

Министерство
образования и науки
Российской Федерации

Вестник МИТХТ

2/2010

апрель

Научно-технический
журнал

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

Учредитель
МИТХТ им. М.В.Ломоносова

Главный редактор:
проф. Тимофеев В.С.
Зам. главного редактора:
проф. Фролова А.К.
проф. Фомичев В.В.

Редакционная коллегия:
доц. Биглов Р.Р.
проф. Дробот Д.В.
проф. Корнюшко В.Ф.
акад. РАН Кузнецов Н.Т.
акад. РАН Мирошников А.И.
проф. Мирошников Ю.П.
чл.- корр. РАН Озерин А.Н.
проф. Серафимов Л.А.
проф. Сухорукова С.М.
проф. Тверской В.А.
акад. РАН Цивадзе А.Ю.
акад. РАМН Швеи В.И.
доц. Юловская В.Д.

СОДЕРЖАНИЕ

МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ И ИНФОРМАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ХИМИИ И ХИМИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

Б.В. Алексеев, И.В. Овчинникова. К обобщенной релятивистской кинетической и гидродинамической теории 3

Л.А. Гвелесиани. Модель процесса вертикальной направленной кристаллизации монокристаллов $Cd_{(1-x)}Zn_xTe$ 18

П.В. Ермуратский, Ю.Б. Минкин. Математические модели стационарных химико-технологических процессов со случайным временем протекания процесса в аппарате 23

Э.М. Карташов, Т.В. Тимченко. Интегральные соотношения для аналитических решений гиперболических моделей переноса 26

И.А. Нагаева. Математическое моделирование статистических свойств шумового импульса в среде с разным типом нелинейности 33

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ХИМИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

Б.А. Арутюнов, А.Б. Арутюнов. Исследования термодинамических свойств веществ при фазовых переходах жидкость-пар 37

Н.В. Меньшуткина, Е.А. Еришова, А.О. Касимова. Моделирование процесса нанесения покрытия на микросферы 42

А.В. Солохин, С.Л. Назанский, Т.В. Миляева. Использование рециркуляции побочных продуктов для увеличения селективности сложных обратимых химических реакций 46

ХИМИЯ И ТЕХНОЛОГИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

А.В. Петров, Н.Ю. Бейлина. Влияние ультрадисперсных добавок к сырью на морфологию кокса 50

Н.М. Солодухина, Т.В. Абраменко, М.А. Мяжкова, И.А. Грицкова. Латексные микросферы для определения морфина в физиологических жидкостях человека. 55

М.Г. Шамина, А.В. Гаврилова, О.А. Литова, А.Д. Кирилин, В.Д. Шелудяков. N,N' -Бис(триметилсилил)карбодиимид – особенности строения и реакционной способности 59

ХИМИЯ И ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

М.А. Ажигирова, Т.Л. Дереза, И.С. Кряжевских, Н.В. Сергеева, В.И. Швеи. Сравнительное изучение сорбционных свойств аффинных носителей по отношению к белку антитромбину III 64

Э.Ю. Бульчев, В.Е. Гапонова, Б.И. Шатири, А.С. Михайлов. Разработка нового способа получения фотографического желатина 69

А.П. Каплун, Н.И. Пахарькова, Л.А. Поручикова, Д.А. Безруков, В.И. Попенко, В.И. Швеи. Сферические аморфные наночастицы, загруженные противотуберкулезной субстанцией рифабутином 73

О.В. Манаенков, А.И. Сидоров, В.П. Молчанов. Получение полислойных капсул на основе хитозана и солей альгиновой кислоты для инкапсулирования фосфолипидных мицелл. 76

Е.В. Милорадова, П.А. Иванушкин, А.А. Ананьев, С.Е. Траубенберг, А.В. Софьин. Сравнительное изучение ферментативных гидролизатов изолированного соевого белка и соевой муки методом SE-HPLS 82

А.А. Перов, Д.С. Лутохина, А.В. Бахтин, Ю.М. Киселев. Масс-спектрометрия металлопорфиринов. 1. Масс-спектры октаэтилпорфиринов меди, никеля и кобальта 88

О.А. Угольников, Ю.А. Демич, А.В. Лисица, В.Ю. Кистанова, В.Ф. Корнюшко, А.И. Арчаков, В.И. Швеи. Использование ассоциативного анализа для обработки научных публикаций в области систем доставки лекарств 91

О.А. Угольников, Ю.А. Демич, А.В. Лисица, В.Ю. Кистанова, В.Ф. Корнюшко, А.И. Арчаков, В.И. Швеи. Использование ассоциативного анализа для обработки научных публикаций в области систем доставки лекарств 91

О.А. Угольников, Ю.А. Демич, А.В. Лисица, В.Ю. Кистанова, В.Ф. Корнюшко, А.И. Арчаков, В.И. Швеи. Использование ассоциативного анализа для обработки научных публикаций в области систем доставки лекарств 91

ИНФОРМАЦИОННЫЕ СООБЩЕНИЯ

В.И. Швеи. Московская международная научно-практическая конференция «Биотехнология: экология крупных городов» в рамках московского международного конгресса «Биотехнология: состояние и перспективы развития» 97

Review MITHT

2/2010

Редакция:

Агаянц И.М.
Наумова Ю.А.
Семерня Л.Г.
Середина Г.Д.

