilon}{\partial r} \right) + \\ & + \frac{5}{2} \frac{\partial}{\partial r} \left(\tau^2 p \frac{\partial}{\partial r} \left[\frac{p}{\rho} \right] \right). \end{aligned} \quad (5.3)$$

Naturally to suppose that $\frac{\partial \varepsilon}{\partial r} = 0$ and non-local parameter τ does not depend on r , then:

$$\pm \frac{\hbar}{2c} n B \alpha \omega_{in} r^2 \sin \vartheta = \frac{5}{2} \tau \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 p \frac{\partial}{\partial r} \left[\frac{p}{q} \right] \right). \quad (5.4)$$

Using the relation $\rho = m \frac{q}{e}$, scales r_0 , p_0 , q_0 for the values r , p , q and denoting by tilde the dimensionless values one obtains

$$\pm \frac{\hbar}{5c} \frac{1}{e} B \frac{\omega_{in}}{\tau} \frac{r_0^2 q_0^2}{p_0^2} \alpha \sin \vartheta \tilde{r}^2 \tilde{q} = \frac{\partial}{\partial \tilde{r}} \left(\tilde{r}^2 \tilde{p} \frac{\partial}{\partial \tilde{r}} \left[\frac{\tilde{p}}{\tilde{q}} \right] \right). \quad (5.5)$$

Introduce the notation \tilde{B} for the dimensionless coefficient

$$\tilde{B} = \frac{\hbar}{5c} \frac{1}{e} B \frac{\omega_{in}}{\tau} \frac{r_0^2 q_0^2}{p_0^2} \alpha \sin \vartheta, \quad (5.6)$$

we have

$$\frac{\partial}{\partial \tilde{r}} \left(\tilde{r}^2 \tilde{p} \frac{\partial}{\partial \tilde{r}} \left[\frac{\tilde{p}}{\tilde{q}} \right] \right) = \pm \tilde{B} \tilde{r}^2 \tilde{q}. \quad (5.7)$$

The Poisson equation (3.14) takes the dimensionless form

$$A \frac{\partial}{\partial \tilde{r}} \left(\tilde{r}^2 \frac{\partial \tilde{\psi}}{\partial \tilde{r}} \right) = \tilde{r}^2 \tilde{q}, \quad (5.8)$$

where the dimensionless coefficient A is introduced

$$A = \frac{\psi_0}{4\pi r_0^2 q_0}, \quad (5.9)$$

ψ_0 is the scale for the potential ψ .

In the absence of perturbations $\tilde{B} = 0$ and from (5.7) one obtains

$$p = Cq. \quad (5.10)$$

From (5.7), (5.8) follow also

$$\frac{\partial}{\partial \tilde{r}} \left(\tilde{r}^2 \tilde{p} \frac{\partial}{\partial \tilde{r}} \left[\frac{\tilde{p}}{\tilde{q}} \right] \right) = \pm \tilde{B} A \frac{\partial}{\partial \tilde{r}} \left(\tilde{r}^2 \frac{\partial \tilde{\psi}}{\partial \tilde{r}} \right). \quad (5.11)$$

Write down the equation (5.1) in the dimensionless form

$$\frac{p_0}{q_0 \psi_0} \frac{\partial \tilde{p}}{\partial \tilde{r}} - \tilde{q} \frac{\partial \tilde{\psi}}{\partial \tilde{r}} = 0. \quad (5.12)$$

and introduce the obvious relation between scales for the simplification

$$\frac{p_0}{q_0 \psi_0} = 1, \quad (5.13)$$

then

$$\frac{\partial \tilde{p}}{\partial \tilde{r}} - \tilde{q} \frac{\partial \tilde{\psi}}{\partial \tilde{r}} = 0. \quad (5.14)$$

and

$$\tilde{B} = B \frac{\hbar \omega_{in}}{\tau} \frac{r_0^2}{5e \psi_0^2} \alpha \sin \vartheta. \quad (5.15)$$

Using equations (5.11), (5.14) it turns out that

$$\frac{\partial \tilde{p}}{\partial \tilde{r}} \pm \tilde{B} A \frac{\partial \ln \tilde{p}}{\partial \tilde{r}} = \frac{\tilde{p}}{\tilde{q}} \frac{\partial \tilde{q}}{\partial \tilde{r}}, \quad (5.16)$$

$$\frac{\partial}{\partial \tilde{r}} \left(\ln \frac{\tilde{p}}{\tilde{q}} \right) \pm \tilde{B} A \frac{1}{p} \frac{\partial \ln \tilde{p}}{\partial \tilde{r}} = 0, \quad (5.17)$$

then the second term on the left hand side of Eq. (5.16) reflects the influence of perturbation. Omitting this term we return to the relation (5.10).

Before going further some points need to be made about so called the ‘‘classical electron radius’’. This is a calculated radius based on an assumption that the electron is the empty charged sphere a certain radius. It has a value of $r_0 = 2.82 \cdot 10^{-15}$ m obtained as result of calculation by equating the potential electrostatic energy e^2 / r_0 to the energy of rest $m_e c^2$. Now compare this radius with the measured radius of a proton, which is $1.11 \cdot 10^{-15}$ m. There are several sources with different values, but they appear to be around 10^{-15} m. According to this an electron has a radius 2.5 times larger than a proton. Given that a proton is 1836 heavier however, it’s difficult to know if we should take this ‘‘classical radius’’ seriously.

Write down once more the system of equation which was used in the mathematical modeling (SYSTEM I)

$$\frac{\partial}{\partial \tilde{r}} \left(\tilde{r}^2 \tilde{p} \frac{\partial}{\partial \tilde{r}} \left[\frac{\tilde{p}}{\tilde{q}} \right] \right) = \tilde{B} \tilde{r}^2 \tilde{q},$$

$$A \frac{\partial}{\partial \tilde{r}} \left(\tilde{r}^2 \frac{\partial \tilde{\psi}}{\partial \tilde{r}} \right) = \tilde{r}^2 \tilde{q},$$

$$\tilde{q} \frac{\partial \tilde{\psi}}{\partial \tilde{r}} - \frac{\partial \tilde{p}}{\partial \tilde{r}} = 0,$$

where

$$A = \frac{\psi_0}{4\pi r_0^2 q_0}, \quad \tilde{B} = \pm B \frac{\hbar \omega_{in}}{\tau} \frac{r_0^2}{5e \psi_0^2} \alpha \sin \vartheta.$$

Some significant remarks:

1. Solutions of SYSTEM I belongs to the class of Cauchy problems and need not in introduction the strictly defined the electron radius beforehand.

2. From here on for convenience the different signs were included in \tilde{B} .

3. The mentioned classical radius r_0 is only one from possible scales.

Really, from (5.8) follows that the absolute electron charge q_{el} is equal to

$$\begin{aligned} q_{el} &= |e| = \int_0^{r_{el}} 4\pi r^2 q(r) dr = 4\pi r_0^3 q_0 \int_0^{\tilde{r}_{el}} \tilde{r}^2 \tilde{q} d\tilde{r} = \\ &= 4\pi r_0^3 q_0 A \int_0^{\tilde{r}_{el}} \frac{\partial}{\partial \tilde{r}} \left(\tilde{r}^2 \frac{\partial \tilde{\psi}}{\partial \tilde{r}} \right) d\tilde{r} = \\ &= r_0 \psi_0 \int_0^{\tilde{r}_{el}} \frac{\partial}{\partial \tilde{r}} \left(\tilde{r}^2 \frac{\partial \tilde{\psi}}{\partial \tilde{r}} \right) d\tilde{r} = \\ &= r_0 \psi_0 \tilde{r}_{el}^2 \left[\frac{\partial \tilde{\psi}}{\partial \tilde{r}} \right]_{\tilde{r}=\tilde{r}_{el}}, \end{aligned} \quad (5.18)$$

or

$$\left[\frac{\partial \tilde{\psi}}{\partial \tilde{r}} \right]_{\tilde{r}=\tilde{r}_{el}} = 1. \quad (5.19)$$

for the scales choosed as

$$\begin{aligned} \psi_0 &= |e|/r_0, \quad r_0 = r_{el}, \quad q_0 = |e|/r_{el}^3, \\ p_0 &= q_0 \psi_0 = \frac{e^2}{r_{el}^4}. \end{aligned} \quad (5.20)$$

In this case

$$\left[\frac{\partial \psi}{\partial r} \right]_{r=r_{el}} = \frac{|e|}{r_0^2}, \quad (5.21)$$

or

$$[F]_{r=r_{el}} = \frac{e^2}{r_{el}^2}. \quad (5.22)$$

But in the definition of the fine-structure constant α the energy E_c was introduced as the energy needed to overcome the electrostatic repulsion between two electrons a distance of r_{in} apart (see also (4.11)). It means that for this problem naturally to put the scale $r_0 = r_{in}$. In this case (system of conditions SYSTEM II):

$$\psi_0 = |e|/r_0, \quad r_0 = r_{in}, \quad q_0 = |e|/r_{in}^3,$$

$$p_0 = q_0 \psi_0 = e^2/r_{in}^4.$$

$$A = \frac{\psi_0}{4\pi r_0^2 q_0} = \frac{1}{4\pi},$$

$$\tilde{B} = \pm B \frac{\hbar \omega_{in}}{\pi} \frac{r_{in}^4}{5|e|^3} \alpha \sin \vartheta.$$

Parameter (5.15) can be rewritten as

$$\tilde{B} = \pm B \frac{\hbar \omega_{in}}{\pi} \frac{r_{in}^4}{5|e|^3} \alpha \sin \vartheta = \pm B \frac{r_{in}^3}{5|e|\pi} \sin \vartheta. \quad (5.23)$$

Let us introduce the character magnetic force

$$F_{mag} = \frac{|e|}{c} \frac{r_{in}}{5\tau} B. \quad (5.24)$$

and the character electrostatic force

$$F_{elect} = \frac{e^2}{r_{in}^2}. \quad (5.25)$$

It means that parameter \tilde{B} can be written in the transparent physical form

$$\tilde{B} = \frac{F_{mag}}{F_{elect}} \sin \vartheta. \quad (5.26)$$

Is it possible to obtain the soliton type solution for this object under these conditions? Let us show that the System I admits such kind of solutions.

All following calculations are realized under conditions SYSTEM II (in particular by $A = \frac{1}{4\pi}$, different \tilde{B} and initial conditions). The influence \tilde{B} is investigated from zero up to value $|\tilde{B}|=10$.

Maple notations are used ($v = \tilde{\psi}$, $D(v)(t) = \frac{\partial \tilde{\psi}}{\partial \tilde{r}}$, $q = \tilde{q}$, $t = \tilde{r}$, $B = \tilde{B}$). Cauchy conditions for the calculations reflected on figures 3–20:

$$v(0) = \tilde{\psi}(0) = 1, \quad D(v)(0) = \frac{\partial \tilde{\psi}}{\partial \tilde{r}}(0) = 0;$$

$$q(0) = \tilde{q}(0) = 1, \quad D(q)(0) = \frac{\partial \tilde{q}}{\partial \tilde{r}}(0) = 0;$$

$$p(0) = \tilde{p}(0) = 1, \quad D(p)(0) = \frac{\partial \tilde{p}}{\partial \tilde{r}}(0) = 0.$$

Figures 3–5 correspond to the case when the angle ϑ is nil and then $\tilde{B} = 0$. Solutions in all calculations exist only in a bounded region of the 1D space. The size of this region r_{lim} defines the electron radius. For the case $\tilde{B} = 0$ one obtains $\tilde{r}_{lim} = 0.9235$.

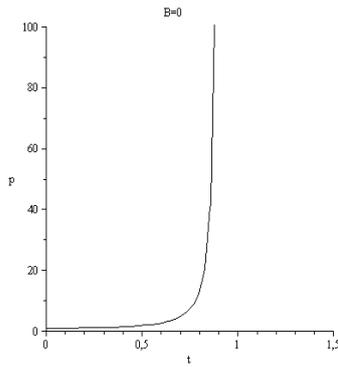


Fig. 3. $p = \tilde{p}(\tilde{r})$, $\tilde{B} = 0$.

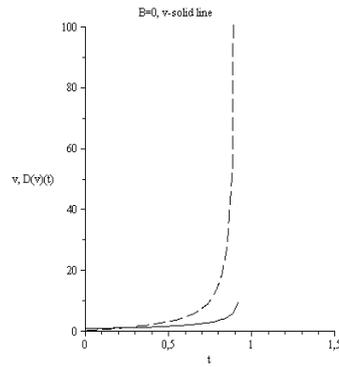


Fig. 4. $v = \tilde{\psi}(\tilde{r})$, $D(v)(t) = \frac{\partial \tilde{\psi}}{\partial \tilde{r}}(\tilde{r})$,
solid line $v = \tilde{\psi}(\tilde{r})$, $\tilde{B} = 0$.

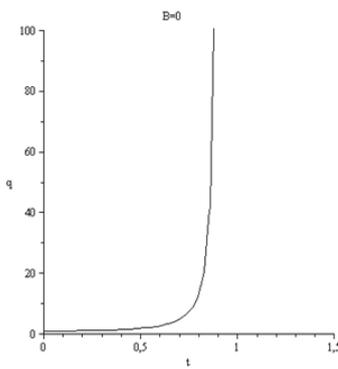


Fig. 5. $q = \tilde{q}(\tilde{r})$, $\tilde{B} = 0$.

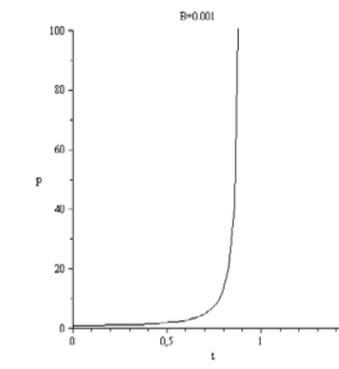


Fig. 6. $p = \tilde{p}(\tilde{r})$, $\tilde{B} = 0.001$.

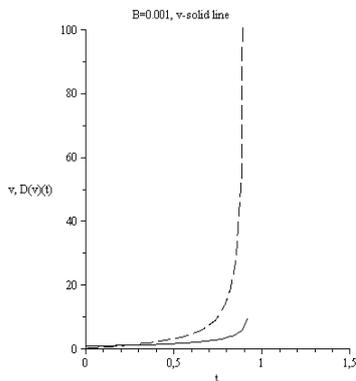


Fig. 7. $v = \tilde{\psi}(\tilde{r})$, $D(v)(t) = \frac{\partial \tilde{\psi}}{\partial \tilde{r}}(\tilde{r})$,
solid line $v = \tilde{\psi}(\tilde{r})$, $\tilde{B} = 0.001$.

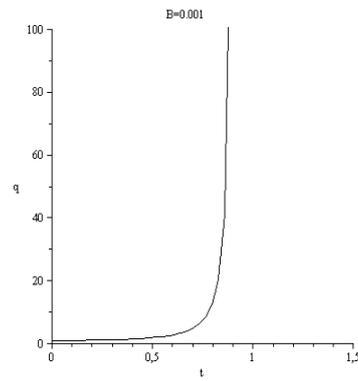


Fig. 8. $q = \tilde{q}(\tilde{r})$, $\tilde{B} = 0.001$.

For the case $B = \tilde{B} = 0.001$ one obtains also $\tilde{r}_{lim} = 0.9235$.

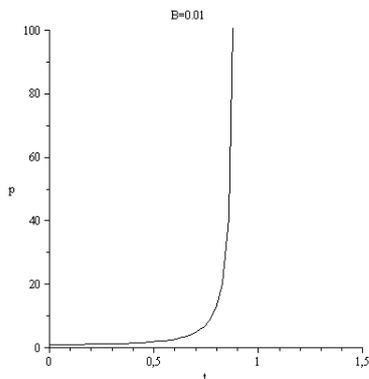


Fig. 9. $p = \tilde{p}(\tilde{r})$, $\tilde{B} = 0.01$.

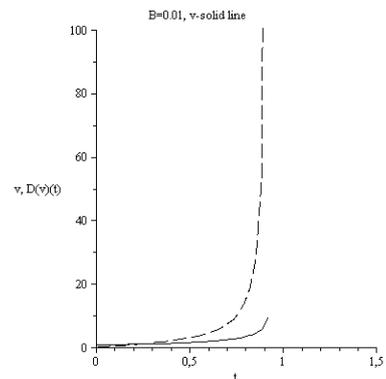


Fig. 10. $v = \tilde{\psi}(\tilde{r})$, $D(v)(t) = \frac{\partial \tilde{\psi}}{\partial \tilde{r}}(\tilde{r})$,
solid line $v = \tilde{\psi}(\tilde{r})$, $\tilde{B} = 0.01$.

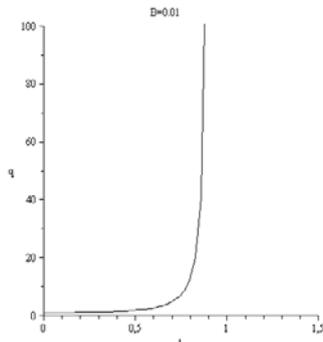


Fig. 11. $q = \tilde{q}(\tilde{r})$, $\tilde{B} = 0.01$.

For the case $B = \tilde{B} = 0.01$ one obtains $\tilde{r}_{lim} = 0.9239$.

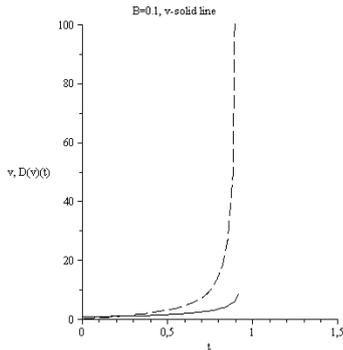


Fig. 13. $v = \tilde{\psi}(\tilde{r})$, $D(v)(t) = \frac{\partial \tilde{\psi}}{\partial \tilde{r}}(\tilde{r})$,

solid line $v = \tilde{\psi}(\tilde{r})$, $\tilde{B} = 0.1$.

For the case $B = \tilde{B} = 0.1$ one obtains $\tilde{r}_{lim} = 0.9272$.

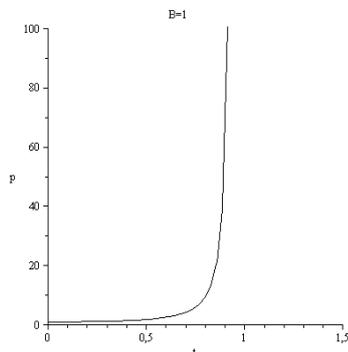


Fig. 15. $p = \tilde{p}(\tilde{r})$, $\tilde{B} = 1$.

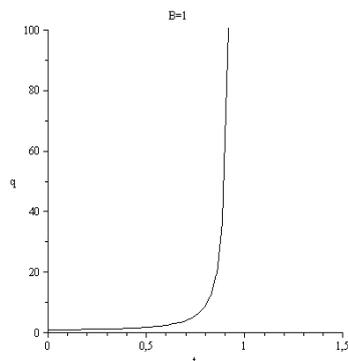


Fig. 17. $q = \tilde{q}(\tilde{r})$, $\tilde{B} = 1$.

For the case $B = \tilde{B} = 1$ one obtains $\tilde{r}_{lim} = 0.9614$.

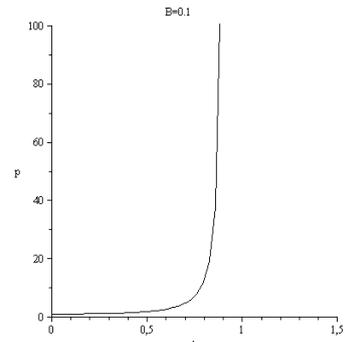


Fig. 12. $p = \tilde{p}(\tilde{r})$, $\tilde{B} = 0.1$.

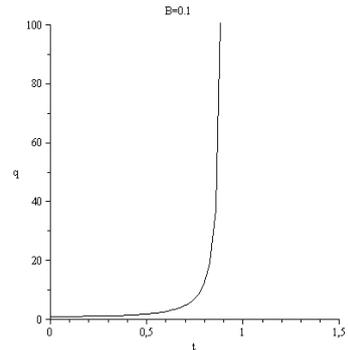


Fig. 14. $q = \tilde{q}(\tilde{r})$, $\tilde{B} = 0.1$.

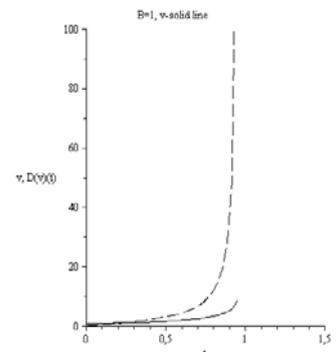


Fig. 16. $v = \tilde{\psi}(\tilde{r})$, $D(v)(t) = \frac{\partial \tilde{\psi}}{\partial \tilde{r}}(\tilde{r})$,

solid line $v = \tilde{\psi}(\tilde{r})$, $\tilde{B} = 1$.

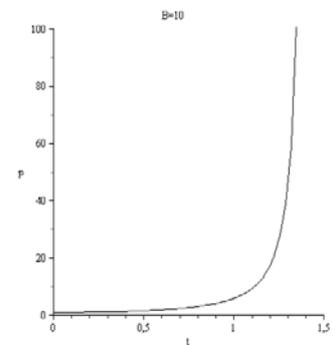


Fig. 18. $p = \tilde{p}(\tilde{r})$, $\tilde{B} = 10$.

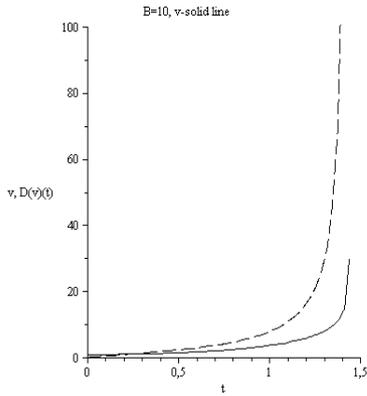


Fig. 19. $v = \tilde{\psi}(\tilde{r})$, $D(v)(t) = \frac{\partial \tilde{\psi}}{\partial \tilde{r}}(\tilde{r})$,
solid line $v = \tilde{\psi}(\tilde{r})$, $\tilde{B} = 10$.

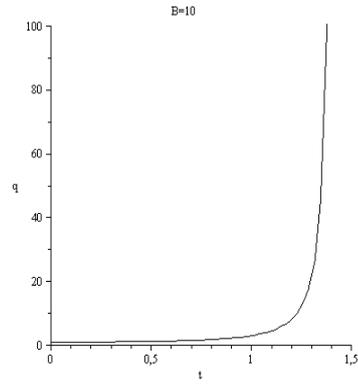


Fig. 20. $q = \tilde{q}(\tilde{r})$, $\tilde{B} = 10$.

For the case $B = \tilde{B} = 10$ one obtains $\tilde{r}_{lim} = 1.4397$. Calculations reflected on figures 21 – 23 are realized by conditions SYSTEM III: $B = \tilde{B} = 0.1$, $v(0) = \tilde{\psi}(0) = 1$, $D(v)(0) = \frac{\partial \tilde{\psi}}{\partial \tilde{r}}(0) = 0$; $q(0) = \tilde{q}(0) = 0.1$, $D(q)(0) = \frac{\partial \tilde{q}}{\partial \tilde{r}}(0) = 0$, $p(0) = \tilde{p}(0) = 0.01$, $D(p)(0) = \frac{\partial \tilde{p}}{\partial \tilde{r}}(0) = 0$.

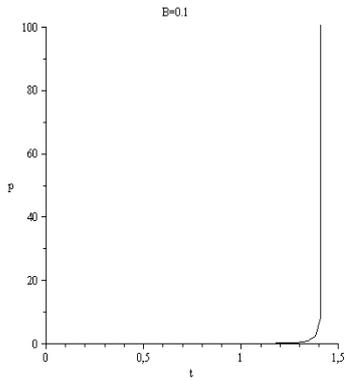


Fig. 21. $p = \tilde{p}(\tilde{r})$, $\tilde{B} = 0.1$.

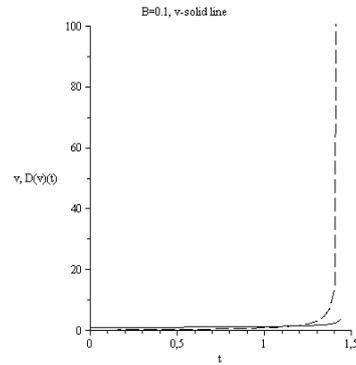


Fig. 22. $v = \tilde{\psi}(\tilde{r})$, $D(v)(t) = \frac{\partial \tilde{\psi}}{\partial \tilde{r}}(\tilde{r})$,
solid line $v = \tilde{\psi}(\tilde{r})$, $\tilde{B} = 0.1$.

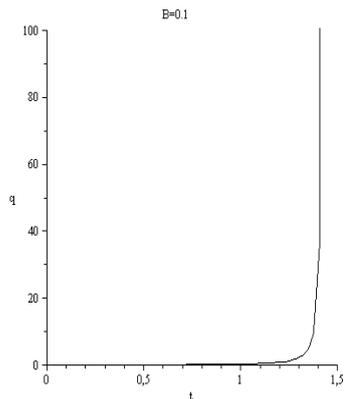


Fig. 23. $q = \tilde{q}(\tilde{r})$, $\tilde{B} = 0.1$.

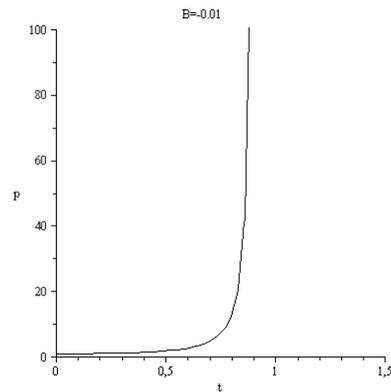


Fig. 24. $p = \tilde{p}(\tilde{r})$, $\tilde{B} = -0.01$.

For the case SYSTEM III one obtains $\tilde{r}_{lim} = 1.44$.

Figures 24 – 38 demonstrate the results of calculations for the negative values $B = \tilde{B}$ but for the Cauchy conditions:

$$v(0) = \tilde{\psi}(0) = 1, \quad D(v)(0) = \frac{\partial \tilde{\psi}}{\partial \tilde{r}}(0) = 0; \quad q(0) = \tilde{q}(0) = 1, \quad D(q)(0) = \frac{\partial \tilde{q}}{\partial \tilde{r}}(0) = 0, \quad p(0) = \tilde{p}(0) = 1,$$

$$D(p)(0) = \frac{\partial \tilde{p}}{\partial \tilde{r}}(0) = 0.$$

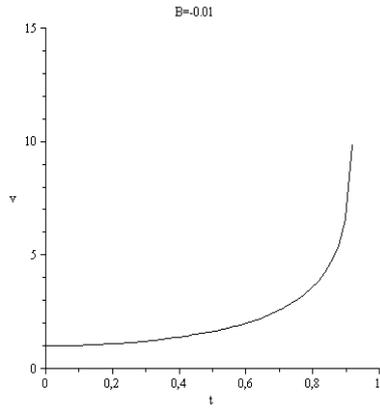


Fig. 25. $v = \tilde{\psi}(\tilde{r})$, $B = \tilde{B} = -0.01$.