Адрес редакции:

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

Подписано в печать
15.04.2010 г. Формат 60х90/8.
Бумага офсетная.
Гарнитура Times.
Печать офсетная.
Уч. изд. листов 4,4.
Заказ № 104.
Тираж 500 экз.

Отпечатано с оригинал-макета в
«ГЕЛИОПРИНТ»

119602, Москва, Ак. Анохина, 38, к. 1

CONTENTS**INFORMATION TECHNOLOGIES AND APPLIED MATHEMATICS**

- B.V. Alexeev, I.V. Ovchinnikova.* To the relativistic kinetic and hydrodynamic theory 3
- L.A. Gvelesiani.* Model of vertical crystal growth of $\text{Cd}_{(1-x)}\text{Zn}_x\text{Te}$ single-crystals 18
- P.V. Ermuratskiy, Yu.B. Minkin.* Mathematical models of stationary chemical-technological processes with random time of process 23
- E.M. Kartashov, T.V. Timchenko.* Integral relationships for analytical solutions of hyperbolic models of transfer 26
- I.A. Nagaeva.* Mathematical modeling of statistical properties of noise pulse in medium with different nonlinearity types 33

THEORETICAL BASIS OF CHEMICAL TECHNOLOGY

- B.A. Arutionov, A.B. Arutionov.* The study of thermodynamics properties of substances in the phase transition liquid-vapor 37
- N.V. Menshutina, E.A. Ershova, A.O. Kasimova.* Modeling of microspheres coating process 42
- A.V. Solokhin, S.L. Nazanskiy, T.V. Milyaeva.* Use of side products recycling for increasing selectivity of complex reversible chemical reactions 46

CHEMISTRY AND TECHNOLOGY OF ORGANIC SUBSTANCES

- A.V. Petrov, N.J. Beilina.* Influence of superdispersed additives to crude materials on morphology of coke 50
- N.M. Solodukhina, T.V. Abramenko, M.A. Myagkova, I.A. Gritskova.* Latex microcapsules for morphine detection in human physiologic liquids 55
- M.G. Shamina, A.V. Gavrilova, O.A. Litova, A.D. Kirilin, V.D. Sheludyakov.* *N,N*-Bis(trimethylsilyl)carbodiimide – structure characteristics and reactivities 59

CHEMISTRY AND TECHNOLOGY OF MEDICINAL COMPOUNDS AND BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES

- M.A. Azhigirova, T.L. Dereza, I.S. Kryazhevskikh, N.V. Sergeeva, V.I. Shvets.* Comparative study of chromatographic properties of affinity resins in respect of protein of antithrombin III 64
- E.Yu. Bulychev, V.E. Gaponova, B.I. Shapiro, A.S. Mikhailov.* Development of new method of preparation of photographic gelatin 69
- A.P. Kaplun, N.I. Pakhar'kova, L.A. Poruchikova, D.A. Bezrukov, V.I. Popenko, V.I. Shvets.* Spherical amorphous nanoparticles loading with antituberculosis substance rifabutin 73
- O.V. Manaenkov, A.I. Sidorov, V.P. Molchanov.* Preparation of multilayer capsules based on chitosan and alginate acid salts for phospholipid micelles encapsulation 76
- E.V. Miloradova, P.A. Ivanushkin, A.A. Ananiev, S.E. Trautenberg, A.V. Soffin.* Comparative study of enzymatic hydrolyzates of isolated soy proteins and soy flour by SE-HPLC 82
- A.A. Perov, D.S. Lutokhina, A. V. Bahtin, Yu.M. Kiselev.* Mass spectrometry of metalloporphyrins. 1. Mass spectra of octaethylporphyrins cobalt, nickel, copper 88
- O.A. Ugolnikova, Y.A. Demich, A.V. Lisitsa, V.Y. Kistanova, V.F. Korniyushko, A.I. Archakov, V.I. Shvets.* Use of the associative analysis for processing of scientific publications in the field of drugs delivery systems 91

INFORMATION

- Moscow international scientifically-practical conference. «Biotechnology: big cities ecology» within of Moscow international congress «Biotechnology: condition and prospects of development» 97

К ОБОБЩЕННОЙ РЕЛЯТИВИСТСКОЙ КИНЕТИЧЕСКОЙ И ГИДРОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕОРИИ

Б.В. Алексеев, заведующий кафедрой, И.В. Овчинникова, доцент
кафедра Физики, МИТХТ им. М.В. Ломоносова

e-mail: B.Alexeev@ru.net

На основе статистического описания рассматривается движение релятивистских частиц без учета внешних сил. Представлена гидродинамическая форма уравнения Дирака. Получена лоренц-инвариантная форма нелокального кинетического уравнения Алексеева (обобщенного уравнения Больцмана), что открывает возможность построения обобщенной релятивистской квантовой гидродинамики. Статья может также рассматриваться как продолжение исследований, изложенных в известной монографии. (Boris V. Alexeev, *Generalized Boltzmann Physical Kinetics*. Elsevier. 2004).

On the basis of statistical description the movement of relativistic particles without external forces is considered. The hydrodynamic form of the Dirac equation is suggested. The Lorentz invariant form of the non-local Alexeev equation (generalized Boltzmann equation) was obtained. These results lead to the possibility of construction of relativistic quantum hydrodynamics. This paper can also be considered as continuation of the known monograph (Boris V. Alexeev, *Generalized Boltzmann Physical Kinetics*. Elsevier. 2004).