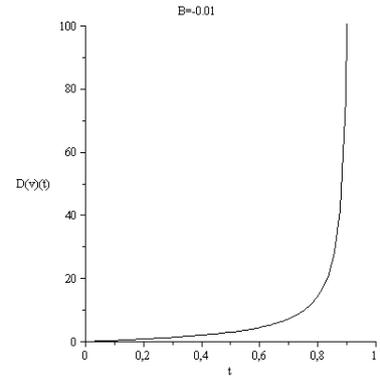


Fig. 26. $D(v)(t) = \frac{\partial \tilde{\psi}}{\partial \tilde{r}}(\tilde{r})$, $B = \tilde{B} = -0.01$.

For the case $B = \tilde{B} = -0.01$ one obtains $\tilde{\eta}_{lim} = 0.92312$.

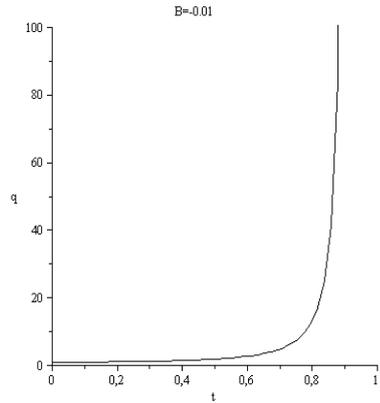


Fig. 27. $q = \tilde{q}(\tilde{r})$, $B = \tilde{B} = -0.01$.

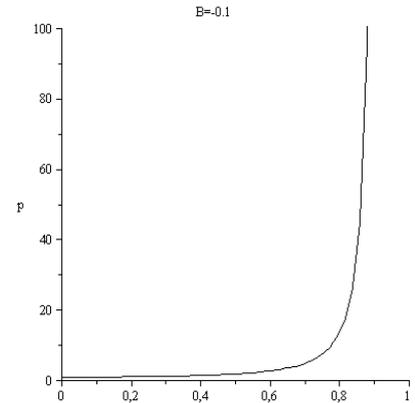


Fig. 28. $p = \tilde{p}(\tilde{r})$, $\tilde{B} = -0.1$.

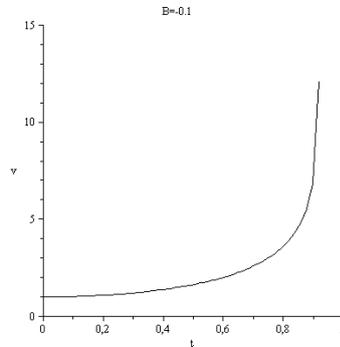


Fig. 29. $v = \tilde{\psi}(\tilde{r})$, $B = \tilde{B} = -0.1$.

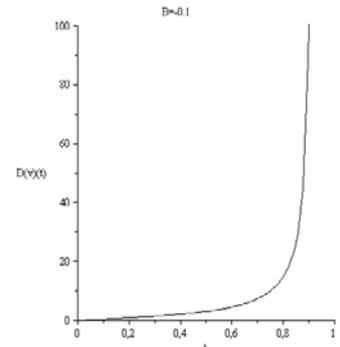


Fig. 30. $D(v)(t) = \frac{\partial \tilde{\psi}}{\partial \tilde{r}}(\tilde{r})$, $B = \tilde{B} = -0.1$.

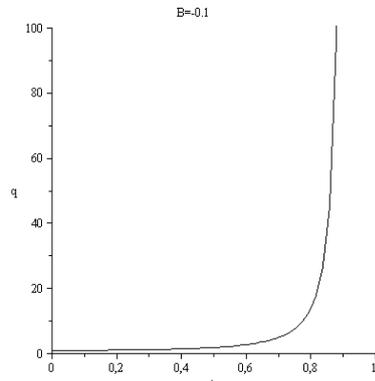


Fig. 31. $q = \tilde{q}(\tilde{r})$, $B = \tilde{B} = -0.1$.

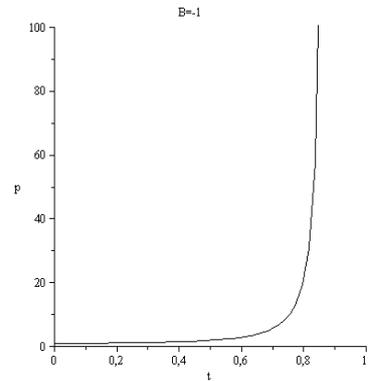


Fig. 32. $p = \tilde{p}(\tilde{r})$, $\tilde{B} = -1$.

For the case $B = \tilde{B} = -0.1$ one obtains $\tilde{\eta}_{lim} = 0.9198$.

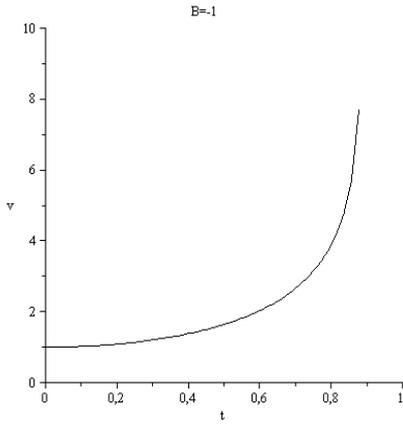


Fig. 33. $v = \tilde{\psi}(\tilde{r})$, $B = \tilde{B} = -1$.

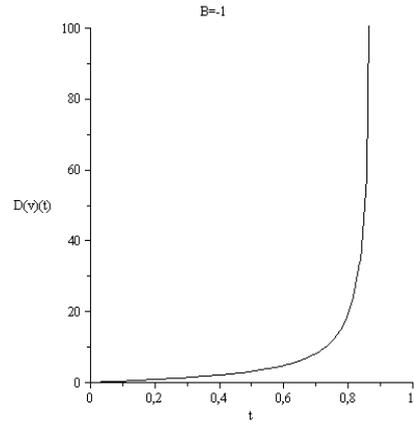


Fig. 34. $D(v)(t) = \frac{\partial \tilde{\psi}}{\partial \tilde{r}}(\tilde{r})$, $B = \tilde{B} = -1$.

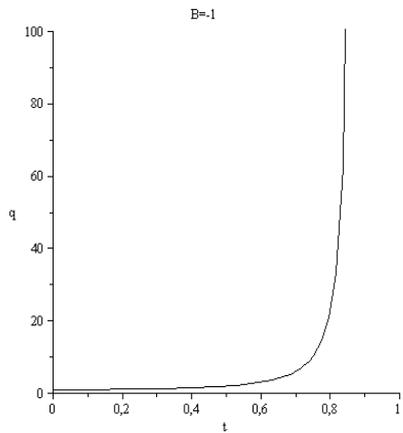


Fig. 35. $q = \tilde{q}(\tilde{r})$, $B = \tilde{B} = -1$.

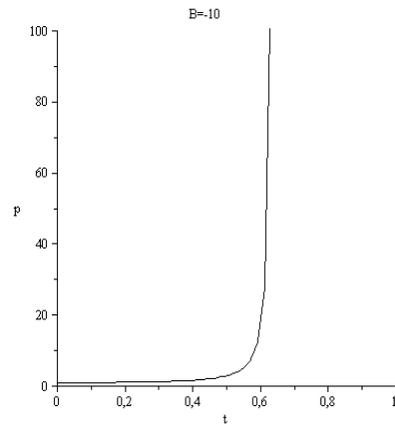


Fig. 36. $p = \tilde{p}(\tilde{r})$, $\tilde{B} = -10$.

For the case $B = \tilde{B} = -1$ one obtains $\tilde{\eta}_{lim} = 0.8979$.

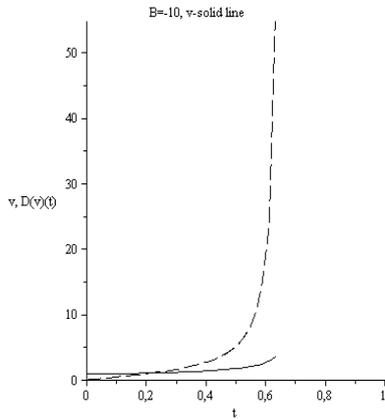


Fig. 37. $v = \tilde{\psi}(\tilde{r})$, $D(v)(t) = \frac{\partial \tilde{\psi}}{\partial \tilde{r}}(\tilde{r})$,

solid line $v = \tilde{\psi}(\tilde{r})$, $B = \tilde{B} = -10$.

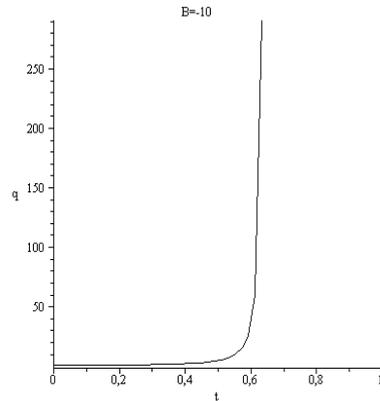


Fig. 38. $q = \tilde{q}(\tilde{r})$, $B = \tilde{B} = -10$.

For the case $B = \tilde{B} = -10$ one obtains $\tilde{\eta}_{lim} = 0.6487$. Finally I show some results obtained for the case $v(0) = \tilde{\psi}(0) = 1$, $D(v)(0) = \frac{\partial \tilde{\psi}}{\partial \tilde{r}}(0) = 0$; $q(0) = \tilde{q}(0) = 0.1$, $D(q)(0) = \frac{\partial \tilde{q}}{\partial \tilde{r}}(0) = 0$, $p(0) = \tilde{p}(0) = 0.01$, $D(p)(0) = \frac{\partial \tilde{p}}{\partial \tilde{r}}(0) = 0$ but for the negative value $B = \tilde{B} = -0.1$; compare fig. 39–41 with fig. 21–23.

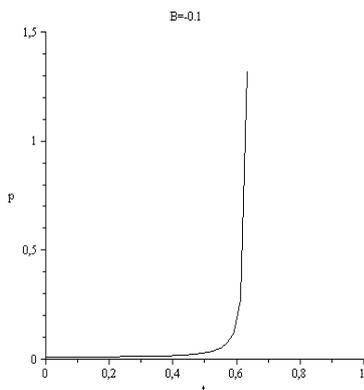


Fig. 39. $p = \tilde{p}(\tilde{r})$, $B = \tilde{B} = -0.1$.

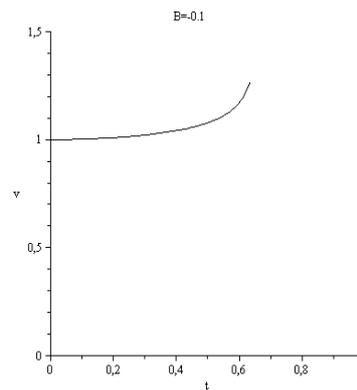


Fig. 40. $v = \tilde{v}(\tilde{r})$, $B = \tilde{B} = -0.1$.

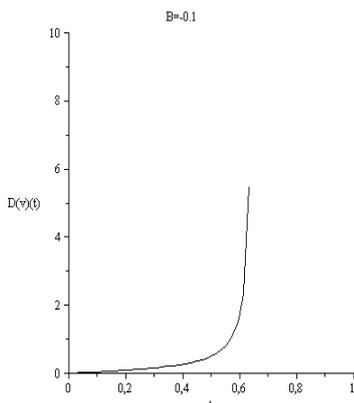


Fig. 41. $D(v)(t) = \frac{\partial \tilde{\psi}}{\partial \tilde{r}}(\tilde{r})$, $B = \tilde{B} = -0.1$.

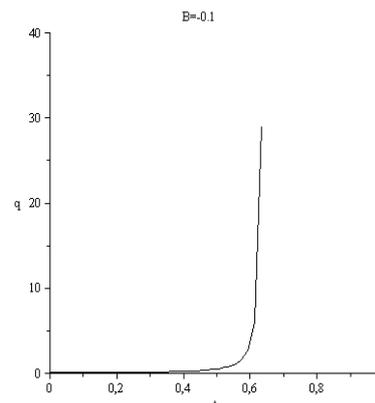


Fig. 42. $q = \tilde{q}(\tilde{r})$, $B = \tilde{B} = -0.1$.

For the last case $B = \tilde{B} = -0.1$ one obtains $\tilde{r}_{lim} = 0.6487$.

Some conclusions from delivered calculations:

1. From calculations follow that electrons can be considered like charged balls (shortly CB model) which charges are concentrated mainly in the shell of these balls. In the first approximation (when $\mathcal{G} = 0$) this result does not depend on the choice of the non-locality parameter.

2. Electron radius can not be indicated exactly in principle; its radius depends on physical system where an electron is placed. It is possible to speak about the different electron shells connected with evolution of the charge density, quantum pressure, electric potential and forces near the boundary.

3. From the theoretical point of view the electron size is the size of domain of the existence of the corresponding solution. The mentioned sizes \tilde{r}_{lim} are indicated for all considered cases; the values \tilde{r}_{lim} practically do not depend on the chosen numerical method.

4. The value of \tilde{r}_{lim} depends significantly on choosing of the Cauchy conditions. By the same Cauchy conditions the weak dependence on parameter \tilde{B} exists only for the moderate value of this parameter. If $|\tilde{B}|$ is of the unit order or more

the value \tilde{r}_{lim} may vary very significantly especially with changing of sign in front of \tilde{B} .

5. The proton-electron collision in the frame of CB-model should be considered as collision of two resonators. Curves of the equal amplitudes of the intensity of electric field create domains in proton in the form of many “islands” – caustic surfaces of electromagnetic field which can serve as additional scattering centers. It can open new way for explanation a number of character collisional features depending on the initial and final electron energies without consideration partons or quarks as scattering centers, [11].

6. This results should be taken into account in the theory of the single floating electron been isolated in a Penning trap (see for example [22, 23]).

In this connection another interesting problem is arising. Can be experimentally confirmed the resonator model for the electron? In this case it is reasonable to remind one old Blokhintsev paper published in Physics-Uspekhi as the letter to Editor [24]. He considered the process of the interaction neutrino ν and electron e with transformation of electron in μ – meson $\nu + e \rightarrow \mu + \nu'$. In this case the energy density W can be estimated as

$$W = g^* \bar{\psi}_e \psi_\mu \bar{\psi}_\nu \psi_{\nu'} \quad (5.27)$$

where g^* is Fermi constant, ψ_e , ψ_μ , ψ_ν are wave functions for electron, μ – meson and neutrino correspondingly. Following I.S. Shapiro, Blokhintsev estimated g^* as

$$g^*/(\hbar c) = \Lambda_0^2, \quad (5.28)$$

with $\Lambda_0 \sim 10^{-16} \text{ cm}$. His conclusion consists in affirmation that the strong interaction of electron and neutrino takes place when the wave length λ of the neutrino wave packet less than Λ_0 .

$$\lambda < \Lambda_0. \quad (5.29)$$

The inequality (5.29) can be considered as estimation for revealing of the resonance electron properties. Blokhintsev supposes that fulfilling of (5.29) leads to the significant changes in the Compton effect and to other changes in electromagnetic interaction of electrons. It is possible also to wait for the influence of the resonance electron effects on investigation of hypothetical neutrino oscillations.

6. Conclusion

The origin of the charge density and spin waves is a long-standing problem relevant to a number of important issues in condensed matter physics. The collective excitations are discussed here in view of quantum non-local hydrodynamics. Whereas the latter remains valid in graphene and yields insight into the understanding of spin – charge dependent modes, the generalized system of equations is

derived including possible particular cases. It is known that the Schrödinger – Madelung quantum physics leads to the destruction of the wave packets and can not be used for the solution of this kind of problems. The appearance of the soliton solutions in mathematics is the rare and remarkable effect. As we see the soliton's appearance in the generalized hydrodynamics created by Alexeev is an “ordinary” oft-recurring fact. Investigation of the inner charge distribution of electron in the frame of the non-local quantum hydrodynamics leads to following main results:

1. From calculations follow that electron can be considered like charged ball (shortly CB model) which charge is concentrated mainly in the shell of this ball. In the first approximation this result does not depend on the choice of the non-locality parameter.

2. Electron radius can not be indicated exactly in principle; its radius depends on physical system where an electron is placed. It is possible to speak about the different electron shells connected with evolution of the charge density, quantum pressure, electric potential and forces near the boundary.

3. These results should be taken into account in the theory of the single floating electron been isolated in a Penning trap.

Important to underline that the problem of existing and propagation of solitons belongs to the class of significantly non-local non-linear problems which can be solved only in the frame of vast numerical modeling.

REFERENCES:

1. Tomonaga S. Remarks on Bloch's method of sound waves applied to many-fermion problems // *Prog. Theor. Phys.* 1950. V. 5 (4). P. 544–569.
2. Alexeev B.V, Ovchinnikova I.V. Application of non-local quantum hydrodynamics to the description of the charge density waves in the graphene crystal lattice // *Phys.l Rev. & Res. Int.* 2013. V. 3 (2). P. 55–116.
3. Alekseev B.V. *Matematicheskaya kinetika reagiruyushchikh gazov.* (Mathematical theory of reacting gases). Moscow: Nauka, 1982. 420 p. (in Russ.).
4. Alexeev B.V. The generalized Boltzmann equation, generalized hydrodynamic equations and their Applications // *Phil. Trans. Roy. Soc. Lond.* 1994. V. 349. P. 417–443. doi:10.1098/rsta.1994.0140.
5. Alexeev B.V. The generalized Boltzmann equation // *Physica A.* 1995. V. 216. P. 459–468. doi:10.1016/0378-4371(95)00044-8.
6. Alekseev B.V. Physical basements of the generalized Boltzmann kinetic theory of gases // *Physics-Usppekhi.* 2000. V. 43 (6). P. 601–629. doi:10.1070/PU2000v043n06ABEH000694.
7. Alekseev B.V. Physical fundamentals of the generalized Boltzmann kinetic theory of ionized gases // *Physics-Usppekhi.* 2003. V. 46 (2). P. 139–167. doi:10.1070/PU2003v046n02ABEH001221.
8. Alexeev B.V. *Generalized Boltzmann physical kinetics.* Amsterdam: Elsevier, 2004. 376 p.
9. Alexeev B.V. *Generalized quantum hydrodynamics and principles of non-local physics* // *J. Nanoelectron. Optoelectron.* 2008. V. 3. P. 143–158. doi:10.1166/jno.2008.207.
10. Alexeev B.V. Application of generalized quantum hydrodynamics in the theory of quantum soliton evolution // *J. Nanoelectron. Optoelectron.* 2008. V. 3. P. 316–328. doi:10.1166/jno.2008.311.
11. Alexeev B.V. Application of generalized non-local quantum hydrodynamics to the calculation of the charge inner structures for proton and electron // *J. Modern Physics.* 2012. V. 3. P. 1895–1906. doi:10.4236/jmp.2012.312239 Published Online December 2012 (<http://www.SciRP.org/journal/jmp>).

12. Alexeev B.V. To the theory of galaxies rotation and the Hubble expansion in the frame of non-local physics // *J. Modern Physics*. 2012. V. 3. P. 1103–1122.
doi:10.4236/jmp.2012.329145 Published Online September 2012 (<http://www.SciRP.org/journal/jmp>).
13. Boltzmann L. Weitere Studien über das Wärmegleichgewicht unter Gasmolekülen // *Sitz. Ber. Kaiserl. Akad. Wiss.* 1872. V. 66 (2). P. 275.
14. Boltzmann L. *Vorlesungen über Gastheorie*. Leipzig: Verlag von Johann Barth, 1912. 554 s.
15. Bell J.S. On the Einstein Podolsky Rosen paradox // *Physics*. 1964. V. 1. P. 195–200.
16. Chapman S., Cowling T.G. *The mathematical theory of non-uniform gases*. Cambridge: Univ. Press, 1952. 510 p.
17. Hirschfelder I.O., Curtiss Ch.F., Bird R.B. *Molecular theory of gases and liquids*. New York: John Wiley and sons, inc. London: Chapman and Hall, lim., 1954. 929 p.
18. Madelung E. Quantum theory in hydrodynamical form // *Zeit. f. Phys.* 1927. V. 40. S. 322–325. doi:10.1007/BF01400372.
19. Alexeev B.V., Abakumov A.I., Vinogradov V.S. Mathematical modeling of elastic interactions of fast electrons with atoms and molecules // *Communications on the Applied Mathematics*. Computer Centre of the USSR Academy of Sciences. Moscow, 1986. 68 p.
20. Alexeev B.V. *Non-local physics. Non-relativistic theory*. Saarbrücken: Lambert Academic Press, 2011. 499 p. (in Russ.).
21. Alexeev B.V., Ovchinnikova I.V. *Non-local physics. Relativistic theory*. Saarbrücken: Lambert Academic Press, 2011. 406 p. (in Russ.).
22. Dehmelt H. A single atomic particle forever floating at rest in free space: New value for electron radius // *Physica Scripta*. 1988. V. 22. P. 102–110. Bibcode 1988 PhST.22.102D. doi:10.1088/0031-8949/1988/T22/016.
23. Ekstrom Ph., Wineland D. The isolated electron // *Sci. Amer.* 1980. V. 243. № 2. P. 90–98, 100–101.
24. Blokhintsev D.I. When the weak interaction becomes the strong one? // *Physics-Uspekhi*. Letter to Editor. 1957. V. LXII. № 3. P. 381–383.

К НЕЛОКАЛЬНОЙ ТЕОРИИ ЗАРЯДОВЫХ И СПИНОВЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ В ВОЛНАХ И ЧАСТИЦАХ

Б.В. Алексеев*

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

**Автор для переписки, e-mail: boris.vlad.alexeev@gmail.com*

В рамках нелокальной квантовой гидродинамики построена теория взаимодействия в волнах зарядовых и спиновых возбуждений. Исследована внутренняя зарядовая структура электрона на основе нелокального описания. Из расчетов следует, что внутреннее распределение заряда электрона отвечает модели шара, заряд которого сосредоточен в основном в окрестности оболочки шара. В расчетах учитывается возможное отклонение спина от направления магнитного момента.

Ключевые слова: *основы теории процессов переноса, теория солитонов, обобщенные гидродинамические уравнения, основания квантовой механики.*

МОДЕЛИ ТРАДИЦИОННОЙ ХИМИЧЕСКОЙ КИНЕТИКИ И ПОТЕНЦИАЛЬНО-ПОТОКОВЫЕ УРАВНЕНИЯ ДЛЯ ЗАКРЫТОЙ СИСТЕМЫ

В.И. Быков*, ведущий научный сотрудник, И.Е. Старостин, научный сотрудник
Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Москва, 119991 Россия

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

В работе проводится сопоставление потенциально-потокowego метода моделирования химических превращений в закрытой химически реагирующей системе с методами традиционной химической кинетики. Накладываются ограничения симметричности на матрицу восприимчивостей, связанные с принципом независимости элементарных стадий.

Ключевые слова: математическое моделирование, химическая кинетика и термодинамика, потенциально-потоковой метод.

Введение

Химическая кинетика изучает механизмы химических превращений (уравнения химических реакций, протекающих в системе, стадии многостадийных реакций, в т.ч. и сопряженных, протекающих в рассматриваемой химически реагирующей системе). Также задачами химической кинетики являются определение скоростей этих отдельных стадий – для этого используются законы химической кинетики (закон действующих масс, кинетика Марселино-де-Донде, и т.д.) [1–5]. Следует также отметить, что протекание одной стадии не может вызвать сродство другой стадии – в этом заключается принцип независимости стадий [1–4]. Однако на практике в подавляющем большинстве случаев невозможно выявить все стадии химических превращений, и тем более, измерить константы скоростей отдельных стадий [5].

Вышеописанную проблему помогает решить потенциально-потоковой метод моделирования неравновесных процессов, разработанный в публикациях [6, 7]. Он дает возможность построения математической модели химически реагирующей системы, не вдаваясь в детальный механизм химических превращений [8, 9]. В соответствии с этим методом химически-реагирующая система декомпозируется на простые подсистемы. Простые подсистемы химически-реагирующей системы представляют собой совокупность некоторых химических стадий, протекающих в рассматриваемой системе [9]. В этих простых подсистемах протекает либо одна реакция (одно- или многостадийная), либо сопряженные между собой реакции, либо реакции в рассматриваемой простой подсистеме неизвестны [9]. Зная матрицы коэффициентов образностей независимых реагентов и коэффициенты реактируемости в простых подсистемах, нетрудно в соответствии с [9] построить математическую модель динамики химических превращений в рассматриваемой химически-реагирующей системе. Такой подход позволяет не

выявлять детальные стадии химических превращений, а декомпонировать систему на простые подсистемы, скорости химических превращений в которых определяются из экспериментальных данных [9]. Это определяет перспективность предлагаемого подхода.

Целью настоящей работы является установление связи потенциально-потокowych уравнений химических превращений [9] с традиционной химической кинетикой.

Простые подсистемы с сопряженными химическими реакциями

Рассмотрим сначала простые подсистемы, в которых известны протекающие в них химические реакции (одно- или многостадийные). Пусть в рассматриваемой простой подсистеме протекают химические реакции (не обязательно одностадийные), описываемые стехиометрическими уравнениями:

$$\sum_{i=1}^N v_{i,j}^{o(s)} B_i \rightarrow \sum_{i=1}^N v_{i,j}^{(s)} B_i, \quad j = 1, k, s = 1, n_p, \quad (1)$$

где B_i , $i = 1, N$ – реагенты, участвующие в химических превращениях; $v_{i,j}^{o(s)}$, $j = 1, k, s = 1, n_p, i = 1, N$ – стехиометрические коэффициенты исходных реагентов j -й реакции в s -й простой подсистеме; $v_{i,j}^{(s)}$, $j = 1, k, s = 1, n_p, i = 1, N$ – стехиометрические коэффициенты продуктов j -й реакции в s -й простой подсистеме; причем $v_{i,j}^{(s)} v_{i,j}^{o(s)} = 0$, $j = 1, k, s = 1, n_p, i = 1, N$.