Ключевые слова: гидродинамическая форма уравнения Дирака, нелокальное уравнение Алексеева, релятивистская квантовая гидродинамика.

Key words: hydrodynamic form of Dirac equation, non-local Alexeev equation, relativistic quantum hydrodynamics.

1. Введение. Нелокальная физика и гидродинамическое описание в квантовой механике

В работах [1–3] изложены принципы нелокальной физики, разработанные Б.В. Алексеевым, а также обобщенная квантовая механика, из которой следует квантовая механика Шредингера – Маделунга как глубокий частный случай. Последующее изложение предполагает, что читателю известны основные базовые принципы построения нерелятивистской квантовой механики в рамках нелокальной физики. Эти сведения можно найти также в учебных пособиях [4, 5]. Мы начнем изложение с напоминания основных положений нелокальных принципов в теории диссипативных неравновесных статистических систем.

В физической кинетике рассматриваются процессы переноса в открытых диссипативных системах. Поэтому кинетическое статистическое описание неизбежно связано с диагностикой системы. Таким элементом диагностики при теоретическом описании в физической кинетике является понятие физически бесконечно малого объема (ФМО). ФМО есть **открытая** термодинамическая система *при любом разбиении макроскопической системы набором ФМО*. Классическая трактовка ФМО, как термодинамической системы, в которой существует локальное термодинамическое равновесие (ЛТР), а значит и постоянная функция распределения (ФР) во всем ФМО, немедленно переводит описание в локальную теорию (в том числе в уравнение Больцмана) и является грубым приближением.

Основой кинетической теории неравновесных процессов является уравнение Больцмана. Уравнение Больцмана (УБ) есть локальное

уравнение, справедливое на двух масштабах из минимально возможных трех масштабов. Именно, УБ справедливо на гидродинамическом масштабе и средней длине пробега, но не работает на расстояниях порядка радиуса взаимодействия. Иначе говоря, УБ не содержит нелокального интеграла столкновений. Для разреженного газа нелокальный интеграл столкновений пропорционален среднему времени τ между столкновениями. Это есть строгое утверждение, не связанное с возможными аппроксимациями, направленными на расщепление иерархии Боголюбова-Борна-Грина-Кирквуда-Ивона (ББГКИ). Таким образом, в классическом УБ отсутствуют дополнительные однопорядковые члены, пропорциональные числу Кнудсена.

Дополнительные члены нелокального происхождения не могут быть опущены и в предельных (по числу Кнудсена) случаях теории, что автоматически превращает уравнение Больцмана из минимальной модели только лишь в правдоподобную модель. Типичный провал УБ – ситуация с теорией турбулентности.

Основной задачей при выводе нелокального кинетического уравнения относительно одночастичной функции (ФР) распределения является эффективная аппроксимация нелокального интеграла столкновений J^{nl} , основанная на методе многих масштабов в применении к иерархии Боголюбова. Как показала практика десятилетий, локальная аппроксимация нелокального интеграла столкновений, предложенная Б.В. Алексеевым,

$$J^{nl} = \frac{D}{Dt} \left(\tau \frac{Df}{Dt} \right) \quad (1.1)$$

оказывается исключительно эффективной и приводит к обобщенному уравнению Больцмана

$$\frac{Df}{Dt} - \frac{D}{Dt} \left(\tau \frac{Df}{Dt} \right) = J^B, \quad (1.2)$$

где J^B – больцмановский локальный интеграл столкновений, а D/Dt – субстанциональная производная, которая в общепринятых обозначениях имеет вид

$$\frac{D}{Dt} = \frac{\partial}{\partial t} + \mathbf{F} \cdot \frac{\partial}{\partial \mathbf{v}} + \mathbf{v} \cdot \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}}. \quad (1.3)$$

К аппроксимации (1.1) приводят все известные методы вывода кинетического уравнения относительно одночастичной ФР, в том числе метод многих масштабов, метод корреляционных функций, итерационный метод.

Нарушение неравенств Белла для локальных статистических теорий означает, что переход к нелокальному описанию неизбежен. Это утверждение трактуют в пользу квантовой механики, которая не является локальной теорией. Нелокальное описание является принципиально важным для любых неравновесных статистических систем, а не только для разреженного газа.

Гидродинамическая форма уравнения Шредингера была получена Маделунгом в 1927 году. Логика исследования Маделунга вполне очевидна. Волновую функцию ψ можно записать для нерелятивистской системы в виде

$$\begin{aligned} \psi(x_1, x_2, x_3, t) = \\ = \alpha(x_1, x_2, x_3, t) e^{i\beta(x_1, x_2, x_3, t)} \end{aligned} \quad (1.4)$$

Возникает естественный вопрос, каким именно уравнениям отвечают вещественная и мнимая части волновой функции (1.4). Оказывается, эти уравнения могут быть представлены в гидродинамической форме в виде уравнения неразрывности и уравнения движения Эйлера. Современники Маделунга не видели каких-либо преимуществ в адекватном представлении уравнения Шредингера. Более того, существовало (неправильное) убеждение, что квантование не может быть введено в гидродинамику Маделунга. Результат Маделунга ушел на периферию теоретической физики и был, по существу, забыт. В семидесятых годах Б.В. Алексеевым была вновь обнаружена гидродинамическая форма уравнения Шредингера (УШ). Однако это уже был принципиально новый этап развития квантовой гидродинамики. Прежде всего, следует указать, что сведение УШ к уравнениям квантовой гидродинамики (УКГ) не является однозначным. С другой стороны в семидесятых годах прошлого века численные методы гидродинамики достигли высокой степени совершенства и были с высокой степенью эффективности применены Б.В. Алексеевым и сотрудниками к квантовым расчетам (см., например,

[6, 7]).