Пусть число элементарных стадий химических реакций, протекающих в рассматриваемой s -й подсистеме, равно K_S . Пусть эти элементарные стадии описываются стехиометрическими уравнениями:

$$\sum_{i=1}^N \bar{v}_{i,p}^{o(s)} B_i + \sum_{i=1}^{N^*} \bar{v}_{i,p}^{o*(s)} R_i^* \rightarrow \sum_{i=1}^N \bar{v}_{i,p}^{(s)} B_i + \sum_{i=1}^{N^*} \bar{v}_{i,p}^{*(s)} R_i^*, \quad p = 1, K_S, s = 1, n_p, \quad (2)$$

где R_i^* , $i = 1, N^*$ – нестабильные частицы, образующиеся в результате элементарных стадий (для них выполняется условие квазистационарности [2, 3]), N^* – число нестабильных частиц в системе; $\bar{v}_{i,p}^{\circ(S)}$, $i = 1, N$, $p = 1, K_S$, $s = 1, n$ – стехиометрические коэффициенты исходных стабильных реагентов элементарной стадии; $\bar{v}_{i,p}^{(S)}$, $i = 1, N$, $p = 1, K_S$, $s = 1, n_p$ – стехиометрические коэффициенты стабильных продуктов реакции элементарной стадии;

$\bar{v}_{i,p}^{\circ*(S)}$, $i = 1, N^*$, $p = 1, K_S$, $s = 1, n_p$ – стехиометрические коэффициенты исходных нестабильных реагентов элементарной стадии;

$\bar{v}_{i,p}^{*(S)}$, $i = 1, N^*$, $p = 1, K_S$, $s = 1, n_p$ – стехиометрические коэффициенты нестабильных продуктов реакции элементарной стадии; причем

$$\bar{v}_{i,p}^{*(S)} \bar{v}_{i,p}^{\circ*(S)} = 0, \quad p = 1, K_S, \quad s = 1, n_p, \quad i = 1, N^*.$$

Химические реакции (1), протекающие в рассматриваемой простой подсистеме, являются линейной комбинацией элементарных стадий (2). Введя коэффициенты разложения

$q_{j,p}^{(S)}$, $j = 1, m_S$, $p = 1, K_S$, $s = 1, n_p$, получим:

$$\begin{aligned} v_{i,j}^{(S)} - v_{i,j}^{\circ(S)} &= \sum_{p=1}^{K_S} q_{j,p}^{(S)} (\bar{v}_{i,p}^{(S)} - \bar{v}_{i,p}^{\circ(S)}), \quad i = \\ &= 1, N, \quad \sum_{p=1}^{K_S} q_{j,p}^{(S)} (\bar{v}_{i,p}^{*(S)} - \bar{v}_{i,p}^{\circ*(S)}) = 0, \quad i = 1, N^*, \end{aligned} \quad (3)$$

$$j = 1, m_S, \quad s = 1, n_p.$$

Рассмотрим скорости химических превращений. Согласно стехиометрии уравнений стадий (2) скорости химических превращений

стабильных реагентов $\left(\frac{dx_i}{dt}\right)^{(S)}$, $i = 1, N$, $s = 1, n_p$

$$\left(\frac{dx_i}{dt}\right)^{(S)} = \sum_{p=1}^{K_S} (\bar{v}_{i,p}^{(S)} - \bar{v}_{i,p}^{\circ(S)}) \frac{d\bar{\xi}_p^{(S)}}{dt}, \quad (4)$$

$$i = 1, N, \quad s = 1, n_p.$$

где $\bar{\xi}_p^{(S)}$, $p = 1, K_S$, $s = 1, n$ – мера стадии (2); согласно условию квазистационарности [1–5] и стехиометрии уравнений стадий (2) получим:

$$\sum_{p=1}^{K_S} (\bar{v}_{i,p}^{*(S)} - \bar{v}_{i,p}^{\circ*(S)}) \frac{d\bar{\xi}_p^{(S)}}{dt} = 0, \quad i = 1, N^*, \quad (5)$$

$$s = 1, n_p.$$

Согласно стехиометрии (1) скорости химических превращений стабильных реагентов:

$$\left(\frac{dx_i}{dt}\right)^{(S)} = \sum_{j=1}^{m_S} (v_{i,j}^{(S)} - v_{i,j}^{\circ(S)}) \frac{d\xi_j^{(S)}}{dt}, \quad (6)$$

$$i = 1, N, \quad s = 1, n_p.$$

Стадии (2) рассматриваемой химически реагирующей подсистемы могут быть как линейно-независимыми, так и линейно-зависимыми (т.е. сопряженные реакции осуществляются несколькими путями, также могут существовать стадии, линейная комбинация которых дает только некоторые из реакций (1), протекающих в рассматриваемой простой подсистеме). В последнем случае можно выбрать совокупности линейно-независимых стадий. Некоторые совокупности линейно-независимых стадий могут быть обусловлены наличием катализаторов [1–5]. Обязательное условие для этих линейно-независимых групп в (2) – линейная комбинация стадий, входящих в любую из таких групп, дает реакции (1) (или часть этих реакций). Для этих групп стадий выполняется соотношение (3). С учетом квазистационарности нестабильных реагентов стадии, содержащие общие нестабильные реагенты, (одни из путей реакций) обязательно линейно-независимые [1–5].

Пусть число вышеописанных совокупностей линейно-независимых стадий равно $n_{\bar{S}}$, а число стадий в каждой совокупности – $K_{\bar{S}}^{\bar{S}}$, $\bar{s} = 1, n_{\bar{S}}$, $s = 1, n$. В этом случае, обозначив стехиометрические коэффициенты (2) каждой совокупности стадий как $\bar{v}_{i,p}^{\circ(S,\bar{S})}$, $\bar{v}_{i,p}^{(S,\bar{S})}$, $i = 1, N$, $p = 1, K_{\bar{S}}^{\bar{S}}$, $\bar{s} = 1, n_{\bar{S}}$, $s = 1, n_p$, для которых выполняются условия, аналогичные (3),

$$\begin{aligned} \tilde{v}_{i,j}^{(S)} - \tilde{v}_{i,j}^{\circ(S)} &= \sum_{p=1}^{K_{\bar{S}}^{\bar{S}}} q_{j,p}^{(\bar{S})} (\bar{v}_{i,p}^{(S,\bar{S})} - \bar{v}_{i,p}^{\circ(S,\bar{S})}), \\ i = 1, N, \quad j = 1, m_{\bar{S}}^{\bar{S}}, \quad \bar{s} = 1, n_{\bar{S}}, \quad s = 1, n_p. \end{aligned} \quad (7)$$

$$\sum_{p=1}^{K_{\bar{S}}^{\bar{S}}} q_{j,p}^{(\bar{S})} (\bar{v}_{i,p}^{*(S,\bar{S})} - \bar{v}_{i,p}^{\circ*(S,\bar{S})}) = 0, \quad i = 1, N^*,$$

$$j = 1, m_{\bar{S}}^{\bar{S}}, \quad \bar{s} = 1, n_{\bar{S}}, \quad s = 1, n_p, \quad m_{\bar{S}}^{\bar{S}} \leq m_S,$$

$$\bar{s} = 1, n_{\bar{S}}, \quad s = 1, n_p,$$

где $\tilde{v}_{i,j}^{(S)}$, $\tilde{v}_{i,j}^{\circ(S)}$, $i = 1, N$, $j = 1, m_{\bar{S}}^{\bar{S}}$, $\bar{s} = 1, n_{\bar{S}}$, $s = 1, n_p$ – стехиометрические коэффициенты

реакций (1), протекающих в рассматриваемой простой подсистеме, стадии которых входят в рассматриваемую \bar{s} -ю подгруппу;

$q_{j,p}^{(\bar{S})}$, $j = 1, m_S$, $p = 1, K_S$, $\bar{s} = 1, n_{\bar{S}}$, $s = 1, n_p$ – коэффициенты разложения, а $m_{\bar{S}}^{\bar{S}}$, $\bar{s} = 1, n_{\bar{S}}$, $s = 1, n_p$ – число реакций (1), протекающих в рассматриваемой простой подсистеме, стадии которых входят в рассматриваемую \bar{s} -ю подгруппу, получим скорость изменения чисел молей реагентов, обусловленных химическими превра-

щениями в каждой совокупности стадий аналогично (4):

$$\left(\frac{dx_i}{dt}\right)^{(S,\bar{S})} = \sum_{p=1}^{K_{\bar{S}}} \left(\bar{v}_{i,p}^{(S,\bar{S})} - \bar{v}_{i,p}^{\circ(S,\bar{S})}\right) \frac{d\bar{\xi}_p^{(S,\bar{S})}}{dt}, \quad (8)$$

$i = 1, N, \bar{s} = 1, n_S, s = 1, n_p,$

отсюда согласно (4):

$$\left(\frac{dx_i}{dt}\right)^{(S)} = \sum_{\bar{s}=1}^{n_S} \left(\frac{dx_i}{dt}\right)^{(S,\bar{S})}, \quad i = 1, N, s = 1, n_p. \quad (9)$$

Аналогично (5) для каждой совокупности стадий условие квазистационарности

$$\sum_{p=1}^{K_{\bar{S}}} \left(\bar{v}_{i,p}^{*(S,\bar{S})} - \bar{v}_{i,p}^{\circ*(S,\bar{S})}\right) \frac{d\bar{\xi}_p^{(S,\bar{S})}}{dt} = 0, \quad i = 1, N^*, \quad (10)$$

$\bar{s} = 1, n_S, s = 1, n_p.$

Каждая совокупность линейно-независимых стадий дает свой вклад в скорость протекания многостадийных реакций (1), протекающих в рассматриваемой простой подсистеме. Поэтому, скорость протекания каждой многостадийной реакции (1) в рассматриваемой простой подсистеме равняется сумме скоростей

$\frac{d\xi_j^{(S,\bar{S})}}{dt}, j = 1, m_S, \bar{s} = 1, n_S, s = 1, n_p$ каждой совокупности стадий:

$$\frac{d\xi_j^{(S)}}{dt} = \sum_{\bar{s}=1}^{n_S} \frac{d\xi_j^{(S,\bar{S})}}{dt}, \quad j = 1, m_S, s = 1, n_p \quad (11)$$

Некоторые из скоростей

$\frac{d\xi_j^{(S,\bar{S})}}{dt}, j = 1, m_S, \bar{s} = 1, n_S, s = 1, n_p$ равны нулю,

так как соответствующие реакции (1), протекающие в рассматриваемой подсистеме не содержат стадий из \bar{s} -й группы. Число скоростей

$\frac{d\xi_j^{(S,\bar{S})}}{dt}, j = 1, m_S, \bar{s} = 1, n_S, s = 1, n_p,$ не равных нулю,

в силу сказанного выше равно $m_{\bar{S}}^{\bar{S}}$. Обозначив

скорости $\frac{d\xi_j^{(S,\bar{S})}}{dt}, j = 1, m_S, \bar{s} = 1, n_S, s = 1, n_p,$ не равные

нулю, как $\frac{d\tilde{\xi}_j^{(S,\bar{S})}}{dt}, j = 1, m_{\bar{S}}^{\bar{S}}, \bar{s} = 1, n_S, s = 1, n_p$ и

введя матрицу $\tilde{\alpha}^{(S,\bar{S})}, \bar{s} = 1, n_S, s = 1, n_p,$ для которой:

$$\begin{pmatrix} \frac{d\xi_1^{(S,\bar{S})}}{dt} \\ \vdots \\ \frac{d\xi_{m_S}^{(S,\bar{S})}}{dt} \end{pmatrix} = \tilde{\alpha}^{(S,\bar{S})} \begin{pmatrix} \frac{d\tilde{\xi}_1^{(S,\bar{S})}}{dt} \\ \vdots \\ \frac{d\tilde{\xi}_{m_{\bar{S}}^{\bar{S}}}^{(S,\bar{S})}}{dt} \end{pmatrix}, \quad (12)$$

$\bar{s} = 1, n_S, s = 1, n_p,$

причем, строки матрицы $\tilde{\alpha}^{(S,\bar{S})}$, соответствующие тождественно равным нулю $\frac{d\xi_j^{(S,\bar{S})}}{dt}$,

являются нулевыми, а строки матрицы $\tilde{\alpha}^{(S,\bar{S})}$, соответствующие ненулевым скоростям $\frac{d\xi_j^{(S,\bar{S})}}{dt}$,

содержат элементы, индекс которых не равен j , равные нулю, и элементы, индекс которых равен j , равные единице, получим согласно (11) и (12):

$$\begin{pmatrix} \frac{d\xi_1^{(S,\bar{S})}}{dt} \\ \vdots \\ \frac{d\xi_{m_S}^{(S,\bar{S})}}{dt} \end{pmatrix} = \sum_{\bar{s}=1}^{n_S} \tilde{\alpha}^{(S,\bar{S})} \begin{pmatrix} \frac{d\tilde{\xi}_1^{(S,\bar{S})}}{dt} \\ \vdots \\ \frac{d\tilde{\xi}_{m_{\bar{S}}^{\bar{S}}}^{(S,\bar{S})}}{dt} \end{pmatrix}, \quad s = 1, n_p. \quad (13)$$

Связь между скоростями:

$$\left(\frac{dx_i}{dt}\right)^{(S,\bar{S})}, \quad i = 1, N, \bar{s} = 1, n_S, s = 1, n_p \quad \text{и}$$

$$\frac{d\xi_j^{(S,\bar{S})}}{dt}, \quad j = 1, m_S, \bar{s} = 1, n_S, s = 1, n_p, \quad \text{аналогичная [9],}$$

$$\left(\frac{dx_i}{dt}\right)^{(S,\bar{S})} = \sum_{j=1}^{m_{\bar{S}}^{\bar{S}}} \left(\tilde{v}_{i,j}^{(S)} - \tilde{v}_{i,j}^{\circ(S)}\right) \frac{d\tilde{\xi}_j^{(S,\bar{S})}}{dt}, \quad i = 1, N, \bar{s} = 1, n_S, s = 1, n_p. \quad (14)$$

Согласно (8) и (14)

$$\sum_{j=1}^{m_{\bar{S}}^{\bar{S}}} \left(\tilde{v}_{i,j}^{(S)} - \tilde{v}_{i,j}^{\circ(S)}\right) \frac{d\tilde{\xi}_j^{(S,\bar{S})}}{dt} = \sum_{p=1}^{K_{\bar{S}}} \left(\bar{v}_{i,p}^{(S,\bar{S})} - \bar{v}_{i,p}^{\circ(S,\bar{S})}\right) \frac{d\bar{\xi}_p^{(S,\bar{S})}}{dt}, \quad i = 1, N, \bar{s} = 1, n_S, s = 1, n_p,$$

отсюда, согласно (7):

$$\sum_{p=1}^{K_{\bar{S}}} \left(\bar{v}_{i,p}^{(S,\bar{S})} - \bar{v}_{i,p}^{\circ(S,\bar{S})}\right) \times \left(\frac{d\bar{\xi}_p^{(S,\bar{S})}}{dt} - \sum_{j=1}^{m_{\bar{S}}^{\bar{S}}} q_{j,p}^{(S,\bar{S})} \frac{d\tilde{\xi}_j^{(S,\bar{S})}}{dt}\right) = 0, \quad i = 1, N, \bar{s} = 1, n_S, s = 1, n_p. \quad (15)$$

Согласно (10)

$$\sum_{p=1}^{K_{\bar{S}}} \left(\bar{v}_{i,p}^{*(S,\bar{S})} - \bar{v}_{i,p}^{\circ*(S,\bar{S})}\right) \frac{d\bar{\xi}_p^{(S,\bar{S})}}{dt} = \sum_{j=1}^{m_{\bar{S}}^{\bar{S}}} 0 \frac{d\tilde{\xi}_j^{(S,\bar{S})}}{dt}, \quad i = 1, N^*, \bar{s} = 1, n_S, s = 1, n_p,$$

заменив правую часть (10), равную нулю, алгебраической суммой с нулевыми коэффициентами; отсюда, согласно (7) получим:

$$\sum_{p=1}^{K_{\bar{S}}} \left(\bar{v}_{i,p}^{*(S,\bar{S})} - \bar{v}_{i,p}^{\circ*(S,\bar{S})}\right) \left(\frac{d\bar{\xi}_p^{(S,\bar{S})}}{dt} - \sum_{j=1}^{m_{\bar{S}}^{\bar{S}}} q_{j,p}^{(S,\bar{S})} \frac{d\tilde{\xi}_j^{(S,\bar{S})}}{dt}\right) = 0, \quad i = 1, N^*, \bar{s} = 1, n_S, s = 1, n_p. \quad (16)$$

Уравнение (16) является следствием условий квазистационарности нестабильных

реагентов. Перепишем (15) и (16) в матричном виде:

$$\begin{pmatrix} \bar{v}_{1,1}^{(S,\bar{S})} - \bar{v}_{1,1}^{\circ(S,\bar{S})} & \dots & \bar{v}_{1,K_{\bar{S}}}^{(S,\bar{S})} - \bar{v}_{1,K_{\bar{S}}}^{\circ(S,\bar{S})} \\ \vdots & \vdots & \vdots \\ \bar{v}_{N,1}^{(S,\bar{S})} - \bar{v}_{N,1}^{\circ(S,\bar{S})} & \dots & \bar{v}_{N,K_{\bar{S}}}^{(S,\bar{S})} - \bar{v}_{N,K_{\bar{S}}}^{\circ(S,\bar{S})} \\ \bar{v}_{1,1}^{*(S,\bar{S})} - \bar{v}_{1,1}^{\circ*(S,\bar{S})} & \dots & \bar{v}_{1,K_{\bar{S}}}^{*(S,\bar{S})} - \bar{v}_{1,K_{\bar{S}}}^{\circ*(S,\bar{S})} \\ \vdots & \vdots & \vdots \\ \bar{v}_{N,1}^{*(S,\bar{S})} - \bar{v}_{N,1}^{\circ*(S,\bar{S})} & \dots & \bar{v}_{N,K_{\bar{S}}}^{*(S,\bar{S})} - \bar{v}_{N,K_{\bar{S}}}^{\circ*(S,\bar{S})} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \frac{d\bar{\xi}_1^{(S,\bar{S})}}{dt} - \sum_{j=1}^{m_{\bar{S}}} q_{j,1}^{(S,\bar{S})} \frac{d\bar{\xi}_j^{(S,\bar{S})}}{dt} \\ \vdots \\ \frac{d\bar{\xi}_{K_{\bar{S}}}^{(S,\bar{S})}}{dt} - \sum_{j=1}^{m_{\bar{S}}} q_{j,K_{\bar{S}}}^{(S,\bar{S})} \frac{d\bar{\xi}_j^{(S,\bar{S})}}{dt} \end{pmatrix} = 0, \quad \bar{s} = 1, n_S, s = 1, n_p \quad (17)$$

Отсюда, в силу максимального ранга матрицы $\left\| \bar{v}_{i,j}^{(S,\bar{S})} - \bar{v}_{i,j}^{\circ(S,\bar{S})} \right\|$, вытекающего из линейной независимости стадий \bar{s} -й подгруппы, получим согласно (17):

$$\frac{d\bar{\xi}_p^{(S,\bar{S})}}{dt} = \sum_{j=1}^{m_{\bar{S}}} q_{j,p}^{(S,\bar{S})} \frac{d\bar{\xi}_j^{(S,\bar{S})}}{dt}, \quad (18)$$

$$p = 1, K_{\bar{S}}, \bar{s} = 1, n_S, s = 1, n_p$$

Уравнение (18) дает связь между скоростями отдельных стадий и составляющими скоростей реакций (1).

Рассмотрим химические средства реакций (1) и их элементарных стадий (2). Получим связь между этими химическими средствами.

Химические средства реакций (1), протекающих в рассматриваемой простой подсистеме, стадии которых входят в рассматриваемую \bar{s} -ю подгруппу, согласно [1–5, 9]:

$$X_{\bar{\xi}_j}^{(S)} = \sum_{i=1}^N \left(\bar{v}_{i,j}^{\circ(S)} - \bar{v}_{i,j}^{(S)} \right) \mu_i, \quad (19)$$

$$j = 1, m_{\bar{S}}, s = 1, n_p,$$

где μ_i – химический потенциал i -го стабильного реагента; химические средства стадий реакций (2) \bar{s} -й подгруппы аналогично (19):

$$\bar{X}_{\bar{\xi}_p}^{(S,\bar{S})} = \sum_{i=1}^N \left(\bar{v}_{i,p}^{\circ(S,\bar{S})} - \bar{v}_{i,p}^{(S,\bar{S})} \right) \mu_i + \sum_{i=1}^{N^*} \left(\bar{v}_{i,p}^{\circ*(S,\bar{S})} - \bar{v}_{i,p}^{*(S,\bar{S})} \right) \mu_i^*, \quad (20)$$

$$p = 1, K_{\bar{S}}, \bar{s} = 1, n_S, s = 1, n_p,$$

где $\mu_i^*, i = 1, N^*$ – химические потенциалы нестабильных реагентов. Согласно (19):

$$\frac{d\bar{\xi}_p^{(S,\bar{S})}}{dt} = K_{\bar{\xi}_p}^{(S,\bar{S})} \left(e^{a_{\bar{\xi}_p}^{(S,\bar{S})} \frac{\sum_{i=1}^N \bar{v}_{i,p}^{\circ(S,\bar{S})} \mu_i + \sum_{i=1}^{N^*} \bar{v}_{i,p}^{\circ*(S,\bar{S})} \mu_i^*}{RT}} - e^{-a_{\bar{\xi}_p}^{(S,\bar{S})} \frac{\sum_{i=1}^N \bar{v}_{i,p}^{(S,\bar{S})} \mu_i + \sum_{i=1}^{N^*} \bar{v}_{i,p}^{*(S,\bar{S})} \mu_i^*}{RT}} \right) \begin{matrix} p = 1, K_{\bar{S}} \\ \bar{s} = 1, n_S, \\ s = 1, n_p, \end{matrix} \quad (23)$$

$$K_{\bar{\xi}_p}^{(S,\bar{S})} = K_{\bar{\xi}_p}^{(S,\bar{S})} \left(x_1 \dots x_N, x_1^* \dots x_{N^*}^* \right), a_{\bar{\xi}_p}^{(S,\bar{S})} = a_{\bar{\xi}_p}^{(S,\bar{S})} \left(x_1 \dots x_N, x_1^* \dots x_{N^*}^* \right)$$

$$X_{\bar{\xi}_j}^{(S)} = \sum_{i=1}^N \left(\bar{v}_{i,j}^{\circ(S)} - \bar{v}_{i,j}^{(S)} \right) \mu_i + \sum_{i=1}^{N^*} 0 \cdot \mu_i^*,$$

$$j = 1, m_{\bar{S}}, s = 1, n_p,$$

отсюда согласно (7) получим:

$$X_{\bar{\xi}_j}^{(S)} = \sum_{p=1}^{K_{\bar{S}}} q_{j,p}^{(S,\bar{S})} \left(\sum_{i=1}^N \left(\bar{v}_{i,p}^{\circ(S,\bar{S})} - \bar{v}_{i,p}^{(S,\bar{S})} \right) \mu_i + \sum_{i=1}^{N^*} \left(\bar{v}_{i,p}^{\circ*(S,\bar{S})} - \bar{v}_{i,p}^{*(S,\bar{S})} \right) \mu_i^* \right),$$

$$j = 1, m_{\bar{S}}, \bar{s} = 1, n_S, s = 1, n_p,$$

отсюда согласно (20) получим:

$$X_{\bar{\xi}_j}^{(S)} = \sum_{p=1}^{K_{\bar{S}}} q_{j,p}^{(S,\bar{S})} \bar{X}_{\bar{\xi}_p}^{(S,\bar{S})}, \quad j = 1, m_{\bar{S}}, \quad (21)$$

$$\bar{s} = 1, n_S, s = 1, n_p.$$

Уравнение (21) дает связь между химическими средствами реакций (1) и стадий (2).

Протекание каждой стадии в силу принципа несопряженности (независимости) элементарных стадий может быть вызвано средством только этой стадии [2, 3]. Отсюда, в соответствие с потенциально-потокковым методом [6–9]:

$$\frac{d\bar{\xi}_p^{(S,\bar{S})}}{dt} = D_{\bar{\xi}_p}^{(S,\bar{S})} \bar{X}_{\bar{\xi}_p}^{(S,\bar{S})}, \quad p = 1, K_{\bar{S}}, \quad (22)$$

$$\bar{s} = 1, n_S, s = 1, n_p,$$

где $D_{\bar{\xi}_p}^{(S,\bar{S})}, p = 1, K_{\bar{S}}, \bar{s} = 1, n_S, s = 1, n$ – коэффициенты реакируемостей стадий. Рассмотрим связь коэффициентов реакируемостей стадий с моделями химической кинетики. В общем случае в соответствие с кинетикой Марселино-де-Донде, являющейся обобщением закона действующих масс на случай неидеальной системы [2, 4], скорость элементарной стадии [2, 4]:

Согласно (22), (23), (20) получим:

$$D_{\xi_p}^{(S, \bar{S})} = K_{\xi_p}^{(S, \bar{S})} \frac{e^{\frac{a_{\xi_p}^{(S, \bar{S})} \sum_{i=1}^N \bar{v}_{i,p}^{(S, \bar{S})} \mu_i + \sum_{i=1}^{N^*} \bar{v}_{i,p}^{*(S, \bar{S})} \mu_i^*}{RT}} - e^{\frac{a_{\xi_p}^{(S, \bar{S})} \sum_{i=1}^N \bar{v}_{i,p}^{(S, \bar{S})} \mu_i + \sum_{i=1}^{N^*} \bar{v}_{i,p}^{*(S, \bar{S})} \mu_i^*}{RT}}}{\sum_{i=1}^N \bar{v}_{i,p}^{(S, \bar{S})} \mu_i + \sum_{i=1}^{N^*} \bar{v}_{i,p}^{*(S, \bar{S})} \mu_i^* - \sum_{i=1}^N \bar{v}_{i,p}^{(S, \bar{S})} \mu_i - \sum_{i=1}^{N^*} \bar{v}_{i,p}^{*(S, \bar{S})} \mu_i^*}}, \quad p = 1, K_{\bar{S}}^{\bar{S}}, \bar{s} = 1, n_S, s = 1, n_p, \quad (24)$$

$$K_{\xi_p}^{(S, \bar{S})} = K_{\xi_p}^{(S, \bar{S})} (x_1 \dots x_N, x_1^* \dots x_{N^*}^*) a_{\xi_p}^{(S, \bar{S})} = a_{\xi_p}^{(S, \bar{S})} (x_1 \dots x_N, x_1^* \dots x_{N^*}^*)$$

Из уравнения (24) видна положительность коэффициентов реактуемостей стадий:

$$D_{\xi_p}^{(S, \bar{S})}, \quad p = 1, K_{\bar{S}}^{\bar{S}}, \bar{s} = 1, n_S, s = 1, n_p.$$

Также из уравнений (23) и (24) видно, что в случае одной одностадийной химической реакции коэффициент реактуемости этой реакции сводится к (24), благодаря чему потенциально-потокковые уравнения для простой подсистемы сводятся к уравнениям традиционной хими-

ческой кинетики – закону действующих масс или уравнению кинетики Марселино-де-Донде.