Строго говоря, справедливы следующие утверждения (Madelung, Wigner, Carnovali Jr, Franca, Алексеев):

А) Уравнение Шредингера есть следствие бесстолкновительного уравнения Больцмана, если, следуя Вигнеру, ввести искусственную пространственную нелокальность в указанное уравнение Больцмана, а затем в окончательных результатах перейти к локальному пределу нелокального уравнения (Carnovali, Franca, Алексеев).

Б) Уравнение Шредингера без каких-либо дополнительных предположений сводится к уравнению неразрывности и уравнению Эйлера с дополнительным потенциалом Бома, который и отражает нелокальность теории (Madelung, Алексеев).

В) Уравнение Шредингера есть глубокий частный случай обобщенных гидродинамических уравнений Алексеева, при этом параметр нелокальности τ удовлетворяет соотношению неопределенности «время-энергия».

Установлено, что теория процессов переноса (включая квантовую механику) может быть представлена в рамках универсальной теории, основанной на нелокальном физическом описании. Показано, что уравнения нелокальной физики приводят к появлению солитонов, что поддерживает мнение Шредингера, трактовавшего квантовую механику с позиции существования волн материи. Уравнение Шредингера не является диссипативным уравнением. Поэтому квантовая гидродинамика является естественным инструментом для решения задач в теории диссипативных наносистем.

Цель последующих исследований состоит в создании обобщенной релятивистской квантовой гидродинамической теории. Как известно, использование аппарата релятивистской квантовой гидродинамики является неизбежным при обработке экспериментальных данных, полученных на коллайдерах.

Далее, следуя [6–9], мы получим возможные гидродинамические формы релятивистского квантового уравнения Дирака в отсутствие электромагнитного поля. Последующий раздел работы посвящен выводу лоренц-инвариантной формы нелокального кинетического уравнения Алексеева (обобщенного уравнения Больцмана), что открывает возможность построения обобщенной релятивистской квантовой гидродинамики.

2. Гидродинамическая форма релятивистского квантового уравнения Дирака.

Рассмотрим уравнение Дирака для квантомеханической частицы без учета внешних сил, т. е. в отсутствие электромагнитного поля:

$$\left[\left(\frac{i\hbar}{c} \frac{\partial}{\partial t} \right)^2 - (i\hbar \nabla)^2 - m_0^2 c^2 \right] \psi = 0, \quad (2.1)$$

или

$$-\frac{\hbar^2}{c^2} \frac{\partial^2 \psi}{\partial t^2} + \hbar^2 \Delta \psi - m_0^2 c^2 \psi = 0,$$

или

$$\frac{1}{\psi} \frac{\partial^2 \psi}{\partial t^2} - c^2 \frac{1}{\psi} \Delta \psi + \frac{m_0^2 c^4}{\hbar^2} = 0. \quad (2.2)$$

Трехмерный лапласиан определяется, как обычно

$$\Delta = \sum_{i=1}^3 \frac{\partial^2}{\partial x_i^2} = \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}} \cdot \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}}. \quad (2.3)$$

При отсутствии электромагнитного поля спин частицы неизменен, поэтому волновую функцию ψ можно записать в виде однокомпонентной скалярной величины (1.4). После дифференцирования по времени (1.4) получаем

$$\begin{aligned} \frac{\partial \psi}{\partial t} &= e^{i\beta} \frac{\partial \alpha}{\partial t} + i\alpha e^{i\beta} \frac{\partial \beta}{\partial t}, \\ \frac{\partial^2 \psi}{\partial t^2} &= e^{i\beta} \frac{\partial^2 \alpha}{\partial t^2} + i e^{i\beta} \frac{\partial \beta}{\partial t} \frac{\partial \alpha}{\partial t} + i \frac{\partial}{\partial t} \left[\alpha e^{i\beta} \frac{\partial \beta}{\partial t} \right], \\ \frac{\partial^2 \psi}{\partial t^2} &= e^{i\beta} \frac{\partial^2 \alpha}{\partial t^2} + i e^{i\beta} \frac{\partial \beta}{\partial t} \frac{\partial \alpha}{\partial t} + i e^{i\beta} \frac{\partial \beta}{\partial t} \frac{\partial \alpha}{\partial t} - e^{i\beta} \alpha \frac{\partial \beta}{\partial t} \frac{\partial \beta}{\partial t} + i \alpha e^{i\beta} \frac{\partial^2 \beta}{\partial t^2}, \\ \frac{\partial^2 \psi}{\partial t^2} &= e^{i\beta} \frac{\partial^2 \alpha}{\partial t^2} + 2i e^{i\beta} \frac{\partial \alpha}{\partial t} \frac{\partial \beta}{\partial t} - e^{i\beta} \alpha \frac{\partial \beta}{\partial t} \frac{\partial \beta}{\partial t} + i \alpha e^{i\beta} \frac{\partial^2 \beta}{\partial t^2}, \end{aligned}$$

В результате находим представление для первого члена левой части уравнения (2.2)

$$\frac{1}{\psi} \frac{\partial^2 \psi}{\partial t^2} = - \left(\frac{\partial \beta}{\partial t} \right)^2 + \frac{1}{\alpha} \frac{\partial^2 \alpha}{\partial t^2} + i \frac{2}{\alpha} \frac{\partial \alpha}{\partial t} \frac{\partial \beta}{\partial t} + i \frac{\partial^2 \beta}{\partial t^2}. \quad (2.4)$$

После дифференцирования функции (1.4) по x_1 получаем:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \psi}{\partial x_1} &= e^{i\beta} \frac{\partial \alpha}{\partial x_1} + i\alpha e^{i\beta} \frac{\partial \beta}{\partial x_1}, \\ \frac{\partial^2 \psi}{\partial x_1^2} &= i e^{i\beta} \frac{\partial \alpha}{\partial x_1} \frac{\partial \beta}{\partial x_1} + e^{i\beta} \frac{\partial^2 \alpha}{\partial x_1^2} + i e^{i\beta} \frac{\partial \alpha}{\partial x_1} \frac{\partial \beta}{\partial x_1} - \alpha e^{i\beta} \frac{\partial \beta}{\partial x_1} \frac{\partial \beta}{\partial x_1} + i \alpha e^{i\beta} \frac{\partial^2 \beta}{\partial x_1^2}, \\ \frac{\partial^2 \psi}{\partial x_1^2} &= 2i e^{i\beta} \frac{\partial \alpha}{\partial x_1} \frac{\partial \beta}{\partial x_1} + e^{i\beta} \frac{\partial^2 \alpha}{\partial x_1^2} - \alpha e^{i\beta} \frac{\partial \beta}{\partial x_1} \frac{\partial \beta}{\partial x_1} + i \alpha e^{i\beta} \frac{\partial^2 \beta}{\partial x_1^2}. \end{aligned} \quad (2.5)$$

После аналогичных дифференцирований по остальным пространственным переменным, находим

$$\begin{aligned} \Delta \psi &= 2i e^{i\beta} \mathbf{grad} \alpha \cdot \mathbf{grad} \beta + e^{i\beta} \Delta \alpha - \alpha e^{i\beta} (\mathbf{grad} \beta)^2 + i \alpha e^{i\beta} \Delta \beta, \\ \frac{\Delta \psi}{\psi} &= 2i \frac{1}{\alpha} \mathbf{grad} \alpha \cdot \mathbf{grad} \beta + \frac{1}{\alpha} \Delta \alpha - (\mathbf{grad} \beta)^2 + i \Delta \beta. \end{aligned}$$

Получаем представление для второго члена (2.2)

$$-c^2 \frac{\Delta \psi}{\psi} = -c^2 \left[\frac{\Delta \alpha}{\alpha} - (\mathbf{grad} \beta)^2 + i(\Delta \beta + \frac{2}{\alpha} \mathbf{grad} \alpha \cdot \mathbf{grad} \beta) \right]. \quad (2.6)$$

Подставляя (2.4), (2.6) в выражение (2.2), находим:

$$\begin{aligned} & - \left(\frac{\partial \beta}{\partial t} \right)^2 + \frac{1}{\alpha} \frac{\partial^2 \alpha}{\partial t^2} + i \frac{2}{\alpha} \frac{\partial \alpha}{\partial t} \frac{\partial \beta}{\partial t} + i \frac{\partial^2 \beta}{\partial t^2} - \\ & - c^2 \left[\frac{\Delta \alpha}{\alpha} - (\mathbf{grad} \beta)^2 + i(\Delta \beta + \frac{2}{\alpha} \mathbf{grad} \alpha \cdot \mathbf{grad} \beta) \right] + \frac{m_0^2 c^4}{\hbar^2} = 0. \end{aligned} \quad (2.7)$$

Разделяем вещественную и мнимую части. Вещественная часть:

$$- \left(\frac{\partial \beta}{\partial t} \right)^2 + \frac{1}{\alpha} \frac{\partial^2 \alpha}{\partial t^2} - c^2 \left[\frac{\Delta \alpha}{\alpha} - (\mathbf{grad} \beta)^2 \right] + \frac{m_0^2 c^4}{\hbar^2} = 0. \quad (2.8)$$

Мнимая часть:

$$\frac{2}{\alpha} \frac{\partial \alpha}{\partial t} \frac{\partial \beta}{\partial t} + \frac{\partial^2 \beta}{\partial t^2} - c^2 \left[\Delta \beta + \frac{2}{\alpha} \mathbf{grad} \alpha \cdot \mathbf{grad} \beta \right] = 0. \quad (2.9)$$

Умножим левую и правую части (2.9) на α^2 :

$$2\alpha \frac{\partial \alpha}{\partial t} \frac{\partial \beta}{\partial t} + \alpha^2 \frac{\partial^2 \beta}{\partial t^2} - c^2 \left[\alpha^2 \Delta \beta + 2\alpha \mathbf{grad} \alpha \cdot \mathbf{grad} \beta \right] = 0. \quad (2.10)$$