Согласно (18), (21), (22) получим:

$$X_{\xi_j}^{(S)} = \sum_{l=1}^{m_{\bar{S}}^{\bar{S}}} \left(\sum_{p=1}^{K_{\bar{S}}^{\bar{S}}} \frac{1}{D_{\xi_p}^{(S, \bar{S})}} q_{j,p}^{(S, \bar{S})} q_{l,p}^{(S, \bar{S})} \right) \frac{d\tilde{\xi}_l^{(S, \bar{S})}}{dt}, \quad j = 1, m_{\bar{S}}^{\bar{S}}, \bar{s} = 1, n_S, s = 1, n_p.$$

Перепишем полученное выражение в матричном виде:

$$\begin{pmatrix} X_{\xi_1}^{(S)} \\ \vdots \\ X_{\xi_{m_{\bar{S}}^{\bar{S}}}}^{(S)} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} q_{1,1}^{(S, \bar{S})} & \dots & q_{1, K_{\bar{S}}^{\bar{S}}}^{(S, \bar{S})} \\ \vdots & \dots & \vdots \\ q_{m_{\bar{S}}^{\bar{S}}, 1}^{(S, \bar{S})} & \dots & q_{m_{\bar{S}}^{\bar{S}}, K_{\bar{S}}^{\bar{S}}}^{(S, \bar{S})} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \frac{1}{D_{\xi_1}^{(S, \bar{S})}} & \dots & 0 \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & \dots & \frac{1}{D_{\xi_{K_{\bar{S}}^{\bar{S}}}^{(S, \bar{S})}}^{(S, \bar{S})}} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} q_{1,1}^{(S, \bar{S})} & \dots & q_{m_{\bar{S}}^{\bar{S}}, 1}^{(S, \bar{S})} \\ \vdots & \vdots & \vdots \\ q_{1, K_{\bar{S}}^{\bar{S}}}^{(S, \bar{S})} & \dots & q_{m_{\bar{S}}^{\bar{S}}, K_{\bar{S}}^{\bar{S}}}^{(S, \bar{S})} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \frac{d\tilde{\xi}_1^{(S, \bar{S})}}{dt} \\ \vdots \\ \frac{d\tilde{\xi}_{m_{\bar{S}}^{\bar{S}}}^{(S, \bar{S})}}{dt} \end{pmatrix}. \quad (25)$$

Рассмотрим матрицу $\|q_{i,j}^{(S, \bar{S})}\|, \bar{s} = 1, n_S, s = 1, n_p$. Для этого переписем выражение (7) в матричном виде:

$$\begin{pmatrix} \bar{v}_{1,1}^{(S, \bar{S})} - \bar{v}_{1,1}^{o(S, \bar{S})} & \dots & \bar{v}_{1, K_{\bar{S}}^{\bar{S}}}^{(S, \bar{S})} - \bar{v}_{1, K_{\bar{S}}^{\bar{S}}}^{o(S, \bar{S})} \\ \vdots & \vdots & \vdots \\ \bar{v}_{N,1}^{(S, \bar{S})} - \bar{v}_{N,1}^{o(S, \bar{S})} & \dots & \bar{v}_{N, K_{\bar{S}}^{\bar{S}}}^{(S, \bar{S})} - \bar{v}_{N, K_{\bar{S}}^{\bar{S}}}^{o(S, \bar{S})} \\ \bar{v}_{1,1}^{*(S, \bar{S})} - \bar{v}_{1,1}^{o*(S, \bar{S})} & \dots & \bar{v}_{1, K_{\bar{S}}^{\bar{S}}}^{*(S, \bar{S})} - \bar{v}_{1, K_{\bar{S}}^{\bar{S}}}^{o*(S, \bar{S})} \\ \vdots & \vdots & \vdots \\ \bar{v}_{N,1}^{*(S, \bar{S})} - \bar{v}_{N,1}^{o*(S, \bar{S})} & \dots & \bar{v}_{N, K_{\bar{S}}^{\bar{S}}}^{*(S, \bar{S})} - \bar{v}_{N, K_{\bar{S}}^{\bar{S}}}^{o*(S, \bar{S})} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} q_{1,1}^{(S, \bar{S})} & \dots & q_{m_{\bar{S}}^{\bar{S}}, 1}^{(S, \bar{S})} \\ \vdots & \vdots & \vdots \\ q_{1, K_{\bar{S}}^{\bar{S}}}^{(S, \bar{S})} & \dots & q_{m_{\bar{S}}^{\bar{S}}, K_{\bar{S}}^{\bar{S}}}^{(S, \bar{S})} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \nu_{1,1}^{(S)} - \nu_{1,1}^{o(S)} & \dots & \nu_{1, m_{\bar{S}}^{\bar{S}}}^{(S)} - \nu_{1, m_{\bar{S}}^{\bar{S}}}^{o(S)} \\ \vdots & \vdots & \vdots \\ \nu_{N,1}^{(S)} - \nu_{N,1}^{o(S)} & \dots & \nu_{N, m_{\bar{S}}^{\bar{S}}}^{(S)} - \nu_{N, m_{\bar{S}}^{\bar{S}}}^{o(S)} \\ 0 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots \\ 0 & \dots & 0 \end{pmatrix},$$

$$\bar{s} = 1, n_S, s = 1, n_p.$$

Отсюда, из полученного выражения в силу линейной независимости столбцов матрицы в правой части следует линейная независимость столбцов транспонированной матрицы $\|q_{i,j}^{(S, \bar{S})}\|, \bar{s} = 1, n_S, s = 1, n_p$.

Отсюда, строки матрицы $\|q_{i,j}^{(S, \bar{S})}\|, \bar{s} = 1, n_S, s = 1, n_p$ линейно-независимые. Отсюда следует невырожденность матрицы:

$$\begin{pmatrix} q_{1,1}^{(S, \bar{S})} & \dots & q_{1, K_{\bar{S}}^{\bar{S}}}^{(S, \bar{S})} \\ \vdots & \dots & \vdots \\ q_{m_{\bar{S}}^{\bar{S}}, 1}^{(S, \bar{S})} & \dots & q_{m_{\bar{S}}^{\bar{S}}, K_{\bar{S}}^{\bar{S}}}^{(S, \bar{S})} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \frac{1}{D_{\xi_1}^{(S, \bar{S})}} & \dots & 0 \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & \dots & \frac{1}{D_{\xi_{K_{\bar{S}}^{\bar{S}}}^{(S, \bar{S})}}^{(S, \bar{S})}} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} q_{1,1}^{(S, \bar{S})} & \dots & q_{m_{\bar{S}}^{\bar{S}}, 1}^{(S, \bar{S})} \\ \vdots & \vdots & \vdots \\ q_{1, K_{\bar{S}}^{\bar{S}}}^{(S, \bar{S})} & \dots & q_{m_{\bar{S}}^{\bar{S}}, K_{\bar{S}}^{\bar{S}}}^{(S, \bar{S})} \end{pmatrix}, \quad \bar{s} = 1, n_S, s = 1, n_p, \quad (26)$$

а также ее симметричность и положительная определенность (в силу положительности $D_{\xi_p}^{(S, \bar{S})}, p = 1, K_{\bar{S}}^{\bar{S}}, \bar{s} = 1, n_S, s = 1, n_p$); отсюда согласно (25):

$$\begin{pmatrix} \frac{d\tilde{\xi}_1^{(S, \bar{S})}}{dt} \\ \vdots \\ \frac{d\tilde{\xi}_{m_{\bar{S}}^{\bar{S}}}^{(S, \bar{S})}}{dt} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} q_{1,1}^{(S, \bar{S})} & \dots & q_{1, K_{\bar{S}}^{\bar{S}}}^{(S, \bar{S})} \\ \vdots & \vdots & \vdots \\ q_{m_{\bar{S}}^{\bar{S}}, 1}^{(S, \bar{S})} & \dots & q_{m_{\bar{S}}^{\bar{S}}, K_{\bar{S}}^{\bar{S}}}^{(S, \bar{S})} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \frac{1}{D_{\xi_1}^{(S, \bar{S})}} & \dots & 0 \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & \dots & \frac{1}{D_{\xi_{K_{\bar{S}}^{\bar{S}}}^{(S, \bar{S})}}^{(S, \bar{S})}} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} q_{1,1}^{(S, \bar{S})} & \dots & q_{m_{\bar{S}}^{\bar{S}}, 1}^{(S, \bar{S})} \\ \vdots & \vdots & \vdots \\ q_{1, K_{\bar{S}}^{\bar{S}}}^{(S, \bar{S})} & \dots & q_{m_{\bar{S}}^{\bar{S}}, K_{\bar{S}}^{\bar{S}}}^{(S, \bar{S})} \end{pmatrix}^{-1} \begin{pmatrix} X_{\xi_1}^{(S)} \\ \vdots \\ X_{\xi_{m_{\bar{S}}^{\bar{S}}}}^{(S)} \end{pmatrix}, \quad \bar{s} = 1, n_S, s = 1, n_p$$

Обозначив:

$$\tilde{R}^{(s,\bar{s})} = \left(\begin{array}{ccc} q_{1,1}^{(s,\bar{s})} & \dots & q_{1,K_{\bar{s}}}^{(s,\bar{s})} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ q_{m_{\bar{s}},1}^{(s,\bar{s})} & \dots & q_{m_{\bar{s}},K_{\bar{s}}}^{(s,\bar{s})} \end{array} \begin{array}{ccc} \frac{1}{D_{\xi_1}^{(s,\bar{s})}} & \dots & 0 \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & \dots & \frac{1}{D_{\xi_{K_{\bar{s}}}}^{(s,\bar{s})}} \end{array} \begin{array}{ccc} q_{1,1}^{(s,\bar{s})} & \dots & q_{m_{\bar{s}},1}^{(s,\bar{s})} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ q_{1,K_{\bar{s}}}^{(s,\bar{s})} & \dots & q_{m_{\bar{s}},K_{\bar{s}}}^{(s,\bar{s})} \end{array} \right)^{-1}, \quad \begin{array}{l} \bar{s} = 1, n_s, \\ s = 1, n_p \end{array} \quad (27)$$

получим окончательно:

$$\begin{pmatrix} \frac{d\xi_1^{(s,\bar{s})}}{dt} \\ \vdots \\ \frac{d\xi_{m_{\bar{s}}}^{(s,\bar{s})}}{dt} \end{pmatrix} = \tilde{R}^{(s,\bar{s})} \begin{pmatrix} X_{\xi_1}^{(s)} \\ \vdots \\ X_{\xi_{m_{\bar{s}}}}^{(s)} \end{pmatrix}, \quad \begin{array}{l} \bar{s} = 1, n_s, \\ s = 1, n_p. \end{array} \quad (28)$$

Так как матрица (26) симметрична и положительно определена, то и согласно (27) матрица $\tilde{R}^{(s,\bar{s})}$ также симметричная и положительно определенная.

Химические средства реакций (1), протекающих в рассматриваемой простой подсистеме, согласно [1–5, 9]

$$X_{\xi_j}^{(s)} = \sum_{i=1}^N (v_{i,j}^{o(s)} - v_{i,j}^{(s)}) \mu_i, \quad j = 1, m_{\bar{s}}, \quad s = 1, n_p;$$

отсюда, используя матрицы $\tilde{\alpha}^{(s,\bar{s})}, \bar{s} = 1, n_s, s = 1, n_p$, получим согласно (19) связь между химическими средствами простой подсистемы и средств химических превращений отдельных путей химических превращений:

$$\begin{pmatrix} X_{\xi_1}^{(s)} \\ \vdots \\ X_{\xi_{m_{\bar{s}}}}^{(s)} \end{pmatrix} = \tilde{\alpha}^{(s,\bar{s})T} \begin{pmatrix} X_{\xi_1}^{(s)} \\ \vdots \\ X_{\xi_{m_s}}^{(s)} \end{pmatrix}, \quad \begin{array}{l} \bar{s} = 1, n_s, \\ s = 1, n_p \end{array}$$

Согласно полученному уравнению связи между химическими средствами простой подсистемы и средств химических превращений отдельных путей химических превращений, а также (13), (28):

$$\begin{pmatrix} \frac{d\xi_1^{(s,\bar{s})}}{dt} \\ \vdots \\ \frac{d\xi_{m_{\bar{s}}}^{(s,\bar{s})}}{dt} \end{pmatrix} = \left(\sum_{\bar{s}=1}^{n_s} \tilde{\alpha}^{(s,\bar{s})} \tilde{R}^{(s,\bar{s})} \tilde{\alpha}^{(s,\bar{s})T} \right) \begin{pmatrix} X_{\xi_1}^{(s)} \\ \vdots \\ X_{\xi_{m_s}}^{(s)} \end{pmatrix}, \quad s = 1, n_p;$$

отсюда матрица коэффициентов реактуемостей в s -й простой подсистеме:

$$R^{(s)} = \sum_{\bar{s}=1}^{n_s} \tilde{\alpha}^{(s,\bar{s})} \tilde{R}^{(s,\bar{s})} \tilde{\alpha}^{(s,\bar{s})T}, \quad s = 1, n_p. \quad (29)$$

Из (29) в силу симметричности и положительной определенности матриц $\tilde{R}^{(s,\bar{s})}$ следует в силу вышеописанных свойств матриц $\tilde{\alpha}^{(s,\bar{s})}$ симметричность и положительная определен-

ность матрицы коэффициентов реактуемостей $R^{(s)}$ простых подсистем.

Таким образом, матрица коэффициентов реактуемостей в рассматриваемой s -й простой подсистеме рассматриваемой системы обладает следующими свойствами:

а) симметричность,

б) матрица коэффициентов реактуемостей в s -й простой подсистеме равна сумме симметричных и неотрицательно определенных матриц, хотя бы одна из которых положительно определена, обусловленных различными механизмами протекания сопряженных реакций.

Простые подсистемы с неизвестными реакциями

Теперь перейдем к рассмотрению простых подсистем, в которых неизвестны протекающие в них реакции. Так как в этих системах протекают химические реакции, (о которых мы не знаем), то аналогично [9] получим:

$$A^{(s)} = \sum_{\tilde{s}=1}^{\tilde{n}_p^{(s)}} \left\| \tilde{v}^{(s,\tilde{s})} - \tilde{v}^{o(s,\tilde{s})} \right\| \left\| \tilde{R}^{(s,\tilde{s})} \right\| \left\| \tilde{v}^{(s,\tilde{s})} - \tilde{v}^{o(s,\tilde{s})} \right\|^T \quad (30)$$

, $s = n_p + 1, n$,

где $\tilde{R}^{(s,\tilde{s})}, \tilde{s} = 1, \tilde{n}_p^{(s)}$ – матрицы коэффициентов реактуемостей «простых подсистем, из которых состоит рассматриваемая простая подсистема» (мы не можем декомпонировать эту простую подсистему, так как мы не знаем протекающих в ней реакций), причем $\tilde{n}_p^{(s)}$ – число этих «простых подсистем», а $\left\| \tilde{v}^{(s,\tilde{s})} - \tilde{v}^{o(s,\tilde{s})} \right\|, \tilde{s} = 1, \tilde{n}_p^{(s)}, s = n_p + 1, n$ – стехиометрические матрицы этих «простых подсистем». Из уравнения (30) нетрудно видеть, что матрица коэффициентов образумостей независимых реагентов в s -й простой подсистеме также симметрична и положительно определена в силу доказанной выше симметричности и положительной определенности матрицы реактуемостей «простых подсистем», для которых известны протекающие в них реакции. Также из уравнений (30) видно, что матрица коэффициентов образумостей независимых реагентов в s -й простой подсистеме также представима в виде суммы матриц,

обусловленных различными механизмами химических превращений в s -й простой подсистеме.

Заключение

Итак, анализ связи матриц коэффициентов реагируемостей простых подсистем и матрица коэффициентов образуемостей независимых реагентов простых подсистем химически реагирующей системы с химической кинетикой показал, что матрицы коэффициентов реагируемостей и матрицы коэффициентов образуемостей независимых реагентов простых подсистем обладают следующими свойствами:

- а) симметричность;
- б) матрица коэффициентов реагируемостей в s -й простой подсистеме равна сумме симметричных и неотрицательно определенных матриц, хотя бы одна из которых положительно определена, обусловленных различными механизмами химических превращений.

Также свойством этих матриц простых

подсистем, как и матриц восприимчивостей, является положительная определенность этих матриц [5–8]. Симметричность этих положительно-определенных матриц следует из принципа независимости стадий кинетического механизма химических превращений. При таких ограничениях матрица соответствует общим особенностям кинетического механизма химических превращений.

Таким образом, в работе показано, что при сопоставлении потенциально-потокowego метода моделирования химических превращений в закрытой химически реагирующей системе с традиционной химической кинетикой эти два метода эквивалентны. Предлагаемый потенциально-потоковой метод предпочтителен при отсутствии детального механизма сложной химически реагирующей системы. Если полной кинетической информации нет, то предпочтительнее пользоваться предлагаемым потенциально-потокowym методом, согласованным с неравновесной термодинамикой.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Эммануэль Н.М., Кнорре Д.Г. Курс химической кинетики. М.: Высшая школа, 1984. 410 с.
2. Димитров В.И. Простая кинетика. Новосибирск: Наука, 1982. 320 с.
3. Красноперов Л.Н. Химическая кинетика. Новосибирск: Новосиб. ун-т, 1988. 92 с.
4. Быков В.И. Моделирование критических явлений в химической кинетике. Серия Синэргетика: от прошлого к будущему / Предисл. и послесл. Г.Г. Малинецкого. Изд. 2-е, испр. и доп. М.: КомКнига, 2006. 320 с.
5. Пармон В.Н. Лекции по термодинамике неравновесных процессов для химиков: учебн. пособие. Новосибирск: НГУ, 2004. 290 с.
6. Старостин И.Е. Потенциально-потокowe (квазиградиентные) имитационные математические модели неравновесных процессов // Материалы XIII Всерос. семинара «Моделирование неравновесных систем». Красноярск: Изд-во СФУ, 2010. С. 187–192.
7. Халютин С.П., Старостин И.Е. Потенциально-потоковой метод моделирования неравновесных процессов // Изв. вузов. Поволжский регион. Физ.-мат. науки. Пенза: Издательство ПГУ, 2012. Т. 2. С. 25–35.
8. Быков В.И., Старостин И.Е. Квазиградиентные модели динамики закрытых химических систем // Хим. физика. 2012. Т. 31. № 1. С. 38–42.
9. Быков В.И., Старостин И.Е. Квазиградиентные модели динамики сложных химических превращений в закрытых системах // В кн.: Сложные системы. М.: Издательство МГУ, 2012. С. 59–77.

TRADITIONAL MODELS CHEMICAL KINETICS AND POTENTIALLY STREAMING EQUATION FOR A CLOSED SYSTEM

V.I. Bykov[®], I.E. Starostin

N.M. Emanuel Institute of Biochemical Physics RAS, Moscow, 119991 Russia

[®] Corresponding author e-mail: vbykov@mail.ru

The paper analyzes the communication matrix coefficients reagiruemostey simple subsystems and the coefficient matrix formed independent subsystems simple reagents chemically reacting systems with chemical kinetics. He showed that the coefficient matrix and the matrix of coefficients reagiruemostey formed independent reagents simple subsystems have the following items supplied: symmetry; reagiruemostey coefficient matrix in the second subsystem is the sum of simple and symmetric nonnegative definite matrices, at least one of which is positive definite, due to different mechanisms of chemical reactions. Also property of these matrices simple subsystems as matrices susceptibility is positive definiteness of these matrices. The symmetry of these positive-definite matrices follows from the principle of independence stages kinetic mechanism of chemical transformations. Under such constraints matrix corresponds to the general features of the kinetic mechanism of chemical transformations. The paper shows that when comparing potentially streaming method of modeling chemical reactions in a closed system of chemically reacting with traditional chemical kinetics of these two methods are equivalent. Proposed potentially streaming method is preferred in the absence of the detailed mechanism of complex chemically reacting systems. If the total kinetic information is not available, it is preferable to use the proposed potentially streaming method agreed with the non-equilibrium thermodynamics.

Keywords: mathematical modeling, chemical kinetics and thermodynamics, potential streaming method.

ИЗУЧЕНИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТЕЙ ЖИДКОФАЗНОГО РАЗЛОЖЕНИЯ H_2O_2 НА ЗАКРЕПЛЕННЫХ НА СИБУНИТЕ ПАЛЛАДИЕВЫХ КАТАЛИЗАТОРАХ (Pd(II)/C)

А.А. Гордиенко*, аспирант, В.Р. Флид, заведующий кафедрой

кафедра Физической химии им. Я.К. Сыркина МИТХТ им. М.В. Ломоносова, Москва, 119571 Россия

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

Охарактеризованы твердофазные катализаторы, представленные закрепленным на поверхности Сибунита оксидом палладия(II), с содержанием Pd 0.09–0.92 мас. %. Текстуальные характеристики катализаторов определены из изотерм низкотемпературной (-196°C) физической адсорбции азота. Состояние палладия на поверхности Сибунита в форме Pd(II) установлено методами рентгенофазового анализа и рентгенофотоэлектронной спектроскопии, а также температурно-программированной реакцией с H_2 . Скорость реакции каталитического разложения H_2O_2 при 25–70°C измерена волюмометрическим методом. На основании экспериментальных кинетических результатов и данных по влиянию ДМСО (ингибитора радикально-цепных реакций с участием гидроксильных радикалов) на кинетику разложения H_2O_2 на поверхности катализатора 0.46% Pd(II)/C предложен молекулярный механизм реакции на поверхности исследуемых катализаторов с лимитирующей стадией диссоциации пероксида. Определены значения кинетических параметров.

Ключевые слова: пероксид водорода, каталитическое разложение, закрепленные катализаторы Pd(II)/C.

Введение

В последние годы исследователи уделяют особое внимание гетерогенизации перспективных гомогенно-каталитических реакций, одной из которых является селективное жидкофазное окисление различных органических субстратов, содержащих двойные связи, в присутствии комплексных соединений палладия(II) [1–5].

Известно [6], что одним из ключевых моментов гетерогенного жидкофазного окисления органических субстратов является применение экологически безопасных гидрофобных катализаторов с закрепленным на поверхности носителя ионом металла. В настоящее время широко изучаются твердофазные катализаторы, представленные нанесенным на поверхность мезопористого углеродного материала Сибунита [7] соединением переходного металла (Ru, Fe, Co, Pd, Pt и др.), проявившие активность в жидкофазном глубоком окислении органических субстратов пероксидом водорода [8, 9]. Подобные каталитические системы также используются в разнообразных химических процессах, в том числе, при гидрировании и деоксигенации растительного сырья [10], синтезе пероксида водорода из смесей H_2/O_2 [11–14].

Полученные нами предварительные данные показали, что нанесенный на Сибунит палладиевый катализатор с содержанием Pd 0.46 мас. %, активен в реакции окислительного расщепления олефиновой связи 9-октадециновой кислоты пероксидом водорода с образованием нонановой и 1,9-нонандиовой кислот [15]. Изучение закономерностей гетерогенно-каталитического разложения пероксида водорода позволяет установить природу интермедиатов активных в окислении органических субстратов,

а также оценить долю H_2O_2 , разлагающегося до O_2 [16–19].

Данная работа посвящена выявлению закономерностей разложения H_2O_2 на поверхности твердофазных палладиевых катализаторов, представленных нанесенными на поверхность Сибунита палладиевыми наночастицами, с содержанием активного компонента не более 1 мас. %.

Экспериментальная часть

Реактивы: 30% -ный водный раствор пероксида водорода (квалификация «ос. ч.», Химмед), диметилсульфоксид (ДМСО), (квалификация «х. ч.», Химмед). Закрепленные на Сибуните (Институт проблем переработки углеводородов РАН, г. Омск) палладиевые (0.09–0.92 мас. % Pd) катализаторы готовили по известной методике [20] пропиткой носителя водными растворами $H_2[PdCl_4]$ с последующей сушкой на воздухе и отмывкой от хлорид-ионов (далее – Pd(II)/C). Исследование фазового состава образцов выполняли на дифрактометре XRD-6000 (Shimadzu), $\lambda \sim 0.1514$ нм (CuK_{α}) с использованием базы данных JCPDS PDF-2. Текстуальные характеристики образцов – удельную поверхность по БЭТ [21] и сравнительному [22, 23] методам, объем и размер мезопор (эффективный диаметр менее 100 нм) [24] – определяли с помощью метода низкотемпературной (-196°C) адсорбции азота (ASAP 2020, Micromeritics – ГСИ № 46147–10). Объем макропор (эффективный диаметр более 100 нм) рассчитывали по разности между влагоемкостью образца и величиной объема мезопор.

Рентгеновские фотоэлектронные спектры регистрировали на спектрометре XSAM-800 (Kratos). В качестве источника возбуждения применяли магниевый анод с энергией харак-

теристического излучения $MgK_{\alpha} = 1253.6$ эВ. Мощность, выделяемая на аноде во время регистрации спектров, не превышала 90 Вт. Фон, обусловленный вторичными электронами и фотоэлектронами, потерявшими энергию, аппроксимировали прямой линией. Измерения проводили при давлении $\sim 5 \cdot 10^{-8}$ Па. Регистрацию спектров проводили при комнатной температуре. Калибровку спектрометра осуществляли по пикам Au $4f_{7/2}$ и Ni $2p_{3/2}$, энергии которых соответствовали 84.0 и 852.7 эВ. Учет поверхностной зарядки проводили по пику C 1s, которому приписана энергия 284.4 эВ.

Температурно-программированную реакцию (ТПР) с H_2 выполняли на анализаторе АМІ–200 (Altamira Instruments) с детектором по теплопроводности с использованием смеси 10% H_2 – Ar.

Разложение H_2O_2 на поверхности катализаторов 0.09–0.92% Pd(II)/C изучали в диапазоне температур 25–70°C в кинетической области при нейтральном рН. Критериями выбора кинетической области служило постоянство удельной каталитической активности ($УКА_0$) – начальная скорость превращения пероксида водорода, отнесенная к загрузке катализатора, в $г \cdot л^{-1}$, и независимость скорости реакции от фракционного состава 140–70 мкм в условиях быстро протекающей реакции (70°C, загрузка катализатора 2.5–7.0 $г \cdot л^{-1}$ и число оборотов мешалки 1000 об·мин⁻¹). Реакцию проводили в колбе из пирекса объемом 50 см³, которую помещали в

масляную баню с термодатчиком. Выделение O_2 контролировали волюмометрическим методом.

В типичном опыте в колбу с предварительно нагретой до заданной температуры дистиллированной водой (20 мл) вносили катализатор (фракция менее 70 мкм, 0.05 г, выдержан при 180°C 6 ч на воздухе, охлажден в эксикаторе) и после перемешивания (1000 об·мин⁻¹) с помощью магнитной мешалки в течение 5 мин добавляли H_2O_2 (0.22 и 0.17 моль·л⁻¹).

Результаты и их обсуждение

Изотерма адсорбции азота при -196°C на поверхности носителя Сибунит относится к типу IV с петлей гистерезиса типа H3 по классификации ИЮПАК [25]. Такой тип изотерм характерен для капиллярной конденсации азота в щелевидных или конусообразных порах [26]. Аналогичные изотермы получены для всех Pd(II)/C катализаторов. Носитель Сибунит обладает высокоразвитой поверхностью: 343 м²·г⁻¹ по методу БЭТ (значение константы уравнения БЭТ $S_{БЭТ}$ составляет 128) и 306 м²·г⁻¹ по сравнительному методу, что свидетельствует о незначительном содержании микропор, т.е. пор с эффективным диаметром менее 2 нм. Объемы мезо- (эффективный диаметр пор 2–100 нм) и макропор (эффективный диаметр пор свыше 100 нм) составляют, соответственно, 0.48 и 0.41 см³·г⁻¹, средний эффективный диаметр nanopor – 5.6 нм. Текстуальные характеристики исследуемых образцов приведены в табл. 1.