Прямым дифференцированием может быть доказано тождество:

$$\frac{\partial}{\partial \mathbf{r}} \cdot (\alpha^2 \mathbf{grad} \beta) \equiv \text{div} (\alpha^2 \mathbf{grad} \beta) = \alpha^2 \Delta \beta + 2\alpha \mathbf{grad} \alpha \cdot \mathbf{grad} \beta \quad (2.11)$$

Тогда (2.10) записывается как

$$\frac{\partial \alpha^2}{\partial t} \frac{\partial \beta}{\partial t} + \alpha^2 \frac{\partial^2 \beta}{\partial t^2} - c^2 \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}} \cdot (\alpha^2 \mathbf{grad} \beta) = 0. \quad (2.12)$$

Введем обозначение:

$$\rho = \alpha^2. \quad (2.13)$$

Получим

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} \frac{\partial \beta}{\partial t} + \rho \frac{\partial^2 \beta}{\partial t^2} - c^2 \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}} \cdot (\rho \mathbf{grad} \beta) = 0, \quad (2.14)$$

или

$$\frac{\partial}{\partial t} \left[\rho \frac{\partial \beta}{\partial t} \right] - c^2 \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}} \cdot \left[\rho \frac{\partial \beta}{\partial \mathbf{r}} \right] = 0. \quad (2.15)$$

В координатной форме (2.15) имеет вид

$$\frac{1}{c^2} \frac{\partial}{\partial t} \left[\rho \frac{\partial \beta}{\partial t} \right] - \sum_{i=1}^3 \frac{\partial}{\partial x_i} \left[\rho \frac{\partial \beta}{\partial x_i} \right] = 0. \quad (2.16)$$

Введем трехмерную скорость

$$\mathbf{v} = \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}} \left(\frac{\hbar}{m_0} \beta \right). \quad (2.17)$$

Тогда

$$-\frac{1}{c} \frac{\partial}{\partial t} \left[\rho \frac{1}{c} \frac{\hbar}{m_0} \frac{\partial \beta}{\partial t} \right] + \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}} \cdot [\rho \mathbf{v}] = 0. \quad (2.18)$$

Определим формально четвертую компоненту скорости в пространстве Минковского как

$$v_t = -\frac{1}{c} \frac{\hbar}{m_0} \frac{\partial \beta}{\partial t}. \quad (2.19)$$

Из (2.18), (2.19) получим

$$\frac{1}{c} \frac{\partial}{\partial t} [\rho v_t] + \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}} \cdot [\rho \mathbf{v}] = 0. \quad (2.20)$$

Проверим размерность в (2.19):

$$[v_t] = \frac{\text{сек} \cdot \text{эрг} \cdot \text{сек}}{\text{см} \cdot \text{г} \cdot \text{сек}} = \frac{\text{сек} \cdot \text{г} \cdot \text{см}^2}{\text{см} \cdot \text{г} \cdot \text{сек}^2} = \frac{\text{см}}{\text{сек}}$$

т.к. β – безразмерная величина.

В работе Алексеева Б.В. [5] представлены соответствующие выражения для нерелятивистского случая:

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

где

$$\mathbf{v} = \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}} \left(\frac{\hbar}{m} \beta \right).$$

Рассмотрим теперь вещественную часть релятивистского уравнения (формула (2.8)). Перепишем её в виде:

$$-\frac{1}{c^2} \frac{\hbar^2}{m_0^2} \left(\frac{\partial \beta}{\partial t} \right)^2 + \frac{1}{c^2} \frac{\hbar^2}{m_0^2} \frac{1}{\alpha} \frac{\partial^2 \alpha}{\partial t^2} - \frac{\hbar^2}{m_0^2} \left[\frac{\Delta \alpha}{\alpha} - (\mathbf{grad} \beta)^2 \right] + c^2 = 0, \quad (2.21)$$

или, используя (2.19)

$$-v_t^2 + \frac{1}{c^2} \frac{\hbar^2}{m_0^2} \frac{1}{\alpha} \frac{\partial^2 \alpha}{\partial t^2} - \frac{\hbar^2}{m_0^2} \left[\frac{\Delta \alpha}{\alpha} - (\mathbf{grad} \beta)^2 \right] + c^2 = 0. \quad (2.22)$$

Используя определение трехмерной скорости (2.17), имеем:

$$-v_t^2 + \frac{1}{c^2} \frac{\hbar^2}{m_0^2} \frac{1}{\alpha} \frac{\partial^2 \alpha}{\partial t^2} - \frac{\hbar^2}{m_0^2} \frac{\Delta \alpha}{\alpha} + v^2 + c^2 = 0. \quad (2.23)$$

Применяя оператор градиента к обеим сторонам уравнения (2.23), получим:

$$-\frac{\partial}{\partial \mathbf{r}} v_t^2 + \frac{1}{c^2} \frac{\hbar^2}{m_0^2} \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}} \left[\frac{1}{\alpha} \frac{\partial^2 \alpha}{\partial t^2} \right] - \frac{\hbar^2}{m_0^2} \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}} \frac{\Delta \alpha}{\alpha} + \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}} v^2 = 0. \quad (2.24)$$

Используем известное тождество (см. [10], стр. 544):

$$2 \left(\mathbf{v} \cdot \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}} \right) \mathbf{v} = \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}} v^2 - 2 \mathbf{v} \times \mathbf{rot} \mathbf{v}. \quad (2.25)$$

При этом из (2.17)

$$\mathbf{rot} \mathbf{v} = \frac{\hbar}{m_0} \mathbf{rot} \mathbf{grad} \beta = 0, \quad (2.26)$$

тогда

$$2\left(\mathbf{v} \cdot \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}}\right) \mathbf{v} = \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}} v^2. \quad (2.27)$$

Из (2.24) с помощью (2.13), (2.27) получим

$$\begin{aligned} & -\frac{\partial}{\partial \mathbf{r}} v_t^2 + 2\left(\mathbf{v} \cdot \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}}\right) \mathbf{v} = \\ & -\frac{1}{c^2} \frac{\hbar^2}{m_0^2} \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}} \left[\frac{1}{\sqrt{\rho}} \frac{\partial^2 \sqrt{\rho}}{\partial t^2} \right] + \frac{\hbar^2}{m_0^2} \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}} \frac{\Delta \sqrt{\rho}}{\sqrt{\rho}}, \end{aligned}$$

или

$$\begin{aligned} & -\frac{\partial}{\partial \mathbf{r}} v_t^2 + 2\left(\mathbf{v} \cdot \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}}\right) \mathbf{v} = \\ & = -\frac{\hbar^2}{m_0^2} \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}} \left[\frac{1}{c^2 \sqrt{\rho}} \frac{\partial^2 \sqrt{\rho}}{\partial t^2} - \frac{\Delta \sqrt{\rho}}{\sqrt{\rho}} \right]. \end{aligned} \quad (2.28)$$

При этом

$$\begin{aligned} & -\frac{\partial}{\partial \mathbf{r}} v_t^2 = -\frac{1}{c^2} \left[\frac{\hbar}{m_0} \right]^2 \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}} \left(\frac{\partial \beta}{\partial t} \right)^2 = \\ & = -2 \frac{1}{c^2} \left[\frac{\hbar}{m_0} \right]^2 \frac{\partial \beta}{\partial t} \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}} \left(\frac{\partial \beta}{\partial t} \right) = \\ & = -2 \frac{1}{c^2} \left[\frac{\hbar}{m_0} \right]^2 \frac{\partial \beta}{\partial t} \frac{\partial}{\partial t} \left(\frac{\partial \beta}{\partial \mathbf{r}} \right) = \\ & = 2 \frac{v_t}{c} \frac{\partial}{\partial t} \mathbf{v} \end{aligned} \quad (2.29)$$

Представим уравнение (2.28) с помощью (2.29) в виде

$$\begin{aligned} & 2 \frac{v_t}{c} \frac{\partial}{\partial t} \mathbf{v} + 2\left(\mathbf{v} \cdot \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}}\right) \mathbf{v} = \\ & = -\frac{\hbar^2}{m_0^2} \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}} \left[\frac{1}{c^2 \sqrt{\rho}} \frac{\partial^2 \sqrt{\rho}}{\partial t^2} - \frac{\Delta \sqrt{\rho}}{\sqrt{\rho}} \right]. \end{aligned} \quad (2.30)$$

Введем дополнительное условие

$$v_t = c. \quad (2.31)$$

Тогда мы получаем систему уравнений гидродинамического типа. Уравнение нераз-

рывности следует из (2.20), (2.31):

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}} \cdot [\rho \mathbf{v}] = 0 \quad (2.32)$$

Уравнение движения следует из (2.30), (2.31):

$$\begin{aligned} & \frac{\partial}{\partial t} \mathbf{v} + \left(\mathbf{v} \cdot \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}}\right) \mathbf{v} = \\ & = -\frac{\hbar^2}{2m_0^2} \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}} \left[\frac{1}{c^2 \sqrt{\rho}} \frac{\partial^2 \sqrt{\rho}}{\partial t^2} - \frac{\Delta \sqrt{\rho}}{\sqrt{\rho}} \right]. \end{aligned} \quad (2.33)$$

Уравнение (2.33) можно также записать в виде:

$$\frac{\partial}{\partial t} \mathbf{v} + \left(\mathbf{v} \cdot \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}}\right) \mathbf{v} = -\frac{\partial}{\partial \mathbf{r}} U^*, \quad (2.34)$$

где U^* – обобщение потенциала Бома для релятивистского случая

$$U^* = \frac{\hbar^2}{2m_0^2} \left[\frac{1}{c^2 \sqrt{\rho}} \frac{\partial^2 \sqrt{\rho}}{\partial t^2} - \frac{\Delta \sqrt{\rho}}{\sqrt{\rho}} \right]. \quad (2.35)$$

Введем переменную

$$x_0 = ct, \quad (2.36)$$

которая часто используется в релятивистской механике, и 4-лапласиан

$$\Delta_4 = \frac{\partial^2}{\partial x_0^2} - \Delta. \quad (2.37)$$

Тогда релятивистский потенциал Бома можно записать в виде:

$$U^* = \frac{\hbar^2}{2m_0^2} \frac{\Delta_4 \sqrt{\rho}}{\sqrt{\rho}}. \quad (2.38)$$

Таким образом, 4-х мерный (релятивистский) потенциал Бома содержит, кроме пространственных производных, еще и производную по времени. Как известно [5], в нерелятивистском случае потенциал Бома имеет вид

$$U^* = -\frac{\hbar^2}{2m^2} \frac{\Delta \sqrt{\rho}}{\sqrt{\rho}}. \quad (2.39)$$