Таблица 1. Характеристики носителя Сибунит и катализаторов Pd(II)/C на его основе

№ обр.	Образец	Текстуальные характеристики				H/Pd**
		Удельная поверхность по БЭТ, $A_{БЭТ}$, м ² ·г ⁻¹	Константа уравнения БЭТ, $S_{БЭТ}$	Удельная поверхность по сравнительному методу, $A_{СМ}$, м ² ·г ⁻¹	Средний диаметр мезопор, $D_{ме}^*$, нм	
1	Сибунит	343	128	306	5.6	–
2	0.09% Pd(II)/C	334	124	286	5.4	14
3	0.46% Pd(II)/C	342	123	328	5.8	6
4	0.92% Pd(II)/C	303	113	283	5.8	4

* $D_{ме} = 4V_{ме}/A_{БЭТ}$.

**H/Pd – соотношение количества атомов водорода (H), определенного по площади пика ТПР-спектра катализатора, и атомов Pd в катализаторе.

На рентгенограммах носителя Сибунит и 0.09–0.92% Pd(II)/C катализаторов наблюдается фаза графитоподобного углеродного материала (JCPDS № 26–1079). Нанесенный палладий находится в высокодисперсном рентгеноаморфном состоянии. Для более детального рассмотрения полученной картины нами охарактеризован катализатор с более высоким содержанием палладия – 4.6 мас. %. По данным РФА, в этом катализаторе присутствует фаза

оксида палладия (JCPDS № 43–2024). Его ТПР-кривая характеризуется наличием высокоинтенсивного низкотемпературного пика (максимум при 105°C) с атомарным отношением H/Pd = 2, что соответствует восстановлению фазы PdO (рис. 1). На ТПР-кривых катализаторов 0.09–0.92% Pd(II)/C (рис. 1) наблюдаются пики поглощения водорода в области более высоких температур (150–250°C) и с атомарным отношением H/Pd от 4 до 14 (табл. 1), что является

характерным признаком спилловера H_2 , т.е. его диссоциативной хемосорбции и последующей диффузии на поверхность связанного с металлом носителя [27, 28].

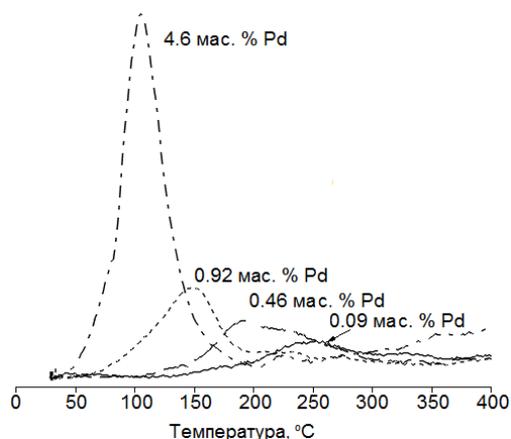


Рис. 1. ТПР-кривые 0.09–4.6% Pd(II)/C-катализаторов с H_2 .

В рентгенофотоэлектронном спектре 0.46% Pd(II)/C катализатора (рис. 2) выявлены пики Pd $3d_{5/2}$ и Pd $3d_{3/2}$ с энергиями связи 337.7 и 343.0 эВ, соответственно, характерные для степени окисления палладия +2 (превышение энергий связи на 0.7 эВ относительно массивного объекта связано с проявлением размерного эффекта наночастиц) [29]. Для обнаружения физических особенностей и надежной интерпретации фотоэлектронных спектров осуществляли подачу напряжения смещения ($U_{см}$) на держатель образцов. При $U_{см} = -7$ В в области больших энергий связи в спектре Pd 3d наблюдается появление интенсивного сигнала, который отсутствует в спектрах, зарегистрированных при $U_{см} = 0$ и 7 В. Подобное поведение наблюдается в спектрах O 1s носителя (рис. 3 а) вследствие присутствия на поверхности Сибунита кислородсодержащих функциональных групп [8]. Значительно большее изменение сигнала выявлено в спектре O 1s катализатора при $U_{см} = -7$ В (рис. 3 б), что указывает на наличие химической связи нанесенного палладия с поверхностными кислородсодержащими группами Сибунита. Такое закрепление металла на поверхности носителя происходит благодаря существованию достаточно большого количества – несколько десятков мкмоль·г⁻¹ [8] – поверхностных функциональных групп Сибунита, способных обеспечить химическое взаимодействие с более, чем 1 мас. % палладия, и сформировать стабильные наночастицы [20].

Анализ кинетических кривых «концентрация пероксида водорода (C) – время реакции (t)» и логарифмических кривых $\ln W = f(\ln C)$ на катализаторе 0.46% Pd(II)/C (рис. 4), где W – скорость превращения пероксида по времени, найденная дифференцированием полиномов, описывающих кинетические кривые, в температур-

ом интервале 25–70°C, и различном начальном содержании H_2O_2 (0.22 и 0.17 моль·л⁻¹) показал, что наблюдаемый порядок реакции (n) по пероксиду водорода является переменным в интервале $0 < n < 1$. Подобные кинетические закономерности были получены и для катализатора 0.92% Pd(II)/C. Вследствие малых величин начальной удельной скорости разложения H_2O_2 на носителе Сибунит и катализаторе 0.09% Pd(II)/C (табл. 2) кинетические зависимости этих образцов не рассматривались.

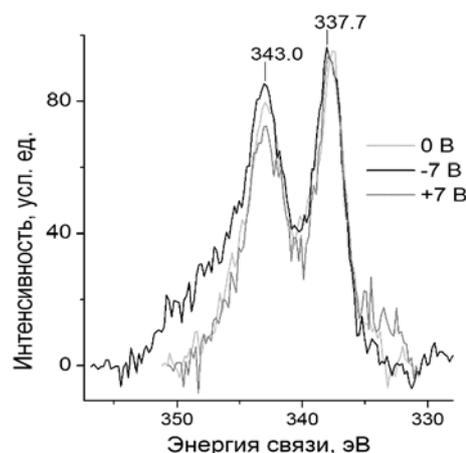


Рис. 2. Фотоэлектронные спектры Pd 3d катализатора 0.46% Pd(II)/C, измеренные при различном напряжении смещения.

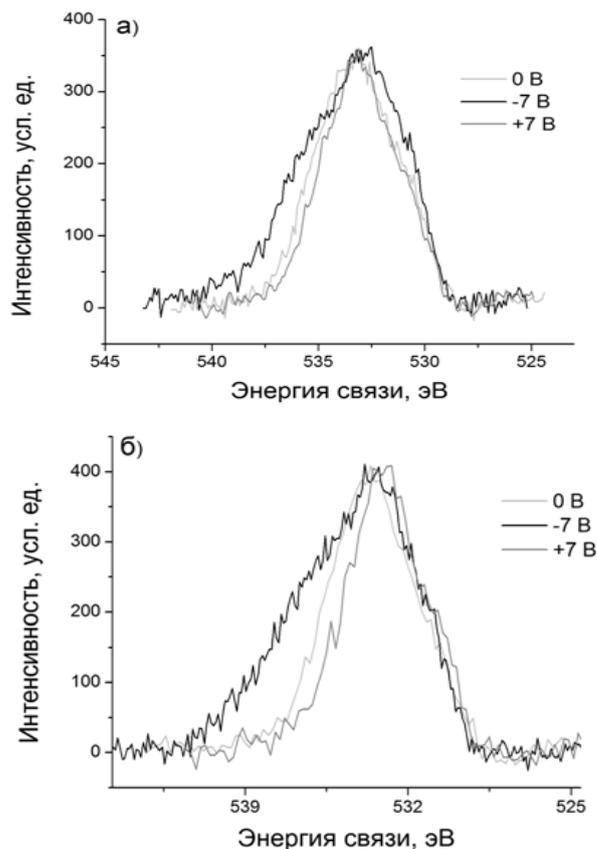


Рис. 3. Фотоэлектронные спектры O 1s носителя Сибунит (а) и катализатора 0.46% Pd(II)/C (б), измеренные при различном напряжении смещения.

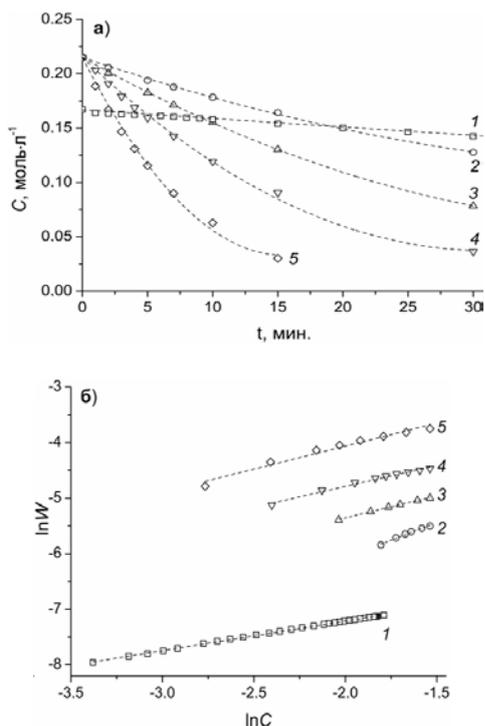


Рис. 4. Кинетические кривые (а) и логарифмические зависимости скорости реакции от концентрации пероксида (б) с начальными концентрациями пероксида 0.17 моль·л⁻¹ при 25°С, n=0.53 (1), 0.22 моль·л⁻¹ при 40°С, n=1.0 (2), 50°С, n=0.79 (3), 60°С, n=0.75 (4) и 70°С, n=0.82 (5) на образце катализатора 0.46% Pd(II)/C.

Сопоставление величин начальных скоростей W_0 катализаторов 0.09–0.92% Pd(II)/C и частоты оборотов катализатора (TOF_0) (начальная скорость реакции, отнесенная к суммарному количеству Pd(II) в (моль Pd)·л⁻¹) показывает, что с увеличением содержания активного компонента на поверхности, падает доля поверхностных центров, участвующих в каталитической реакции.

Таблица 2. Величины W_0 и TOF_0 разложения H_2O_2 при 40°С на поверхности исследуемых катализаторов

№ обр.	Наименование образца	40°С	
		$W_0 \cdot 10^3$, моль·л ⁻¹ ·мин ⁻¹	TOF_0 , мин ⁻¹
1	Сибунит	0.70	–
2	0.09% Pd(II)/C	0.91	37.3
3	0.46% Pd(II)/C	4.07	32.5
4	0.92% Pd(II)/C	5.19	20.5

Наблюдаемые закономерности в условиях квазистационарного процесса характеризуют сложность кинетического уравнения каталитического разложения H_2O_2 , что может быть связано с совместной реализацией молекулярного и свободнорадикального механизма либо с протеканием реакции только по молекулярному механизму на поверхности катализатора

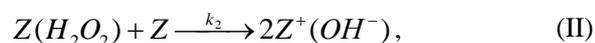
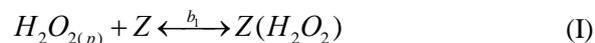
Pd(II)/C с образованием на палладиевых центрах различных кислородсодержащих интермедиатов.

Для выявления возможного участия свободных радикалов OH в реакции разложения H_2O_2 выполнены эксперименты с диметилсульфоксидом (ДМСО), являющимся ингибитором реакций с участием гидроксильных радикалов [30]. Наши опыты показали, что добавление к реакционной смеси $7.5 \cdot 10^{-3}$ и 0.11 моль·л⁻¹ ДМСО при 40 и 70°С приводит к снижению значений $УКА_0$ на катализаторе 0.46% Pd(II)/C в 1.7–4.3 раза (табл. 3), несопоставимому с масштабами влияния ингибиторов в радикально-цепных процессах. Наблюдаемое влияние ДМСО, вероятнее всего, говорит о его адсорбции на активных центрах Pd(II) и уменьшении доли свободных центров на поверхности катализатора.

Таблица 3. Влияние концентрации ДМСО на значения $УКА_0$ на катализаторе 0.46% Pd(II)/C

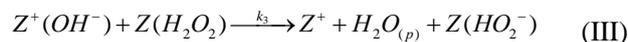
ДМСО, моль·л ⁻¹	$УКА_0 \cdot 10^3$, моль·мин ⁻¹ ·г ⁻¹	
	40°С	70°С
0	1.40	8.69
$7.5 \cdot 10^{-3}$	–	4.93
0.11	0.42	2.07

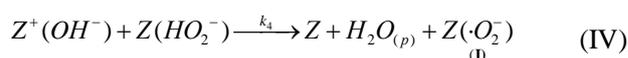
Учитывая полученные результаты и литературные данные о механизме разложения H_2O_2 в растворах комплексов Pd(II) [17, 31–34] и на нанесенных Pd [9, 34], PdO [35] катализаторах, а также на оксидах переходных металлов [35–37], можно предположить, что каталитическое разложение пероксида водорода на поверхности закрепленных катализаторов Pd(II)/C идет через адсорбцию молекулы H_2O_2 (стадия I) с последующим разрывом связи O–O при участии ближайшего поверхностного палладиевого центра (стадия II), приводящего к формированию на поверхности OH⁻-ионов, связанных с закрепленным Pd(III).



где $Z = Pd(II)$, $Z^+ = Pd(III)$.

Дальнейшие стадии (III) и (IV) описывают формирование на поверхности палладиевого комплекса (II) с супероксидным анион-радикалом, характерного для различных металлов [16, 19], в том числе комплексов палладия(II) в растворе [32, 33]. Отмечено [18], что подобные комплексы могут быть активны в окислении связей C=C, а в отсутствие окисляемого субстрата возможно выделение молекулярного кислорода по реакции (V).





В случае квазиравновесной стадии (I) и лимитирующей стадии (II) в приближении однородной поверхности получаем уравнение скорости лимитирующей стадии W (1):

$$W = \frac{k'C}{(1 + b_1C + \frac{2k_2}{k_3} + \frac{k_3}{k_4}b_1C + 2\sqrt{\frac{2k_2}{k_5}b_1C})^2} \quad (1)$$

Приняв в первом приближении допущение о малой степени заполнения поверхности катализатора кислородсодержащими палладиевыми интермедиатами, образующимися в стадиях (II), (III) и (IV), получим уравнение (2), согласующееся с наблюдаемыми кинетическими данными (рис. 4):

$$W = \frac{k'C}{(1 + b_1C)^2} \quad (2)$$

где W – наблюдаемая скорость лимитирующей стадии; C – концентрация H₂O₂; k' – наблюдаемая константа скорости лимитирующей стадии; b₁ – константа адсорбции H₂O₂.

Из линейного преобразования уравнения (2) (рис. 5) найдены значения наблюдаемых констант скорости реакции (k') разложения пероксида водорода в температурном интервале 40–70°C и рассчитаны значения констант скоростей в пересчете на содержание поверхностного закрепленного палладия k_{Pd}. Размер-

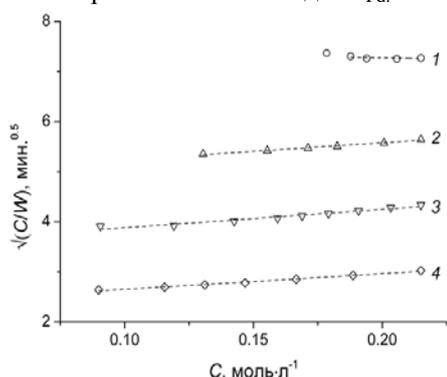


Рис. 5. Линейные зависимости изменения скорости лимитирующей стадии от количества H₂O₂ для катализатора 0.46 % Pd(II)/C при температурах 40 (1), 50 (2), 60 (3) и 70°C (4).

ность k_{Pd} л·мин⁻¹·(моль Pd)⁻¹ с учетом загрузки катализатора (г·л⁻¹) (табл. 4).

Таблица 4. Константы скорости разложения H₂O₂ на поверхности катализаторов 0.46 и 0.92% Pd(II)/C впересчете на содержание активного компонента

№ обр.	Катализатор	k _{Pd} , л·мин ⁻¹ ·(моль Pd) ⁻¹			
		40°C	50°C	60°C	70°C
1	0.46% Pd(II)/C	144	350	678	1517
2	0.92% Pd(II)/C	118	300	803	1250

Из температурной зависимости величин k_{Pd} найдены наблюдаемые энергии активации и предэкспоненциальные множители уравнения Аррениуса, соответственно: 69.0 кДж·моль⁻¹ и 4.8·10¹³ л·мин⁻¹·(моль Pd)⁻¹ для катализатора 0.46% Pd(II)/C и 69.7 кДж·моль⁻¹ и 5.3·10¹³ л·мин⁻¹·(моль Pd)⁻¹ для катализатора 0.92% Pd(II)/C. Дискриминация других возможных кинетических моделей будет предметом дальнейших исследований.

Заключение

На основании экспериментальных данных по влиянию ингибитора радикально-цепных реакций на кинетику разложения H₂O₂ на поверхности катализатора 0.46% Pd(II) сделан вывод о преимущественной реализации молекулярного механизма реакции на поверхности палладиевого катализатора. Предложен механизм с лимитирующей стадией диссоциации адсорбированной молекулы H₂O₂ и образованием на поверхности катализатора кислородсодержащих палладиевых интермедиатов, приводящих к образованию поверхностного комплекса Pd(II) с супероксидным анионрадикалом, который в отсутствие окисляемого органического субстрата образует молекулярный кислород.

Авторы выражают благодарность старшему научному сотруднику ИНЭОС РАН, к. ф.-м. н. Наумкину Александру Васильевичу за исследование палладиевых катализаторов методом РФЭС, а также д.х.н., профессору Темкину Олегу Наумовичу за участие в обсуждении результатов.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Jia C., Miiller P., Mimoun H. Palladium-catalyzed allylic acetoxylation of olefins using hydrogen peroxide as oxidant // J. Mol. Catalysis A: Chemical. 1995. V. 101. № 2. P. 127–136.
2. Reilly C.R., Lerou J.J. Oxidation with no-redox oxides: ammoximation of cyclohexanone on amorphous silicas // Catalysis Today. 1998. V. 41. № 4. P. 433–455.
3. Stahl S.S. Palladiumoxidasekatalyse: selektive Oxidation durch direkte disauerstoffgekoppelte Umsetzung // Angew. Chem. 2004. V. 116. № 26. P. 3480–3501.
4. Piera J., Backvall J.-E. Katalytische Oxidation von organischen Substraten durch molekularen Sauerstoff und Wasserstoffperoxid uber einen mehrstufigen Elektronentransfer – ein biomimetischer Ansatz // Angew. Chem. 2008. V. 120. № 19. P. 3558–3576.

5. Rajagopalan A., Lara M., Kroutil W. Oxidative alkene cleavage by chemical and enzymatic methods // *Adv. Synthesis & Catalysis*. 2013. V. 355. № 17. P. 3321–3335.
6. Centia G., Misono M. New possibilities and opportunities for basic and applied research on selective oxidation by solid catalysts: an overview // *Catalysis Today*. 1998. V. 41. P. 287–296.
7. Плаксин Г.В. Пористые углеродные материалы типа Сибунита // *Химия в интересах устойчивого развития*. 2001. № 9. С. 609–620.
8. Полянская Е.М. Исследование катализаторов на основе наноразмерных углеродных материалов в реакциях глубокого жидкофазного окисления органических субстратов кислородом и пероксидом водорода: автореф. дис. ...канд. хим. наук. Новосибирск: ИК СО РАН, 2011. 20 с.
9. Лапко В.Ф., Герасимюк И.П., Куць В.С., Тарасенко Ю.А. Активационные характеристики процесса разложения H_2O_2 на палладий-углеродных катализаторах // *Журн. физ. химии*. 2010. Т. 84. № 6. С. 1043–1049.
10. Мурзин Д.Ю., Кубицкова И., Сноре М., Мяки-Арвела П., Мюллюоя Ю. Способ промышленного получения углеводов: пат. 2397199 Рос. Федерация № 2007130918/04 заявл. 20.02.2009; опубл. 20.08.2010.
11. Choudhary V.R., Gaikwad A.G. Kinetics of hydrogen peroxide decomposition in aqueous sulfuric acid over palladium/carbon: effect of acid concentration // *Reaction Kinetics and Catalysis Lett*. 2003. V. 80. № 1. P. 27–32.
12. Blanco-Brieva G., Cano-Serrano E., Campos-Martin J.M., Fierro J.L.G. Direct synthesis of hydrogen peroxide solution with palladium-loaded sulfonic acid polystyrene resins // *Chem. Commun*. 2004. V. 10. P. 1184–1185.
13. Blanco-Brieva G., Campos-Martin J.M., De Frutos M.P., Fierro J.L.G. Some insights on the negative effect played by silylation of functionalized commercial silica in the direct synthesis of hydrogen peroxide // *Catalysis Today*. 2010. V. 158. № 1-2. P. 97–102.
14. Zhao J., Zhou J., Su J., Wang X., Gong W. Propene epoxidation with in-site H_2O_2 produced by H_2O_2 non-equilibrium plasma // *American Institute of Chemical Engineers Journal*. 2007. V. 53. № 12. P. 3204–3209.
15. Трусов Л.И., Гордиенко А.А., Прокудина Н.А. Современные аспекты каталитической переработки возобновляемой высокоэнергонасыщенной биомассы в моторные топлива и другие ценные продукты // *Современные проблемы науки и образования*. 2013. № 2. URL: <http://www.science-education.ru/108-8728> (дата обращения: 02.04.2013).
16. Моисеева Н.И., Гехман А.Е., Минин В.В., Ларин Г.М., Баштанов М.Е., Красновский А.А., Моисеев И.И. Система свободный радикал/синглетный диоксигород в условиях катализируемого разложения пероксида водорода // *Кинетика и катализ*. 2000. Т. 41. № 2. С. 191–204.
17. Потехин В.В., Соловьева С.Н., Потехин В.М. Кинетика и механизм разложения пероксида водорода в присутствии тетрааквакомплекса палладия(II) // *Изв. АН. Сер. хим.* 2005. № 5. С. 1077–1083.
18. Талзи Е.П. Ключевые интермедиаты селективного окисления // *Соросовский образовательный журнал*. 2000. Т. 6. № 7. С. 35–41.
19. Холдеева О.А. Селективное жидкофазное окисление молекулярным кислородом и пероксидом водорода в присутствии катализаторов «ион металла в неорганической матрице»: дис. ...докт. хим. наук. Новосибирск: ИК СО РАН, 2006. 352 с.
20. Семиколенов В.А. Современные подходы к приготовлению катализаторов "палладий на угле" // *Успехи химии*. 1992. Т. 61. В. 2. С. 320–331.
21. Brunauer S., Emmett P.H., Teller E. Adsorption of gases in multimolecular layers // *J. Amer. Chem. Soc.* 1938. V. 60. P. 309–319.
22. Заграфская Р.В., Карнаухов А.П., Фенелонов В.Б. Глобулярная модель пористых тел корпускулярного строения. III. Исследование случайных и частичноупорядоченных упаковок шаров // *Кинетика и катализ*. 1975. Т. 16. № 6. С. 1583–1590.
23. Жилкина А.В., Гордиенко А.А., Прокудина Н.А., Трусов Л.И., Кузьмичева Г.М., Дулина Н.А., Савинкина Е.В. Определение размеров частиц высокодисперсных материалов с помощью низкотемпературной адсорбции азота // *Журн. физ. химии*. 2013. Т. 87. № 4. С. 685–691.
24. ISO 15901-2 Pore size distribution and porosity of solid materials by mercury porosimetry and gas adsorption – Part 2: Analysis of mesopores and macropores by gas adsorption. ISO: Geneva, 2006. 30 p.
25. Sing K.S.W., Everett D.H., Haul R.A.W., Moscou L., Pierotti R.A., Rouquerol J., Siemieniowska T. Reporting physisorption data for gas/solid systems with special reference to the determination of surface area and porosity // *Pure & Appl. Chem.* 1985. V. 57. № 4. P. 603–619.
26. Грег С. (Gregg S.J.), Синг К. (Sing K.S.W.) Адсорбция, удельная поверхность, пористость (Adsorption, surface area and porosity). М.: Мир, 1984. 306 с.

27. Розанов В.В., Крылов О.В. Спилловер водорода в гетерогенном катализе // Успехи химии. 1997. Т. 66. № 2. С. 117–130.
28. Sermon P.A., Bond G.C. Hydrogen spillover // Catalysis Rev.: Sci. & Eng. 1974. V. 8. № 11. P. 211–239.
29. Zhou W., Lee J.Y. Particle size effects in Pd-catalyzed electrooxidation of formic acid // J. Phys. Chem: C. 2008. V. 112. № 10. P. 3789–3793.
30. Lee Y., Lee Ch., Yoon Y. Kinetics and mechanisms of DMSO (dimethylsulfoxide) degradation by UV/H₂O₂ process // Water Res. 2004. V. 38. № 10. P. 2579–2588.
31. Talsi E.P., Babenko V.P., Likholobov V.A., Nekipelov V.M., Chinakov V.D. A new superoxo-complex of palladium that oxidizes alkenes to epoxide // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1985. № 24. | P. 1768–1769.
32. Talsi E.P., Babenko V.P., Shubin A.A., Chinakov V.D., Nekipelov V.M., Zamaraev K.I. Formation, structure, and reactivity of palladium superoxo complexes // Inorgan. Chem. 1987. V. 26. № 23. P. 3871–3878.
33. Filatov M.J., Talsi E.P., Gritsenko O.V., Zhidomirov G.M., Zamaraev K.I. Palladium superoxido complexes. In what way (σ or π) is O₂⁻ co-ordinated? A quantum chemical approach // J. Chem. Soc. Dalton Trans. 1990. № 11. P. 3265–3269.
34. Ono Y., Matsumura T., Kitajima N., Fukurumi S.-I. Formation of superoxide ion during the decomposition of hydrogen peroxide on supported metals // J. Phys. Chem. 1977. V. 81. № 13. P. 1307–1311.
35. Kitajima N., Fukuzumi S.-I., Ono Y. Formation of superoxide ion during the decomposition of hydrogen peroxide on supported metal oxides // J. Phys. Chem. 1978. V. 82. № 13. P. 1505–1509.
36. Suh M., Bagus P.S., Pak S., Rosynek, Lunsford J.H. Reactions of hydroxyl radicals on titania, silica, alumina, and gold surfaces // J. Phys. Chem.: B. 2000. V. 104. № 12. P. 2736–2742.
37. Hiroki A., LaVerne J.A. Decomposition of hydrogen peroxide at water-ceramic oxide interfaces // J. Phys. Chem: B. 2005. V. 109. № 8. P. 3364–3370.

THE INVESTIGATION OF PATTERNS OF WET HYDROGEN PEROXIDE DECOMPOSITION OVER ANCHORED ON SIBUNIT PALLADIUM CATALYSTS (Pd(II)/C)

A.A. Gordienko[@], V.R. Flid

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

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

The article describes peculiarities of liquid-phase hydrogen peroxide decomposition over palladium oxide (II) anchored on mesoporous carbon support with Pd loadings of 0.09–0.92 wt. %. The surface state of the palladium catalysts has been characterized by a set of physical chemistry methods. According to the observed reaction rates and orders and influence of dimethyl sulfoxide as an inhibitor of radical-chain reactions with the participation of the free hydroxy (HO·) radical the molecular mechanism of liquid-phase hydrogen peroxide decomposition over anchored palladium(II) oxide and the limiting step have been suggested. The introduced mechanism involves adsorption of H₂O₂ on an anchored palladium center followed by dissociation with the participation of another Pd center.

Keywords: liquid phase hydrogen peroxide decomposition, anchored palladium oxide.

О ЛИМИТИРУЮЩИХ СТАДИЯХ ТЕПЛОМАСООБМЕНА НА ТАРЕЛКАХ РЕКТИФИКАЦИОННЫХ КОЛОНН

М.К. Захаров*, профессор

кафедра Процессов и аппаратов химической технологии им. Н.И. Гельперина

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

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

Проанализировано влияние скоростей отдельных стадий теплообмена на эффективность тарелок ректификационных колонн. Выявлены лимитирующие стадии. Предложена количественная оценка внутреннего энергосбережения в ректификационной колонне.

Ключевые слова: ректификация, лимитирующая стадия, эффективность тарелки, внутреннее энергосбережение.

Процесс разделения жидких смесей методом ректификации является одним из энергоемких, к которым относятся также выпаривание, дистилляция, высушивание влажных материалов. Энергоемкость всех перечисленных процессов связана с необходимостью испарять один или несколько компонентов смеси, затрачивая при этом теплоту парообразования.

Ректификация позволяет получать все компоненты разделяемой смеси заданной чистоты. Естественно, чем чище получаемые продукты разделения, тем больше требуется затратить энергии (обычно – теплоты в кубе ректификационной колонны) [1]. Эти затраты возрастают для смесей с малой относительной летучестью компонентов γ (для различных бинарных смесей и разных составах и условиях разделения эта величина может меняться от 1 до ∞). Заметим, что более удобной характеристикой способности смеси разделяться методами перегонки является разделяемость смеси P , связанная с относительной летучестью компонентов γ соотношением:

$$P = \frac{\gamma - 1}{\gamma + 1}. \quad (1)$$

Величина P всегда находится в интервале от 0 (при $\gamma = 1$) до 1 (при $\gamma = \infty$).

В отличие от других массообменных процессов ректификация характеризуется большим внутренним энергосбережением, заключающемся в том, что пар, движущийся по колонне снизу вверх, контактирует с жидкостью (меньшей температуры, чем пар) на каждой тарелке. При этом за счет выделяющейся при конденсации пара теплоты испаряется жидкость на тарелке. Тем самым получается пар нового состава, который контактирует с жидкостью на следующей тарелке и так далее до получения пара нужного состава. Здесь очевидно два одновременно протекающих процесса: тепло- и массообмена. Учитывая их взаимное влияние друг на друга, лучше говорить о тепло-массообмене на тарелках.

С целью выявления лимитирующих стадий этого сложного процесса рассмотрим сначала теплообмен на тарелках ректификационных колонн. Будем рассматривать тарелку колонны как некоторый теплообменный аппарат, в котором частично (или полностью) конденсируется пар, а за счет выделившейся теплоты – испаряется жидкость (частично или полностью).

Пропускная способность (Пр.Сп.) теплообменника Q/Δ^* при идеальном смешении теплоносителей и линейных зависимостях теплового потока Q от разностей температур (движущих сил) определяется по формуле [1]:

$$\frac{Q}{\Delta^*} = \frac{1}{\frac{1}{G_1 c_1} + \frac{1}{\alpha_1 F} + \frac{\delta_{cm}}{\lambda_{cm} F} + \frac{1}{\alpha_2 F} + \frac{1}{G_2 c_2}}. \quad (2)$$

В знаменателе стоят величины, обратные пропускным способностям отдельных стадий:

$G_1 c_1$ – Пр.Сп. стадии подвода теплоты с теплоносителем;

$\alpha_1 F$ – Пр.Сп. стадии теплоотдачи от горячего теплоносителя;

$\frac{\lambda_{cm} F}{\delta_{cm}}$ – Пр.Сп. стадии теплопроводности

через стенку;

$\alpha_2 F$ – Пр.Сп. стадии теплоотдачи к холодному теплоносителю;

$G_2 c_2$ – Пр.Сп. стадии отвода теплоты с теплоносителем;

Q – тепловой поток от одного теплоносителя к другому, Вт;

Δ^* – разность начальных температур теплоносителей.

Из этого выражения следует, что увеличение пропускной способности любой из стадий (т.е. уменьшение отвечающей ей обратной величины) снижает влияние этой стадии на интенсивность процесса в целом. Напротив, уменьшение пропускной способности какой-либо стадии повышает ее влияние на процесс; при существенном уменьшении пропускной способности она может стать лимитирующей.

При стационарном процессе ректификации теплообмен на тарелках ректификационных

колонн при непосредственном контакте пара и жидкости включает четыре последовательные (одновременно протекающие) стадии: 1 – подвод теплоты с паром и жидкостью, 2 – конденсация пара при контакте с жидкостью, 3 – кипение жидкости за счет выделившейся теплоты при конденсации пара, 4 – отвод теплоты с вновь образовавшимся паром и жидкостью.

В рассматриваемом случае теплообмена на тарелках из-за нелинейных зависимостей Q от разностей температур (движущих сил для отдельных стадий) количественный анализ влияния отдельных стадий на теплообмен в целом невозможен. Так, например, при конденсации пара тепловой поток:

$$Q = \alpha_{\text{конд}} \cdot F \cdot \Delta t_{\text{конд}} = A / (\Delta t_{\text{конд}})^{1/4} \cdot F \cdot \Delta t_{\text{конд}} = A \cdot F \cdot (\Delta t_{\text{конд}})^{3/4} \quad (3)$$

пропорционален частному температурному напору $\Delta t_{\text{конд}}$ (разность температур пара и поверхности раздела фаз) в степени $3/4$ [1].

Выполним качественную оценку влияния отдельных стадий теплопереноса на тепло- и массообмен на тарелках ректификационных колонн на примере ректификации бинарных смесей.

При непосредственном контакте пара и жидкости (в отсутствие теплопередающей стенки, т.е. при $\delta_{\text{ст}} = 0$) третья слагаемое в знаменателе выражения (2) обращается в ноль.

Пропускные способности стадий конденсации $\alpha_1 F \equiv \alpha_{\text{конд}} F$ и кипения $\alpha_2 F \equiv \alpha_{\text{кип}} F$ велики по двум причинам:

1 – значения коэффициентов теплоотдачи $\alpha_{\text{конд}}$ и $\alpha_{\text{кип}}$ даже в случае органических жидкостей нередко превышает $1000 \text{ Вт}/(\text{м}^2\text{К})$, а для водяного пара и воды они доходят до $10000 - 20000 \text{ Вт}/(\text{м}^2\text{К})$ [1, 2];

2 – большая поверхность контакта пара и жидкости на барботажных тарелках, обеспечиваемая наличием устройств для образования мелких пузырьков пара, пленок и капель жидкости [1, 3].

Это позволяет предположить, что теплообмен (тепловой поток) между жидкостью и паром на тарелках ректификационных колонн определяется (лимитируется) потоками пара и жидкости. В этом случае говорят о «балансовой задаче» [1, 4]. Под этим термином следует понимать, что интенсивность теплопередачи от конденсирующегося пара к кипящей жидкости настолько велика, что кинетика процесса теплопереноса перестает влиять на общую скорость теплообмена. Последняя определяется лишь потоками пара и жидкости.

В качестве примеров процессов, когда они протекают в условиях балансовой задачи, можно привести следующие:

1 – сушка влажных материалов (и другие подобные процессы, например адсорбция из газовой или жидкой фаз) в аппаратах с псевдооживленным слоем. Из-за развитой поверхности массопередачи F в случае мелких частиц высота активного слоя составляет несколько миллиметров, а в случае крупных частиц – несколько сантиметров. В промышленных аппаратах такие тонкие псевдооживленные слои структурно неустойчивы: возможен случайный выброс твердого материала в каком-то месте в соседней участок и образование канала для прохода большей части газа. На других участках скорость газа падает и возникают застойные зоны. Поэтому процесс ведут со слоем высотой не менее $100-200 \text{ мм}$, чтобы случайно возникший канал для прохода газа был тут же «засыпан» твердым материалом из соседних зон. При таких высотах слоя уходящие потоки практически достигают равновесия, и поток переходящего из фазы в фазу вещества зависит лишь от потока вводимого (или выводимого) в аппарат этого вещества. Задача «решается» с помощью балансового соотношения.

2 – теплообмен (нагревание, охлаждение, выпаривание и др.) и массообмен (абсорбция, ректификация) в пленочных аппаратах [4].

В большинстве массообменных процессов (абсорбция, адсорбция, десорбция, сушка влажных материалов, экстракция) интенсивность потока переходящего вещества из одной фазы в другую зависит от коэффициента массопередачи, определяемого, в свою очередь, коэффициентами (скоростями) массоотдачи в каждой из фаз. Последние зависят от коэффициентов диффузии переходящего компонента в пограничных пленках.

В процессах перегонки (ректификация, дистилляция) эффективность разделения связана с процессами конденсации пара и испарения жидкости. Это позволяет предположить, что массообмен при ректификации полностью определяется теплообменом между встречающимися на тарелках паром и жидкостью (имеющими разные температуры) и стремлением их прийти в равновесие (тепловое и связанное с ним концентрационное).

О значительной доле «дополнительного вклада в перенос легколетучего компонента вследствие разности температур» в общий поток массы отмечено в работе [5] и других [6, 7]. В работах [8–10] экспериментально подтверждено положительное влияние теплообмена на массообмен при ректификации.

Вместе с тем предложены модели совместного тепло- и массообмена, в которых теплообмен ухудшает массообмен за счет дополнительного сопротивления теплового пограничного слоя. Согласно [11]

«...Термические эффекты в процессе ректификации при большой плотности теплового потока создают на границе раздела фаз дополнительное тепловое сопротивление массопередаче, которое при большом и малом содержании легколетучего компонента в смеси становится соизмеримым с диффузионным сопротивлением массопередаче». Вряд ли такую гипотезу можно считать правильной.

Проведенная нами [12] оценка вклада отдельных процессов при пленочном испарении жидких бинарных смесей показала, что изменение концентрации низкокипящего компонента в жидкости за счет ее частичного испарения на 2 порядка больше, чем при сопутствующем массообмене между стекающей жидкостной пленкой и встречным паровым потоком.

Нам представляется такая картина тепло-массообмена на тарелках ректификационных колонн. При контактировании насыщенного пара с менее нагретой кипящей жидкостью может быть лишь его конденсация и за счет выделившейся при этом теплоты – испарение жидкости с получением пара, обогащенного низкокипящим (легколетучим) компонентом. Из-за высоких коэффициентов теплоотдачи α и массоотдачи β и развитой поверхности контакта фаз F пропускные способности кинетических стадий тепло-массообмена настолько велики, что практически не влияют на общую эффективность тепло-массообмена. Уходящие с теоретической тарелки потоки пара и жидкости имеют равные температуры и равновесные составы, а величины межфазных тепловых и материальных потоков определяются из балансовых соотношений. Более точно: они определяются (лимитируются) наименьшим потоком (жидкости и пара). Поэтому «балансовые задачи» иногда именуется [1] «потоковыми задачами».

О балансовом характере массообмена (теплообмена) можно говорить, если уходящие из контактного устройства (аппарата) потоки фаз близки к равновесному состоянию. Другими словами, если начальная движущая сила процесса (разность температур – в теплообмене, разность концентраций – в массообмене) реализуется на 95–99%. Чем выше высота работающего слоя, тем ближе к равновесию составы уходящих из этого контактного устройства фаз.

Балансовый характер тепло-массообмена при ректификации подтверждают приведенные в [13] данные о влиянии статического уровня жидкости на эффективность колпачковых тарелок:

Статический уровень жидкости, мм	6.3	12.5	19	32
Эффективность тарелки, %	74	82	88	96

Построенная по этим данным кривая (рис.1) показывает выход на балансовый характер

тепло-массообмена в процессе ректификации при статических уровнях жидкости на тарелках более 30 мм. Заметим, что высота переливной планки при конструировании тарелок, как правило, превышает эту величину, а высота слоя вспененной жидкости примерно в 2 раза выше статического уровня.

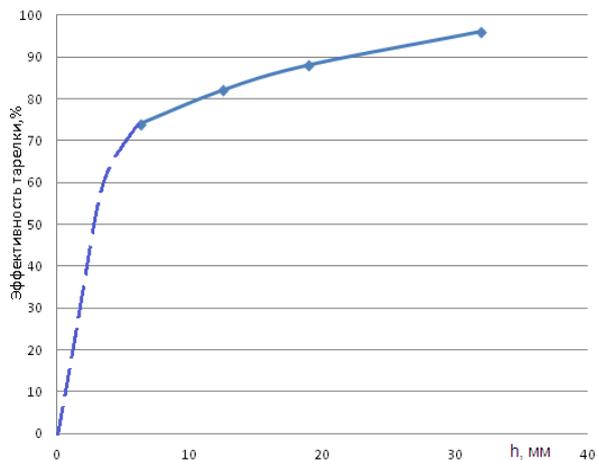


Рис. 1. Зависимость эффективности тарелки от статического уровня жидкости.

Недостижение 100%-ой эффективности может быть объяснено межтарельчатый брызгоуносом жидкости. Это подтверждается результатами опытов [13] в колонне диаметром 0.4 м на системе этанол–вода при различных расстояниях между тарелками $H_{м.т}$ и, соответственно, различных скоростях пара в колонне, оцениваемых величиной $w \cdot \rho^{0.5}$ [$\text{кг}^{0.5} \cdot \text{м}^{-0.5} \cdot \text{с}^{-1}$]:

Расстояние между тарелками $H_{м.т}$, м	0.135	0.20	0.27	0.415
Максимальная скорость пара, $w \cdot \rho^{0.5}$	0.48	0.72	0.96	11.34
Максимальная эффективность, %	92	95	87	97

Видно, что с увеличением межтарельчатого расстояния эффективность тарелки возрастает. Высота $H_{м.т}=0.270$ м, видимо, недостаточна для сепарации капель при $w \cdot \rho^{0.5}=0.96 \text{ кг}^{0.5} \cdot \text{м}^{-0.5} \cdot \text{с}^{-1}$, и поэтому зафиксировано понижение эффективности до 87%.

Аналогичные зависимости эффективности колпачковых тарелок от статического столба жидкости на них экспериментально установлены в [14]. При высотах жидкости 30–40 мм эффективность тарелок достигает 90 %.

Известно [1], что коэффициент полезного действия (КПД) тарелок барботажного типа при абсорбции крайне низок (иногда – всего 5–10%). Это обусловлено малым коэффициентом диффузии переходящего компонента в жидкой фазе (на 2–3 порядка меньше, нежели в газовой фазе) и, следовательно, малым коэффициентом массопередачи.

При ректификации КПД реальных промышленных тарелок достигает 80–90 %. В отличие

от абсорбции считают, что при ректификации основное сопротивление массопереносу сосредоточено в паровой фазе [15]. По приведенным в [15] опытным данным при ректификации бинарной смеси этиловый спирт – вода в аппарате с колпачковыми и ситчатыми тарелками коэффициент массоотдачи в паровой фазе

$\beta_{y\#}$ $\frac{\text{кмоль}}{\text{м}^2 \cdot \text{час} \cdot \text{кмоль} / \text{кмоль}}$ находится из выражения:

$$\frac{22.4 \cdot \beta_{\gamma} \cdot h}{D_v} = 0.79 \cdot Re_y + 11000, \quad (4)$$

где D_y – коэффициент диффузии, $\text{м}^2/\text{ч}$; $Re_y = w_y \cdot h \cdot \rho_y / \mu_y$ – критерий Рейнольдса в паровой фазе; w_y – скорость пара в свободном сечении аппарата, $\text{м}/\text{с}$; $h=1$ – линейный размер, м ; ρ_y – плотность пара, $\text{кг}/\text{м}^3$; μ_y – вязкость пара, $\text{Па} \cdot \text{с}$.

Анализ уравнения (4) показывает, что коэффициент массоотдачи β_y зависит от критерия Re_y в первой степени, что прямо свидетельствует (в соответствии с материальными балансами) о протекании массообмена при ректификации в условиях балансовой задачи [16–18].

Проведенное в [15] исследование массопередачи на провалных тарелках с долей свободного сечения 25% в колоннах диаметром 120 и 400 мм при ректификации бинарных смесей: ацетон–бензол, ацетон–метанол, гексан–бензол, метанол–бензол, метанол–изобутанол, метанол–вода, этанол–вода позволило получить уравнение для паровой фазы:

$$Sh_y = A \cdot Re_y^{0.9} \cdot Sc_y^{0.25}. \quad (5)$$

Показатель степени при Re , равный 0.9, также с большой вероятностью свидетельствует о том, что массообмен протекает в условиях балансовой задачи [16].

Проведенный нами [19] в условиях балансовой задачи теоретический анализ теплообмена на барботажных тарелках ректификационных колонн позволил установить следующее:

1 – тепловой поток от пара к жидкости (и соответствующее разделение) на тарелках укрепляющей части колонны зависит от потока флегмы – именно этот поток флегмы лимитирует конденсацию пара и его многократную (на

каждой тарелке) работу; внутреннее энергосбережение (другими словами: коэффициент использования пара) в этой части колонны – это доля L/D , равная $R/(R+1)$, где R – флегмовое число.

2 – в отгонной колонне поток жидкости (флегма плюс исходная смесь) всегда больше парового потока D ; тепловой поток от пара к жидкости на тарелках лимитируется потоком пара D , и на каждой тарелке пар полностью может быть сконденсирован, так что внутреннее энергосбережение в этой части колонны равно 1.

Внутреннее энергосбережение \mathcal{E}_n по всей колонне в случае подачи исходной смеси при температуре кипения можно оценить по формуле

$$\mathcal{E}_n = \frac{R}{R+1} \frac{n_y + n_o}{n_y + n_o}, \quad (6)$$

где n_y и n_o – число тарелок в укрепляющей и отгонной частях колонны, соответственно.

В заключение подчеркнем, что массообмен на тарелках ректификационных колонн в значительной степени определяется теплообменом. Зафиксированное на основании опытных данных ухудшение эффективности массообмена в области малых и высоких концентраций низкокипящего (легколетучего) компонента [6, 8–12] с позиций предложенной нами гипотезы теплообмена на тарелках объясняется достаточно просто. Дело в том, что для большинства бинарных смесей в указанных областях концентраций изменение составов фаз на тарелках (теоретических и реальных) значительно меньше, чем в области средних концентраций. Следовательно, и разность температур контактирующих потоков пара и жидкости становится меньше. Недостижение теплового равновесия в 1°C при разности температур 4°C составляет 25%, в то время как 1°C при разности температур 10°C составляет всего 10%. Большая относительная незавершенность теплового процесса приводит к большей незавершенности массообменного, а следовательно, к ухудшению эффективности массообмена на тарелках.

ОБОЗНАЧЕНИЯ:

A – комплекс теплофизических характеристик конденсата; c – теплоемкость, $\text{Дж}/(\text{кг} \cdot \text{град})$; F – поверхность контакта фаз, м^2 ; $H_{\text{м.т}}$ – расстояние между тарелками, м ; h – линейный размер, м ; n – число тарелок; P – разделяемость смеси; Q – тепловой поток, Вт ; Sc – критерий Шмидта; Sh – критерий Шервуда; t – температура; w – скорость, $\text{м}/\text{с}$; α – коэффициент теплоотдачи, $\text{Вт}/(\text{м}^2 \cdot \text{К})$; β – коэффициент массоотдачи, $\text{кмоль}/(\text{м}^2 \cdot \text{ч})$; γ – коэффициент относительной летучести компонентов; Δ – разность температур, движущая сила процесса теплопереноса, град ; ρ – плотность, $\text{кг}/\text{м}^3$; кип – кипение; конд. – конденсация; о – отгонная; у – укрепляющая.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Айнштейн В.Г., Захаров М.К., Носов Г.А., Захаренко В.В., Зиновкина Т.В., Таран А.Л., Костанян 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.
2. Михеев М.А., Михеев И.М. Основы теплопередачи. М.: Энергия, 1973. 320 с.
3. Скобло А.И., Молоканов Ю.К., Владимиров А.И., Щелкунов В.А. Процессы и аппараты нефте-газопереработки и нефтехимии. М.: Недра, 2000. 677 с.
4. Захаров М.К. Гидродинамика, тепло- и массоперенос в пленочных аппаратах. М.: Изд-во МИТХТ, 2014. 92 с.
5. Лотхов В.А., Малюсов В.А., Баклачян Р.А. Математическое описание процесса одновременного тепло- и массообмена в ректификационной пленочной колонне // Теор. основы хим. технологии. 1982. Т. 16. № 1. С. 114–116.
6. Руkenштейн Э., Смигельский О. К вопросу эффекта Савиновского-Смита при ректификации смесей // Журн. прикладной химии. 1964. Т. 37. № 7. С. 1530–1537.
7. Kirschbaum E. Destilier and Rektifiziertchnik. – Berlin: Springer Verlag, 1940. 235 s.
8. Малюсов В.А., Лотхов В.А., Бычков Е.В., Жаворонков Н.М. Тепло- и массообмен в процессе ректификации // Теор. основы хим. технологии. 1975. Т. 9. № 1. С. 3–10.
9. Зельвенский Я.Д., Малинов С.А., Шалыгин В.А. Определение вклада диффузионного и термического потоков при ректификации в трубах с орошаемыми стенками // Теор. основы хим. технологии. 1976. Т. 10. № 2. С. 184–189.
10. Малинов С.А., Зельвенский Я.Д., Шалыгин В.А. О влиянии нагрузки на величину термических эффектов при адиабатической ректификации в трубке с орошаемой стенкой // Теор. основы хим. технологии. 1979. Т. 13. № 1. С. 98–99.
11. Александров И.А., Гройсман С.А. Тепло- и массообмен в барботажном слое // Теор. основы хим. технологии. 1975. Т. 9. № 1. С. 11–19.
12. Захаров М.К. Процессы переноса в аппаратах пленочного типа : дис. ... докт. техн. наук. – М.: МИТХТ, 1994. 448 с.
13. Перри Дж. Справочник инженера-химика : в 2-х т. Т. 2. Л.: Химия, 1969. 504 с.
14. Боярчук П.Г., Гольберг Ю.Е., Серафимов Л.А. Влияние глубины барботажного слоя на эффективность колпачковой ректификационной тарелки // Химия и технология топлив и масел. 1968. № 5. С. 41–44.
15. Касаткин А.Г., Плановский А.Н., Чехов О.С. Расчет тарельчатых ректификационных и абсорбционных аппаратов. М.: Стандартиз, 1961. 82 с.
16. Захаров М.К., Айнштейн В.Г. О лимитирующих стадиях в процессах массопереноса при течении тонких пленок // Теор. основы хим. технологии. 1996. Т. 30. № 6. С. 624–633.
17. Гельперин Н.И., Айнштейн В.Г. О распространенной методике обобщения экспериментальных данных по тепло- и массообмену // Хим. промышленность. 1966. № 1. С. 44–50.
18. Гельперин Н.И., Айнштейн В.Г. К вопросу о распространенной методике обобщения экспериментальных данных по тепло- и массообмену // Хим. промышленность. 1966. № 3. С. 49–53.
19. Захаров М.К., Козлова А.С. Энергосбережение при ректификации идеальных бинарных смесей // Вестник МИТХТ. 2007. Т. 2. № 6. С. 56–62.

RATE-LIMITING STEPS OF HEAT AND MASS TRANSFER ON THE PLATES OF A FRACTIONATING COLUMN

M.K. Zakharov[®]

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

[®]Corresponding author e-mail: mkzakharov@gmail.com

Influence of heat-mass transfer velocities of separate steps on efficiency of plates of distillation columns is analysed. Rate-controlling steps are brought out. The quantitative assessment of internal energy saving in distillation column is suggested.

Keywords: *distillation, rate-controlling steps, efficiency of distillation plates, internal energy saving.*

КАТАЛИТИЧЕСКАЯ ОЧИСТКА МАЗУТА ОТ СЕРОВОДОРОДА И МЕРКАПТАНОВ

И.В. Плетнева^{1,*}, младший научный сотрудник, Ю.А. Гаврилов¹, старший научный сотрудник, Е.Н. Силкина¹, инженер-исследователь,

И.В. Исиченко², инженер-технолог

¹Институт химической физики им. Н.Н. Семенова РАН, Москва, 119991 Россия

²ООО «НПП «НефтеСинтез»», Москва, 119119 Россия

*Автор для переписки, e-mail: inna.pletneva1@yandex.ru

Показана возможность очистки мазута от токсичных легколетучих сернистых примесей в результате их каталитического окисления кислородом воздуха в присутствии металлокомплексов переходных металлов.

Ключевые слова: мазут, сероводород, меркаптаны, катализатор, сернистые примеси.

Известно, что сероводород, метил- (CH_3SH) и этилмеркаптаны ($\text{C}_2\text{H}_5\text{SH}$) являются высокотоксичными соединениями (предельно допустимая концентрация (ПДК) сероводорода в воздухе рабочей зоны 10 мг/м^3 , метилмеркаптана 0.8 мг/м^3 , этилмеркаптана 1 мг/м^3 [1]). Присутствие их в товарном мазуте создает значительные экологические проблемы при транспортировке, операциях загрузка–выгрузка и хранении. Так, по проведенным Baker Petrolite исследованиям 1 мг/кг сероводорода в нефти в среднем может соответствовать 50 мг/кг и более H_2S в воздухе над жидкостью герметичной транспортной емкости [2]. В случае топочного мазута содержание сероводорода может достигать $80\text{--}400 \text{ мг/кг}$ в газовой фазе над жидкостью, что связано с высокими эксплуатационными температурами ($70\text{--}100^\circ\text{C}$). При увеличении содержания сероводорода в жидкой фазе до 20.9 мг/кг , по данным компании Nalco, его содержание в газовой фазе возрастает до 3875 мг/кг [3], при летальной концентрации сероводорода 713 мг/кг . Наряду с высокой токсичностью эти примеси являются высокоактивными коррозионными агентами, что приводит к значительному уменьшению срока эксплуатации оборудования, трубопроводов, емкостей хранения.

По существующему в России ГОСТ 10585-99 [4] регламентируется отсутствие сероводорода и летучих меркаптанов в мазуте. Согласно европейским нормам, содержание сероводорода в мазуте должно быть менее 2 ppm .

Присутствие сероводорода и меркаптанов связано с их образованием в процессе первичной перегонки нефти в результате термодеструкции сераорганических соединений, интенсивно протекающей при температуре выше 200°C . Согласно приведенным в [5] статистическим данным для различных отечественных НПЗ, содержание сероводорода в прямогонном мазуте, полученном из сернистой западно-сибирской нефти, варьируется в пределах от 20 до 32 ppm . При вторичной переработке нефти, протекающей при температурах $430\text{--}500^\circ\text{C}$

(висбрекинг) и $450\text{--}530^\circ\text{C}$ (каталитический крекинг) [6], процесс деструкции сераорганических соединений протекает значительно интенсивнее, что приводит к резкому увеличению содержания сероводорода, например, в остатке висбрекинга концентрация H_2S лежит в пределах от 73 до 146 ppm [5]. Приняв во внимание, что доля высокосернистых нефтей, вовлекаемых в переработку, возрастает, можно ожидать, что количество легких сернистых примесей в продуктах переработки соответственно будет увеличиваться.

Для снижения содержания сероводорода и меркаптанов до норм ГОСТ в товарном мазуте нашли применение различные варианты процессов десорбции, в которых в качестве десорбирующих агентов используют перегретый водяной пар, бессероводородный природный или инертный газ. Наибольшее распространение в нефтеперерабатывающей промышленности получили процессы с использованием водяного пара [7], которым присущ ряд недостатков: высокие энергозатраты и образование больших количеств кислого коррозионно активного конденсата.

В последнее время все больший интерес со стороны промышленности находят методы с использованием различных реагентов-нейтрализаторов, в состав которых в качестве активных компонентов входят формальдегид, щелочи, амины и производные триазина. Реагенты на основе формальдегида, широко применяемые до настоящего времени, достаточно эффективны в удалении сероводорода, но характеризуются высокой токсичностью и канцерогенностью активного компонента [8]. Применение водно-щелочных растворов отличает сложность введения и распределения реагента в среде, обратимость реакции и склонность к образованию эмульсий, по этим причинам, несмотря на невысокую стоимость, использование данных реагентов малоперспективно.

Различные органические основания (амины, этаноламины, оксиэтилированные этаноламины

и др.) характеризуются удовлетворительной диспергируемостью в углеводородах, что значительно упрощает стадию введения реагента и проведение процесса очистки. Однако обратимый характер химического взаимодействия и низкая селективность по отношению к сероводороду нивелируют их положительные качества.

В настоящее время наиболее перспективными реагентами считают нефтерастворимые поглотители сероводорода на основе производных триазина (Kerofine 3628 концерна BASF, ProSweet S1736 компании General Electric), которые стехиометрически взаимодействуют с H_2S , переводя его в нетоксичные и нелетучие тиатриазины и дитиатриазины. Расход таких поглотителей сравнительно большой, по данным производителей он составляет от 11 до 15 ppm на 1 ppm сероводорода и определяется его исходным содержанием [9]. Проведенные лабораторные испытания указанных поглотителей показали их эффективность в очистке прямогонного мазута с исходным содержанием 28.7 и 47 ppm при рекомендованных соотношениях поглотитель/ H_2S [7, 10]. Основным недостатком поглотителей на основе триазинов является часто наблюдаемое превышение нормы водорастворимых кислот и щелочей (ВКЩ) для мазутов, что связано с образованием органических оснований.

Другим подходом для очистки нефти и темных нефтяных фракций от сероводорода и легких меркаптанов является применение металлокомплексных катализаторов окисления кислородом воздуха, что позволяет переводить сернистые примеси в нетоксичные и стабильные формы (ди- и полисульфиды) [11–16]. Ранее [17] была показана принципиальная возможность очистки нефти различных месторождений от легколетучих сернистых примесей. Так, при демеркаптанизации нефти Чинаревского месторождения полное превращение H_2S , при его начальном содержании 88 ppm и концентрации катализатора 0.061 г/л (80 ppm), наблюдали через 6 ч после начала процесса (по данным хроматографического анализа). При увеличении содержания катализатора до 120 ppm отсутствие H_2S отмечалось уже через 3 ч. Полученные результаты позволили предположить, что метод окислительной демеркаптанизации будет эффективен и при очистке мазута.

С целью выяснения эффективности и получения количественных характеристик процесса удаления токсичных сернистых примесей из мазута были проведены лабораторные эксперименты по демеркаптанизации.

Экспериментальная часть

Катализаторы получали гетерогенно-гетерофазным окислением хлорида меди(I) (соррег(I)

chloride, purified, 99+%, «Sigma-Aldrich»), предварительно очищен от следов оксихлорида) кислородом в среде 2-аминоэтанола (о.с.ч., «Лаверна») при температуре 30°C, постоянном перемешивании в кавитационной мельнице и давлении 1 атм. Соотношение $CuCl(I)/2$ -аминоэтанол 0.03–0.1 (вес.) или 0.018–0.062 (молярное). Ход реакции контролировали по изменению давления кислорода в калиброванной емкости.

Активность катализаторов в реакциях превращения H_2S и этилмеркаптана (C_2H_5SH) определялась на модельных смесях М-1–М-5. Указанные смеси с заданной концентрацией сероводорода или сероводорода/этилмеркаптана готовили введением в прямогонный мазут растворов с известным содержанием H_2S и C_2H_5SH в предварительно обескислороженном, для предотвращения автоокисления, дизельном топливе. Процесс демеркаптанизации проводили в герметичных стеклянных реакторах с рубашками термостатирования при перемешивании, температуре 90°C, соотношениях объемов газовой и жидкой фаз $V_{г}/V_{ж}$, равном 0.2 (М-1, М-2) и 0.3 (М-3–М-5).

При анализе жидкой фазы сероводород и этилмеркаптан отдували из мазута током гелия, вымораживая в ловушке при температуре жидкого азота –196°C, в качестве поглотителя использовали известный объем гептана. Содержание сероводорода и меркаптановой серы определяли потенциометрическим методом согласно ГОСТ Р 52030-2003 [18]. В качестве измерительного электрода использовали сульфид-селективный электрод ИОНИКС 111.050. Селективный анализ содержания H_2S и C_2H_5SH в жидкой и паровой фазах выполняли методом ГЖХ на хроматографе «Varian 3800», с капиллярной колонкой HP-5 («Agilent Technologies») 50 м × 0.32 мм. Газ-носитель – гелий. Детектирование осуществляли с помощью пульсирующего пламенно-фотометрического (S-мода) детектора. Управление хроматографом, сбор и обработку экспериментальных данных осуществляли с помощью программ «Galaxie 1.9». Содержание сероводорода в образцах мазута ОАО «ТАИФ-НК» определяли согласно IP 399 [19].

Результаты и их обсуждение

Из приведенных в табл. 1 данных видно, что каталитические композиции достаточно эффективны в удалении сероводорода в интервале концентраций металла от 2% мас. (К-1) до 5% мас. (К-2) Так, при содержании катализатора всего 48.0 ppm (1 ppm металла) в очищаемой среде и соотношении катализатор/сероводород (kt/H_2S), равном 1.5, необходимая степень очистки достигается через 8 ч.

Таблица 1. Влияние концентраций катализаторов К-1 и К2 на демеркаптанизацию модельных смесей ($V_{г}/V_{ж} = 0.2$)

C_{kt} , ppm	t, ч	М-1, ppm H ₂ S ($C_{H_2S}^0 = 32.0$)	М-2, ppm H ₂ S ($C_{H_2S}^0 = 56.0$)	М-3*, ppm H ₂ S ($C_{H_2S}^0 = 93.0$)
Катализатор К-1 (2% мас. Cu)				
48.0	4.0	8.0	24.0	–
	8.0	3.0	7.0	44.0
94.0	4.0	0	–	51.0
	8.0	–	0	27
142.0	4.0	0	0	36.0
	8.0	–	–	0
Катализатор К-2 (5% мас. Cu)				
42.0	4.0	5.0	12.0	–
	8.0	0	3.0	28.0
86.0	4.0	0	8.0	38.0
	8.0	–	0	15.0
136.0	4.0	0	0	14.0
	8.0	–	–	0

* $V_{г}/V_{ж} = 0.3$.

Увеличение содержания сероводорода в модельной смеси требует пропорционального повышения концентрации катализатора, необходимого для полной конверсии H₂S. Так, при концентрации катализатора К-1 48.0 ppm и содержании сероводорода 93.0 ppm конверсия H₂S составляет 50%, а отсутствие сероводорода отмечается при увеличении соотношения kt/H₂S до 1.5. Увеличение содержания металла в каталитической композиции (катализатор К-2) приводит к росту скорости демеркаптанизации и, как следствие, к уменьшению времени контакта, необходимого для достижения требуемого уровня очистки. Сравнение эффективности наиболее распространенных поглотителей сероводорода [7, 10] с данными катализаторами показывает, что соотношение kt/H₂S последних, необходимое для полного удаления сероводорода, в 4–10 раз ниже, чем рекомендуемое при очистке мазутов вышеуказанными поглотителями.

Наряду с образованием сероводорода в ходе первичной и глубокой переработки нефти возможно образование легколетучих меркаптанов, содержание которых также регламентировано ГОСТ 10585-99 [4]. Так, по данным хроматографического анализа общее содержание метил- и этилмеркаптанов в прямогонном газоконденсатном мазуте Астраханского ГПЗ

колеблется в пределах от 100 до 200 ppm, при соотношении метил/этилмеркаптанов 1/4–1/5 соответственно, а общее содержание меркаптанов достигает 1500–1700 ppm.

Широко применяемые поглотители хорошо зарекомендовали себя в основном для очистки от сероводорода, а в удалении меркаптанов, даже легких, их активность резко падает. В то же время, как было показано в [17], такие катализаторы эффективны как в очистке от сероводорода, так и от легких меркаптанов, поэтому целесообразно было оценить возможность их применения для удаления CH₃SH и C₂H₅SH из мазута.

В табл. 2 приведены результаты по демеркаптанизации модельных смесей мазута, содержащих сероводород и этилмеркаптан ($T = 90^{\circ}\text{C}$, $V_{г}/V_{ж} = 0.3$). При соотношении катализатор/(сероводородная + меркаптановая сера) (kt/S), близком к 1.25, полное удаление легких сернистых соединений наблюдалось в случаях К-1 и К-2 при времени контакта 8 ч. Снижение весового соотношения kt/S (катализатор К-1) до 0.8 не позволяет осуществить полное удаление H₂S и C₂H₅SH. При проведении испытаний в присутствии катализатора К-2 (5% вес. Cu) полная конверсия сероводорода достигается уже при 4 ч контакта, а этилмеркаптана – при 8 ч.

Таблица 2. Демеркаптанизация модельных смесей, содержащих сероводород и этилмеркаптан ($V_{г}/V_{ж} = 0.3$)

C_{kt} , ppm	t, ч	М-4		М-5	
		C_{H_2S} , ppm	$C_{C_2H_5SH}$, ppm	C_{H_2S} , ppm	$C_{C_2H_5SH}$, ppm
К-1, 97.0	0	34.0	44.0	59.0	62.0
	4.0	0	16.0	17.0	27.0
	8.0	–	0	8.0	14.0
К-2, 92.0	0	35.0	46.0	56.0	58.0
	4.0	0	7.0	0	18.0
	8.0	–	0	–	0

Экспериментальные данные показывают, что применяемые катализаторы в очистке мазута от легких сернистых примесей эффективны как в удалении сероводорода, так и низших меркаптанов при соотношениях $kt/S = 0.8-1.5$. Тогда как при использовании распространенных поглотителей, например, на основе триазина, рекомендуемое соотношение по сероводороду на порядок выше (от 10 до 15) [9, 10]. Как было сказано выше, применение ряда поглотителей приводит к возрастанию одного из важнейших показателей качества мазута – ВКЩ. При применении каталитической очистки показатели ВКЩ находились в пределах нормы ($pH < 8$).

Полученные результаты позволили определить оптимальный состав катализаторов и технологические режимы для демеркаптанации мазута на реальных объектах.

С этой целью были проведены лабораторные испытания по очистке от сероводорода мазута нефтеперерабатывающего завода ОАО «ТАИФ-НК» ($T = 80^{\circ}C$, $V_r/V_{ж} = 1$). Из приведенных в табл. 3 данных видно, что при концентрации катализатора К-2 200.0 ppm, соответствующей отношению $kt/H_2S = 3.6$, полное удаление сероводорода наблюдается уже через 2.3 ч. Однако при таких концентрациях катализатора отмечается рост содержания водорастворимых щелочей. При снижении концентрации в 4 раза ($kt/H_2S = 0.9$) был получен продукт, соответствующий ГОСТ, с содержанием H_2S 2 ppm при времени контакта 4.5 ч. Показатели ВКЩ определялись согласно ГОСТ 6307-75 [20] и находились в пределах нормы как при концентрации катализатора 50.0, так и 100.0 ppm.

Таблица 3. Результаты лабораторных испытаний по очистке мазута НПЗ ОАО «ТАИФ-НК»

C_{K-2} , ppm	t, ч	C_{H_2S} , ppm	ВКЩ
50.0	0	56.0	–
	2.5	16.0	–
	4.5	2.0	отсутствуют
100.0	0	56.0	–
	3.5	0	отсутствуют
200.0	0	56.0	–
	1.3	27.0	–
	2.3	0	$pH > 8$

Проведенный мониторинг образцов очищенного мазута в течение 1 месяца ($T = 70^{\circ}C$) и 1 года (при комнатной температуре) показал, что легкие сернистые примеси при хранении не образуются – это свидетельствует о необратимом характере протекающих реакций.

Результаты испытаний по очистке мазутов показывают, что окислительная демеркаптанация в присутствии металлокомплексных катализаторов является эффективной как для удаления сероводорода, так и легких меркаптанов. Каталитический характер процесса позволяет снизить в несколько раз требуемое отношение катализатор/(сероводородная + меркаптановая сера) в сравнении с типичными реагент-нейтрализаторами. Также положительной стороной такого метода очистки является отсутствие повышения ВКЩ при оптимальных концентрациях катализатора. Проведение процесса в промышленных условиях может быть реали-

зовано введением жидкофазного катализатора и заданного количества воздуха в поток мазута, транспортируемого в емкости хранения, в которых продолжается окисление сернистых примесей. Наибольший эффект от предлагаемой технологии может быть достигнут при использовании дополнительных диспергирующих устройств, например, диффузор-конфузорных смесителей в сочетании с форсуночным вводом воздуха.

Авторы выражают благодарность члену-корреспонденту РАН, д.х.н. А.Е. Гехману – заведующему Лабораторией металлокомплексного катализа ИОНХ РАН за предоставленную возможность проведения хроматографического анализа.

Работа выполнялась в соответствии с генеральным соглашением о сотрудничестве и принципах взаимоотношений ИХФ РАН и ООО «НПП «НефтеСинтез».

ЛИТЕРАТУРА:

1. Инструкция по безопасному ведению работ при разведке и разработке нефтяных, газовых и газоконденсатных месторождений с высоким содержанием сероводорода. М.: Госгортехнадзор России, 2000. 41 с
2. Турукалов М. Smoke над мазутом // Нефтегазовая Вертикаль. 2009. № 11. С. 56–59.
3. Garcia J. SULFA-CHECK – hydrogen sulfide abatement programs / Crude Oil Quality Group Conf. Abstracts. Houston, Texas. 29 Sep 2005. P. 22.
4. Топливо нефтяное. Мазут. Технические условия. М.: Стандартинформ, 2009. 25 с.

5. Ветрова Т. К., Морозов В. А., Дорогочинская В. А., Сысоева О. В., Тонконогов Б. П. Улучшение экологических свойств товарного мазута // Химия и технология топлив и масел. 2011. № 2. С. 51–52.
6. Смилович Е.В. Технология переработки нефти и газа. Крекинг нефтяного сырья и переработка углеводородных газов. 3-е изд. Ч. 2. М.: Химия, 1980. 328 с.
7. Ситдикова А.В., Садретдинов И.Ф., Алябьев А.С., Ковин А.С., Кладов В.С. Поглотители сероводорода серии Аддитоп – эффективное решение снижения содержания сероводорода в топливах // Нефтегазовое дело (электр. журн.). 2012. № 2. С. 479–489.
8. Гигиенические нормативы ГН 1.1.725-98. Утв. 23.12.1998. 12 с.
9. Glenn Kenreck Jr. GE Water Article // CIS Oil & Gas. 2011. № 11.
10. Ветрова Т.К., Морозов В.А., Дорогочинская В.А., Романова О.В., Тонконогов Б.П. Эффективность различных типов поглотителей сероводорода в мазуте // Химия и технология топлив и масел. 2011. № 6. С. 25–26.
11. Исиченко И.В., Плетнева И.В. Катализатор окислительной демеркаптанализации нефти и нефтяных дистиллятов и способ его получения : пат. 012807 Евраз. № 200900594; заявл. 25.05.2009; опубл. 30.12.2009, Бюл. № 6. 4 с.
12. Исиченко И.В., Плетнева И.В. Способ окислительной демеркаптанализации нефти и нефтяных дистиллятов : пат. 012808 Евраз. № 200900595; заявл. 25.05.2009; опубл. 30.12.2009, Бюл. № 6. 4 с.
13. Исиченко И.В., Плетнева И.В. Катализатор окислительной демеркаптанализации нефти и нефтяных дистиллятов и способ его получения : пат. 2408426 Рос. Федерация. № 2009119562/04; заявл. 25.05.2009; опубл. 10.01.2011, Бюл. № 1. 6 с.
14. Исиченко И.В., Плетнева И.В. Способ окислительной демеркаптанализации нефти и нефтяных дистиллятов : пат. 2408658 Рос. Федерация. № 2009119561/04; заявл. 25.05.2009; опубл. 10.01.2011, Бюл. № 1. 6 с.
15. Исиченко И.В., Гаврилов Ю.А., Плетнева И.В., Силкина Е.Н. Катализатор окисления сероводорода, низкомолекулярных и высокомолекулярных меркаптанов в углеводородных средах, в том числе в нефти, в газовом конденсате и в продуктах переработки : пат. 018297 Евраз. № 201200163; заявл. 07.02.2012; опубл. 28.06.2013, Бюл. № 6. 8 с.
16. Тарханова И.Г., Смирнов В.В., Гантман М.Г. Способ очистки нефти, газоконденсата и нефтяных фракций от меркаптанов : пат. 2358004 Рос. Федерация. № 2007144663/04; заявл. 04.12.2007; опубл. 10.06.2009, Бюл. № 16. 6 с.
17. Гаврилов Ю.А., Плетнева И.В., Силкина Е.Н. Металлокомплексные катализаторы окислительной демеркаптанализации сернистых соединений в природных углеводородах // Известия АН. Сер. хим. 2013. № 7. С. 1590–1596.
18. Нефтепродукты. Потенциометрический метод определения меркаптановой серы. М.: Госстандарт России, 2003. 13 с.
19. Определение сероводорода в мазутах. М.: ИПК Издательство Стандартов, 2004. 9 с.
20. Метод определения наличия водорастворимых кислот и щелочей. М.: ИПК Издательство Стандартов, 2001. 3 с.

CATALYTIC PURIFICATION OF FUEL OIL FROM HYDROGEN SULPHIDE AND MERCAPTANS

I.V. Pletneva^{1,®}, Yu.A. Gavrilo¹, E.N. Silkina¹, I.V. Isichenko²

¹ N.N. Semenov Institute of Chemical Physics RAS, Moscow, 119991 Russia

² LLC «SPE «NefteSintez», Moscow, 119119 Russia

® Corresponding author e-mail: inna.pletneva1@yandex.ru

Increasing environmental regulations according to the content of toxic volatile sulfur impurities in fuel oil requires improvement existing and development of new absorbers and ways of their application. The results of the study of oxidative demercaptanization of model mixtures containing hydrogen sulfide and hydrogen sulfide/ethyl mercaptan in the presence of metal complex catalysts are shown. It is established that the required degree of purification (conversion of hydrogen sulphide) is achieved at a ratio of $kt/H_2S=1.5$, which is much lower than required when using scavenger. Experiments carried out at the refinery of "TAIF-NK" to remove hydrogen sulfide from fuel oil have shown the efficiency close to that obtained in experiments on model compounds. These catalysts are also effective in conversion of light mercaptans of fuel oil. Irreversible nature of transformation of hydrogen sulfide and thiols into nontoxic forms and no negative impact on the properties of the final product of this method is established.

Keywords: fuel oil, hydrogen sulfide, mercaptans, catalyst, sulfur impurities.

МЕЖЛАБОРАТОРНЫЕ СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ИСПЫТАНИЯ НЕФТЕПРОДУКТОВ В ИСПЫТАТЕЛЬНЫХ ЛАБОРАТОРИЯХ МИНОБОРОНЫ РОССИИ

К.В. Шаталов*, начальник научно-испытательного центра
квалификационной оценки топлив и масел,

И.И. Сорокова, инженер

ФАУ «25 ГосНИИ химмотологии Минобороны России», Москва, 121467 Россия

*Автор для переписки, e-mail: shkv2006@rambler.ru

Приведен порядок проведения и алгоритм обработки результатов межлабораторных сравнительных испытаний, проводимых в лабораториях горючего Министерства обороны Российской Федерации. Представлен пример выполнения расчетов при аттестации образцов для контроля и оценки качества результатов испытаний, полученных по итогам межлабораторных сравнительных испытаний.

Ключевые слова: межлабораторные сравнительные испытания, испытательная лаборатория, результаты испытаний, оценка качества, нефтепродукты.

Лабораторный контроль качества нефтепродуктов, поставляемых в Вооруженные Силы РФ, осуществляют 20 крупных независимых испытательных лабораторий (лаборатории горючего военных округов), способных проводить анализы всей номенклатуры нефтепродуктов (топливо, масло, смазки, специальные жидкости) по 43 показателям качества, а также более 120 лабораторий складов (баз) горючего и авиационно-технических частей (далее – войсковые лаборатории), способных проводить анализы нефтепродуктов по 18 показателям качества.

Важнейшей задачей любой испытательной лаборатории является получение достоверных результатов. Лаборатория должна гарантировать качественное проведение испытаний и располагать процедурами демонстрации своей способности стабильно получать результаты испытаний с требуемой точностью [1].

В международной практике признано, что наиболее действенной формой подтверждения испытательной лабораторией качества результатов измерений является участие в межлабораторных сравнительных испытаниях (МСИ) [2]. Проверка квалификации испытательной лаборатории посредством МСИ является одной из форм управления качеством результатов испытаний [3] и подтверждения технической компетентности лаборатории при аккредитации и инспекционном контроле [1], а также средством повышения качества результатов испытаний, получаемых в лаборатории.

В лабораториях горючего Вооруженных Сил РФ МСИ нефтепродуктов проводятся более 50 лет, с начала 1960-х годов. МСИ нефтепродуктов, проводимые в Министерстве обороны, а затем и в системе лабораторий горючего гражданской авиации, длительное время были единственным способом, позволяющим выявлять погрешности испытаний, их причины, а также осуществлять выбор мер по их значительному уменьшению и даже исключению отдельных типов погрешностей.

Информация, получаемая в процессе МСИ нефтепродуктов, неоднократно позволяла находить недостатки применяемых методик испытаний, совершенствовать их или даже заменять на принципиально новые (изм. № 1 к ГОСТ 5985-79; ГОСТ В 17145-82; ГОСТ 17147-80). Организатором проведения МСИ в Вооруженных силах РФ в течение всего этого времени был и остается ФАУ «25 ГосНИИ химмотологии Минобороны России».

В настоящее время порядок проведения и алгоритм обработки результатов МСИ в лабораториях Министерства обороны РФ определены в «Инструкции по контролю точности испытаний горючего», утвержденной в 1990 году [4]. Однако данная Инструкция потеряла актуальность в связи с выпуском стандартов серии ГОСТ Р ИСО 5725-2002 «Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений», а также рекомендаций Росстандарта по МСИ [3] и [5]. Поэтому возникла необходимость внесения изменения в порядок проведения и алгоритм обработки результатов МСИ, проводимых в лабораториях горючего Министерства обороны РФ.

На основании анализа рекомендаций Росстандарта [3], [5], а также сложившейся практики проведения МСИ с лабораториями горючего Министерства обороны РФ была предложена новая организационная схема и алгоритм обработки результатов.

В связи с тем, что лаборатории горючего Министерства обороны РФ по своим производственным возможностям делятся на две категории – лаборатории горючего военных округов, контролирующие качество нефтепродуктов в объеме полного анализа, и войсковые лаборатории, контролирующие качество нефтепродуктов в объеме контрольного анализа, было принято решение организовать МСИ на двух уровнях.

На первом уровне координатором МСИ является ФАУ «25 ГосНИИ химмотологии Минобороны России», а участниками являются лаборатории горючего военных округов. МСИ первого уровня организуются и проводятся один раз в два года (рис. 1).

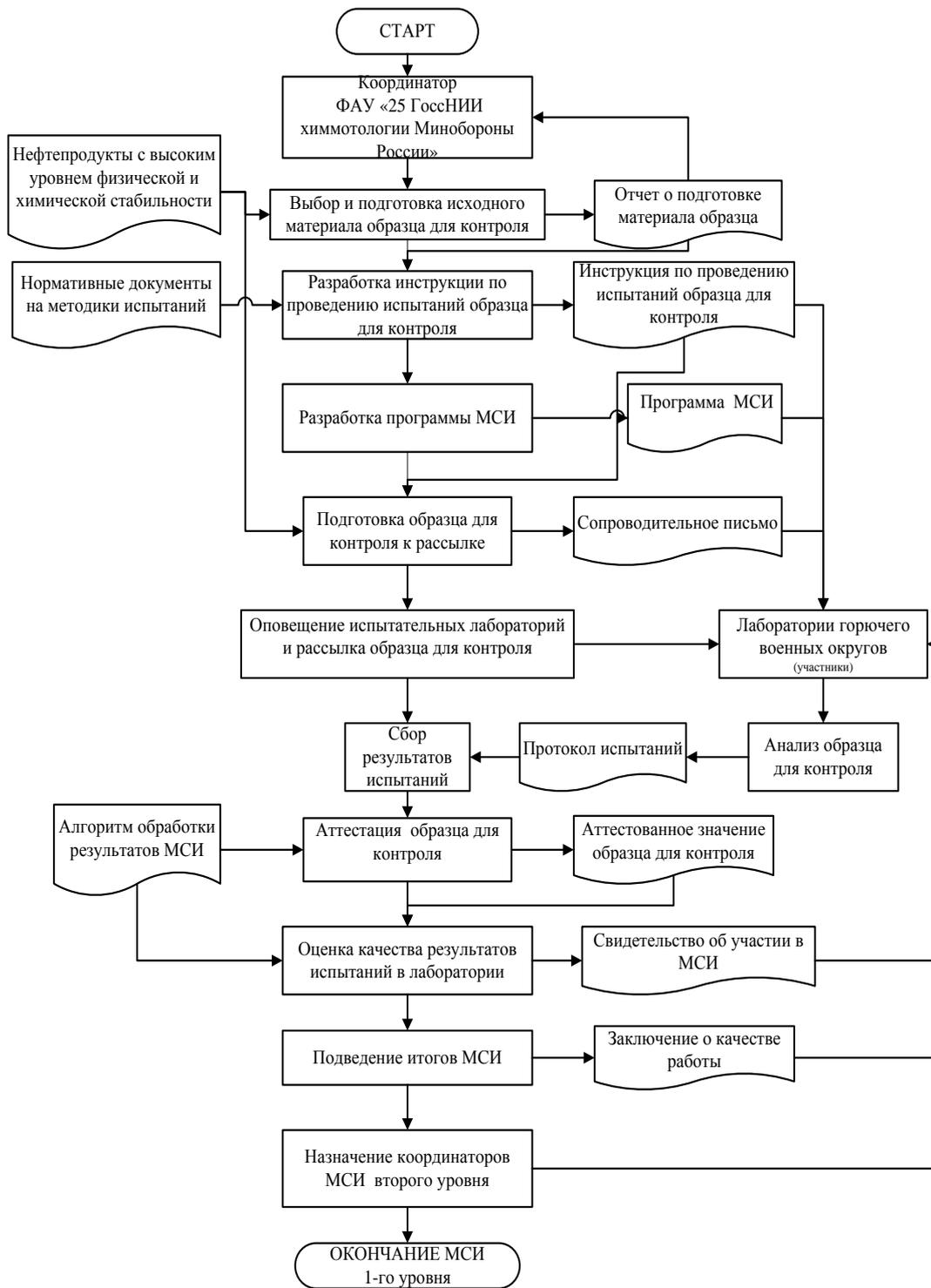


Рис. 1. Порядок проведения МСИ в лабораториях горючего Министерства обороны РФ на первом уровне.

По результатам МСИ первого уровня ФАУ «25 ГосНИИ химмотологии Минобороны России» назначает координаторов МСИ второго уровня из числа лабораторий горючего военных округов после подтверждения их технической компетентности в подготовке и реализации программ МСИ в соответствии с [6]. Проверка технической компетентности координаторов МСИ второго уровня проводится группой аудиторов ФАУ «25 ГосНИИ химмотологии Минобороны России» в виде:

- экспертизы представленной документации (аттестат аккредитации, область аккредитации, Положение о лаборатории, Паспорт лаборатории, Руководство по качеству);
- оценки готовности лаборатории к реализации программ МСИ (с выездом в лабораторию).

На втором уровне координаторами МСИ являются лаборатории горючего военных округов, а участниками – войсковые лаборатории горючего. МСИ второго уровня организуются и проводятся ежегодно (рис. 2).

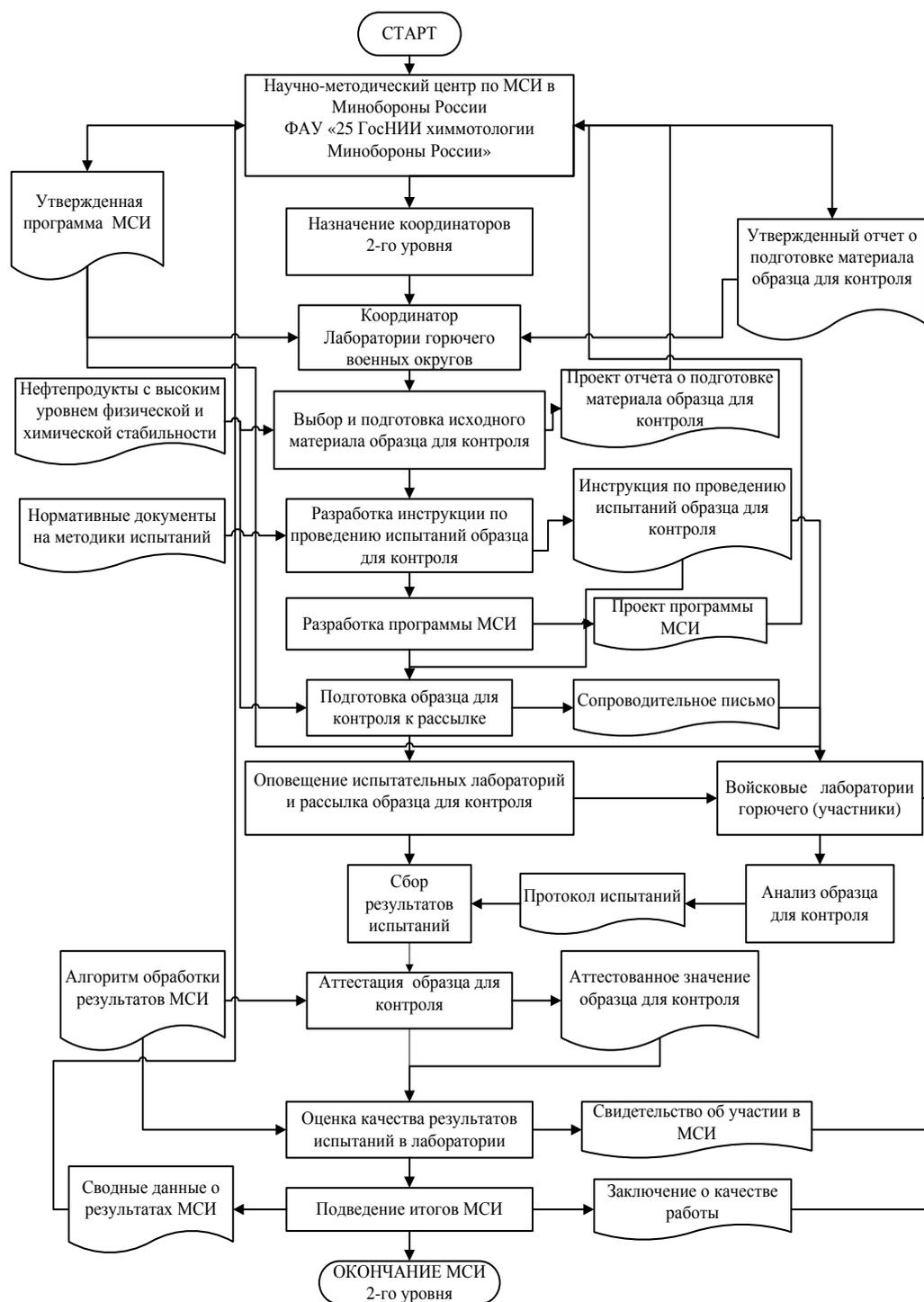


Рис. 2. Порядок проведения МСИ в лабораториях горячего Министерства обороны РФ на втором уровне.

В качестве образцов для контроля в ходе МСИ используют товарные нефтепродукты, имеющие достаточный уровень физической и химической стабильности – дизельное топливо, топливо для реактивных двигателей (авиационный керосин), моторные и авиационные масла и т. п. Образец для контроля может представлять собой:

- нефтепродукт с естественным уровнем значений контролируемого показателя качества;
- нефтепродукт, в котором естественный уровень контролируемого показателя качества изменен путем обработки (разбавление, смешение с другим нефтепродуктом и т. п.).

Основными критериями при выборе конкретного нефтепродукта в качестве образцов для контроля являются:

- необходимость прослеживания динамики изменения качества испытаний одних и тех же нефтепродуктов по одним и тем же показателям;
- устранение выявленных в процессе ранее проведенных МСИ фактов неудовлетворительного качества проведения испытаний;
- использование нефтепродуктов с максимально широким перечнем контролируемых

показателей качества;

- использование тех нефтепродуктов, которые чаще всего анализируются в испытательных лабораториях-участницах МСИ.

Как правило, для того чтобы охватить контролем все (или большинство) методов испытаний, освоенных в испытательных лабораториях, для проведения МСИ лабораториями Министерства обороны РФ используются нефтепродукты разных типов, например, в лаборатории могут направляться образцы дизельного топлива и моторного масла, или авиационного керосина и гидравлической жидкости.

Аттестованные значения образца для контроля и доверительные границы погрешности аттестованных значений устанавливаются в процессе проведения МСИ в соответствии с алгоритмом, представленном на рис. 3 [7].

Оценку результатов каждой испытательной лаборатории проводят по алгоритму, представленному на рис. 4 [7].

В МСИ принимало участие 20 лабораторий горючего военных округов (таблица). В качестве примера реализации разработанных алгоритмов представлены результаты аттестации образца топлива ТС-1 и оценки качества испытаний в лабораториях-участницах по показателю «температура вспышки в закрытом тигле».

Экспериментальные данные, полученные испытательными лабораториями в ходе проведения МСИ при определении температуры вспышки в закрытом тигле по ГОСТ 6356 в топливах для реактивных двигателей ТС-1

Шифр ИЛ	$X_{(i)}, ^\circ\text{C}$	$d0_i, ^\circ\text{C}$	U_i	w_i	$dl_i, ^\circ\text{C}$
1	2	3	4	5	6
1 ОЛ	36.5	3.35	0.64	0.342	3.08
2 ОЛ	40.0	0.15	0.03	0.998	0.42
3 ОЛ	38.0	1.85	0.36	0.763	1.58
4 ОЛ	39.7	0.15	0.03	0.998	0.12
5 ОЛ	39.5	0.35	0.07	0.991	0.08
6 ОЛ	42.0	2.15	0.41	0.687	2.42
7 ОЛ	40.0	0.15	0.03	0.998	0.42
8 ОЛ	40.5	0.65	0.13	0.969	0.92
9 ОЛ	38.0	1.85	0.36	0.763	1.58
10 ОЛ	40.0	0.15	0.03	0.998	0.42
11 ОЛ	46.0	6.15	1.18	0	6.42
12 ОЛ	39.0	0.85	0.16	0.947	0.58
13 ОЛ	40.0	0.15	0.03	0.998	0.42
14 ОЛ	41.0	1.15	0.22	0.905	1.42
15 ОЛ	40.0	0.15	0.03	0.998	0.42
16 ОЛ	36.0	3.85	0.74	0.204	3.58
17 ОЛ	39.5	0.35	0.07	0.991	0.08
18 ОЛ	38.0	1.85	0.36	0.763	1.58
19 ОЛ	41.0	1.15	0.22	0.905	1.42
20 ОЛ	38.0	1.85	0.36	0.763	1.58

По формуле (3) (здесь и далее см. рис. 3) вычисляем медиану результатов \tilde{X} ($\tilde{X} = 39.85^\circ\text{C}$).

По формуле (4) вычисляем абсолютное отклонение результатов измерений от медианы $d0_i$ (таблица, столбец 3) и отличные от нуля абсолютные отклонения результатов измерений от медианы упорядочиваем по возрастанию.

Так как общее число абсолютных отклонений результатов измерений от медианы четное, то по формуле (6) вычисляем медиану абсолютных ненулевых отклонений $MAD0$ ($MAD0 = 1^\circ\text{C}$).

По формуле (7) вычисляем величину критического отклонения результатов от медианы C_k ($C_k = 3^\circ\text{C}$).

Так как имеются три значения $d0_i$ ($d0_1 = 3.35$; $d0_{11} = 6.15$; $d0_{16} = 3.5$), превышающие величину критического отклонения результатов от медианы C_k , то для вычисления аттестованного значения проводим расчет весовых коэффициентов каждого полученного результата по формулам (8)–(10) (таблица, столбцы 4, 5).

По формуле (11) вычисляем аттестованное значение образца для контроля \tilde{A} ($\tilde{A} = 39.58^\circ\text{C}$).

По формуле (12) вычисляем абсолютное отклонение результатов измерений от аттестованного значения dl_i (таблица, столбец 6) и отличные от нуля абсолютные отклонения результатов измерений от аттестованного значения упорядочиваем по возрастанию.

Так как общее число абсолютных отклонений результатов измерений от аттестованного значения четное, то по формуле (14) вычисляем медиану абсолютных ненулевых отклонений $MAD1$ ($MAD1 = 1.17^\circ\text{C}$).

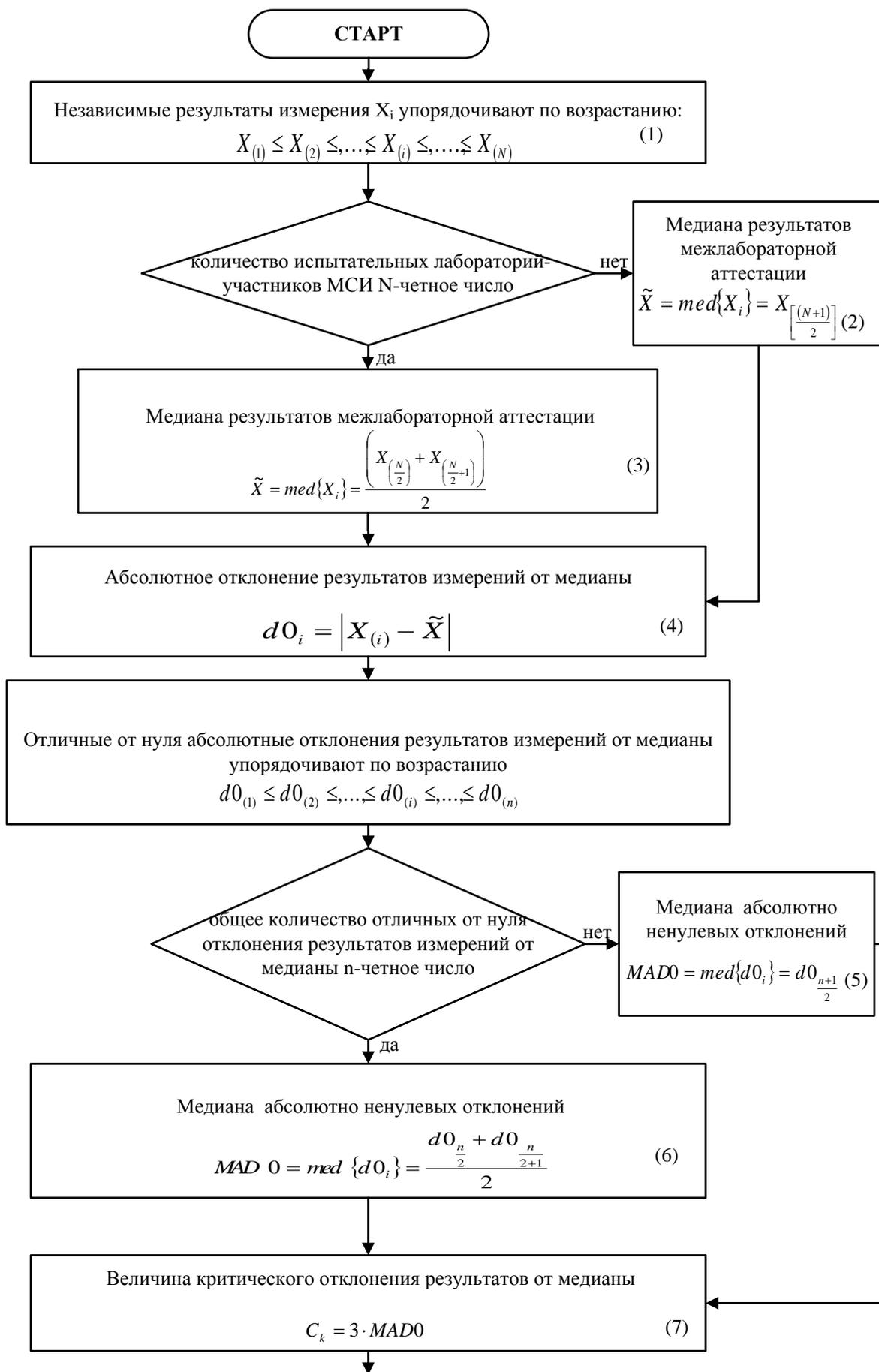
По формуле (15) вычисляем среднеквадратическое отклонение результатов межлабораторной аттестации $S_{\tilde{A}}$ ($S_{\tilde{A}} = 1.73^\circ\text{C}$).

По формуле (16) вычисляем характеристику погрешности межлабораторной аттестации $\Delta_{\tilde{A}}$ ($\Delta_{\tilde{A}} = 0.86^\circ\text{C}$).

Аттестованное значение образца для контроля (топливо для реактивных двигателей ТС-1) составляет 39.6°C , погрешность аттестованного значения 0.9°C .

Для оценки качества испытаний в лабораториях-участницах МСИ по формулам (17)–(19) (см. рис. 4) проверяем расчет среднего квадратического отклонения результатов анализа S ($S = 2.12^\circ\text{C}$) и норматива контроля воспроизводимости K ($K = 2.18^\circ\text{C}$). Так как рассчитанное значение S меньше норматива контроля K , то случайная погрешность во всех испытательных лабораториях-участницах МСИ была признана удовлетворительной.

По формуле (20) рассчитываем среднее квадратическое отклонение результатов испытаний от аттестованного значения образца для контроля S_{Δ} ($S_{\Delta} = 2.121^\circ\text{C}$).



(продолжение)

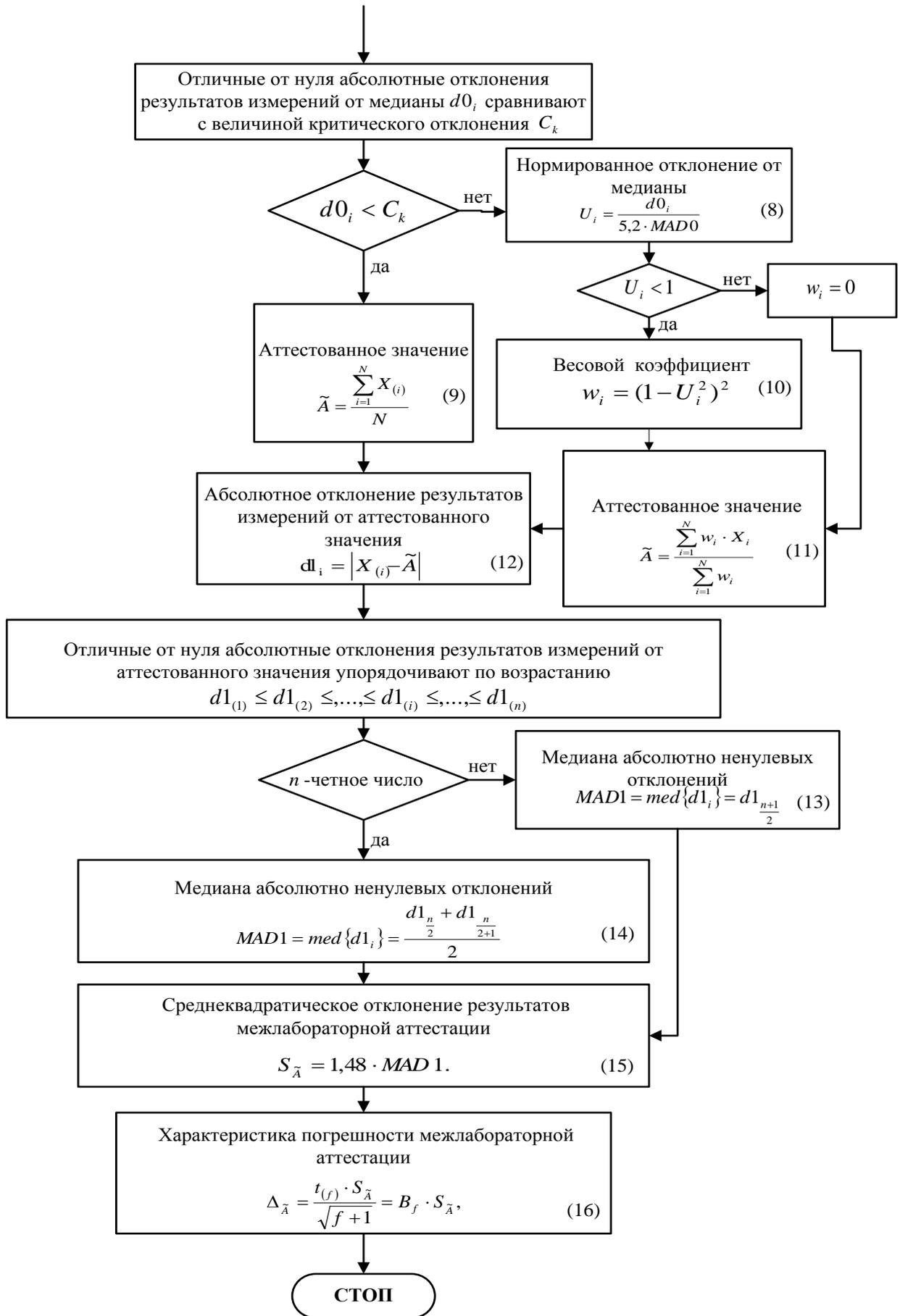


Рис. 3. Алгоритм аттестации образца для контроля.

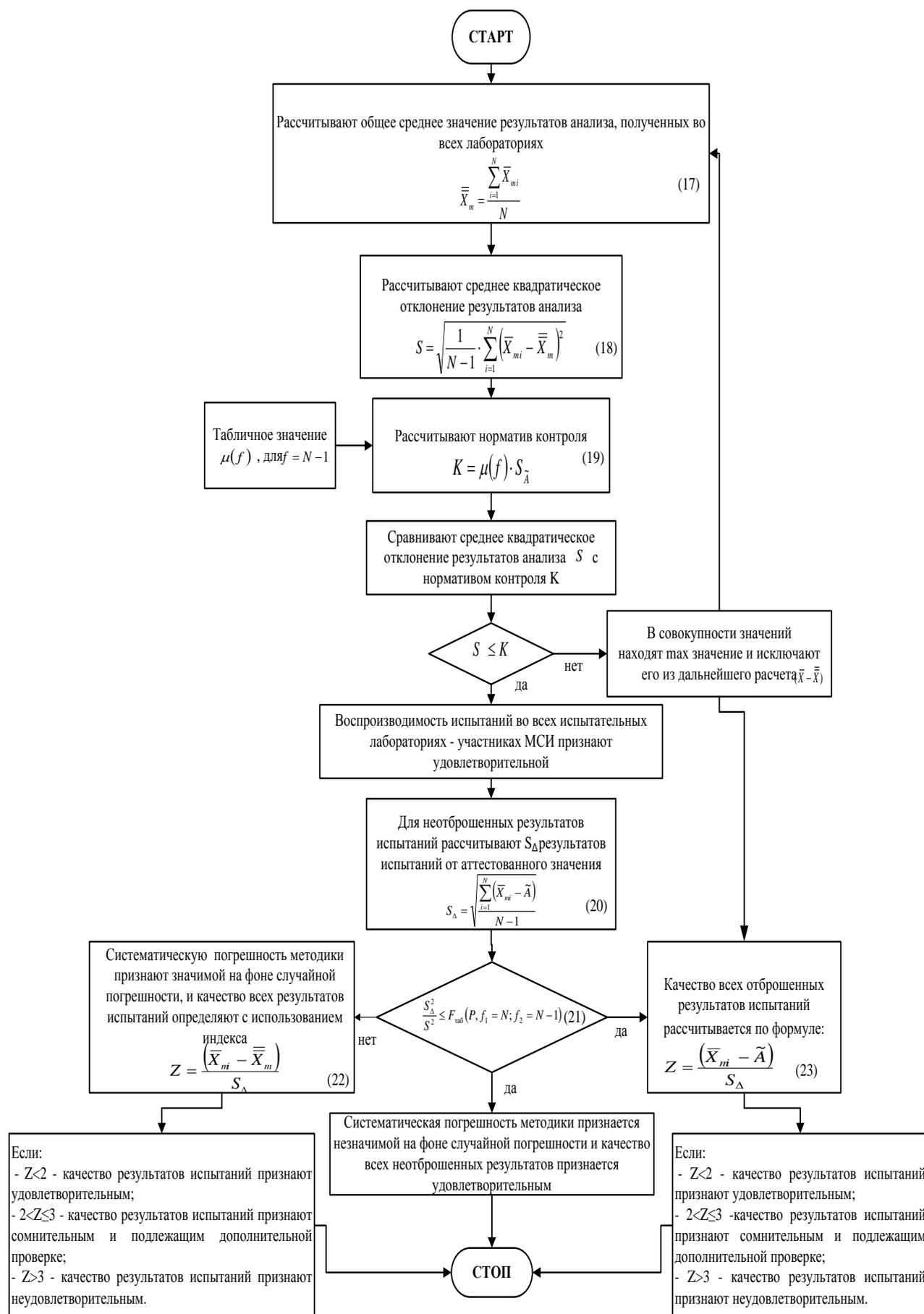


Рис. 4. Порядок оценки результатов испытательной лаборатории.

Так как отношение $\frac{s_{\Delta}^2}{s^2} \left(\frac{s_{\Delta}^2}{s^2} = 1.0 \right)$ меньше значения критерия Фишера двухстороннего ($F(P = 0.95; f_1 = 20; f_2 = 19) = 2.51$), то систематическая погрешность испытаний в лабораториях-участницах признается удовлетворительной.

Представленный алгоритм обработки результатов и процедуры проведения МСИ гармонизированы с требованиями рекомендаций Росстандарта [3, 5], что позволяет рассматривать ведомственную систему Министерства обороны РФ как часть общероссийской системы меж-

лабораторных сравнительных испытаний. Кроме того, предложенные организационные процедуры учитывают особенности функционирования лабораторий горючего и позволят реализовать современные общероссийские требования к проведению МСИ в Министерстве обороны РФ. Реализация нового порядка и проведения и алгоритма обработки результатов МСИ даст возможность сопоставлять качество испытаний в лабораториях горючего Министерства обороны РФ и в лабораториях организаций нефтепродуктообеспечения.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Панева В.И. Роль МСИ в обеспечении качества аналитических измерений, используемых в области оценки соответствия // Стандартные образцы. 2009. № 3. С. 3–14.
2. Трубачева Л.В., Лоханина С.Ю. Межлабораторные сравнительные испытания как средство подтверждения технической компетентности лабораторий Удмуртской республики, проводящих испытания нефти // Вестник Удмуртского университета. 2011. № 1. С. 99–110.
3. Р 50.4.006-2009. Рекомендации по аккредитации. Межлабораторные сравнительные испытания при аккредитации и инспекционном контроле испытательных лабораторий. Методика и порядок проведения. М.: Стандартинформ, 2009. 41 с.
4. Методические рекомендации по химмотологии № 280. М.: ФАУ «25 ГосНИИ химмотологии Минобороны России», 1990. 39 с.
5. Р 50.2.011. Рекомендации по метрологии. Государственная система обеспечения единства измерений. Проверка квалификации испытательных (измерительных) лабораторий, осуществляющих испытания веществ, материалов и объектов окружающей среды (по составу и физико-химическим свойствам), посредством межлабораторных сличений. М.: Федеральное агентство по техническому регулированию и метрологии, 2005. 54 с.
6. ГОСТ Р 8.692-2009. Государственная система обеспечения единства измерений. Требования к компетентности провайдеров проверок квалификации испытательных лабораторий посредством межлабораторных сравнительных испытаний. М.: Стандартинформ, 2010. 32 с.
7. ГОСТ 8.532-2002. Государственная система обеспечения единства измерений. Стандартные образцы состава веществ и материалов. Межлабораторная метрологическая аттестация. Содержание и порядок проведения работ. Минск: Межгосударственный совет по стандартизации, метрологии и сертификации, 2002. 9 с.

INTER-LABORATORY COMPARATIVE TESTING OF PETROLEUM PRODUCTS IN TEST LABORATORIES OF RUSSIAN DEFENSE MINISTRY

K.V. Shatalov[®], I.I. Sorokovova

FAA "25 GosNII of Chemmotology at the Ministry of Defense of Russia", Moscow, 121467 Russia

[®] *Corresponding author e-mail: shkv2006@rambler.ru*

The paper contains the procedure of performing and the algorithm of processing the results of comparative tests conducted in petroleum laboratories of the Russian Defense Ministry. Presented herewith is an example of calculations made during attestation of samples for the purpose of control and evaluation of quality of test results obtained in the course of inter-laboratory comparative tests.

Keywords: *Inter-laboratory comparative tests, testing laboratory, test results, evaluation of quality, petroleum products.*

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 языках, 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

• 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.

Подписано в печать 25.04.2014
Уч.-изд. листов 14,0

Формат 60×90/8
Тираж 500 экз.

Печать цифровая
Заказ 173

Отпечатано с оригинал-макета в типографии ООО «Генезис».
119571, Москва, пр. Вернадского, 86. Тел.: +7(495)434-83-55. www.copysentr.ru