Поскольку

$$\begin{aligned} \Delta_4 \sqrt{\rho} &= \frac{\partial^2}{\partial x_0^2} \sqrt{\rho} - \sum_{i=1}^3 \frac{\partial^2}{\partial x_i^2} \sqrt{\rho} = \frac{\partial}{\partial x_0} \frac{\partial}{\partial x_0} \sqrt{\rho} - \sum_{i=1}^3 \frac{\partial}{\partial x_i} \frac{\partial}{\partial x_i} \sqrt{\rho} = \\ &= \frac{1}{2} \frac{\partial}{\partial x_0} \left[\frac{1}{\sqrt{\rho}} \frac{\partial \rho}{\partial x_0} \right] - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^3 \frac{\partial}{\partial x_i} \left[\frac{1}{\sqrt{\rho}} \frac{\partial \rho}{\partial x_i} \right] = \frac{1}{2} \frac{\partial \rho}{\partial x_0} \frac{\partial}{\partial x_0} \left[\frac{1}{\sqrt{\rho}} \right] + \frac{1}{2\sqrt{\rho}} \frac{\partial^2 \rho}{\partial x_0^2} - \\ & - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^3 \frac{\partial \rho}{\partial x_i} \frac{\partial}{\partial x_i} \left[\frac{1}{\sqrt{\rho}} \right] - \frac{1}{2\sqrt{\rho}} \sum_{i=1}^3 \frac{\partial^2 \rho}{\partial x_i^2} = -\frac{1}{4\rho^{3/2}} \left[\frac{\partial \rho}{\partial x_0} \right]^2 + \frac{1}{2\sqrt{\rho}} \frac{\partial^2 \rho}{\partial x_0^2} + \\ & + \frac{1}{4\rho^{3/2}} \sum_{i=1}^3 \left[\frac{\partial \rho}{\partial x_i} \right]^2 - \frac{1}{2\sqrt{\rho}} \sum_{i=1}^3 \frac{\partial^2 \rho}{\partial x_i^2} \\ \frac{\Delta_4 \sqrt{\rho}}{\sqrt{\rho}} &= -\frac{1}{4\rho^2} \left[\frac{\partial \rho}{\partial x_0} \right]^2 + \frac{1}{2\rho} \frac{\partial^2 \rho}{\partial x_0^2} + \frac{1}{4\rho^2} \sum_{i=1}^3 \left[\frac{\partial \rho}{\partial x_i} \right]^2 - \frac{1}{2\rho} \sum_{i=1}^3 \frac{\partial^2 \rho}{\partial x_i^2}, \end{aligned} \quad (2.40)$$

то потенциал Бомы можно записать в виде:

$$U^* = \frac{\hbar^2}{2m_0^2} \frac{\Delta_4 \sqrt{\rho}}{\sqrt{\rho}} = -\frac{\hbar^2}{8m_0^2 \rho^2} \left[\frac{\partial \rho}{\partial x_0} \right]^2 + \frac{\hbar^2}{4m_0^2 \rho} \frac{\partial^2 \rho}{\partial x_0^2} + \frac{\hbar^2}{8m_0^2 \rho^2} \sum_{i=1}^3 \left[\frac{\partial \rho}{\partial x_i} \right]^2 - \frac{\hbar^2}{4m_0^2 \rho} \sum_{i=1}^3 \frac{\partial^2 \rho}{\partial x_i^2}. \quad (2.41)$$

В частности, в одномерном случае уравнение (2.34) с учетом (2.41) принимает вид:

$$\frac{\partial v_x}{\partial t} + v_x \frac{\partial v_x}{\partial x} = \frac{\partial}{\partial x} \left[-\frac{\hbar^2}{4m_0^2 \rho} \left(\frac{1}{c^2} \frac{\partial^2 \rho}{\partial t^2} - \frac{\partial^2 \rho}{\partial x^2} \right) + \frac{\hbar^2}{8m_0^2 \rho^2} \left[\frac{1}{c^2} \left(\frac{\partial \rho}{\partial t} \right)^2 - \left(\frac{\partial \rho}{\partial x} \right)^2 \right] \right], \quad (2.42)$$

или

$$\frac{\partial v_x}{\partial t} + v_x \frac{\partial v_x}{\partial x} = -\frac{\hbar^2}{4m_0^2} \frac{\partial}{\partial x} \left[\frac{1}{\rho} \left(\frac{1}{c^2} \frac{\partial^2 \rho}{\partial t^2} - \frac{\partial^2 \rho}{\partial x^2} \right) - \frac{1}{2\rho^2} \left[\frac{1}{c^2} \left(\frac{\partial \rho}{\partial t} \right)^2 - \left(\frac{\partial \rho}{\partial x} \right)^2 \right] \right]. \quad (2.43)$$

Если ввести квантовую кинематическую вязкость

$$\frac{\hbar}{m_0} = v_{qu}, \quad (2.44)$$

то получим

$$\frac{\partial v_x}{\partial t} + v_x \frac{\partial v_x}{\partial x} = -\frac{v_{qu}^2}{4} \frac{\partial}{\partial x} \left[\frac{1}{\rho} \left(\frac{1}{c^2} \frac{\partial^2 \rho}{\partial t^2} - \frac{\partial^2 \rho}{\partial x^2} \right) - \frac{1}{2\rho^2} \left[\frac{1}{c^2} \left(\frac{\partial \rho}{\partial t} \right)^2 - \left(\frac{\partial \rho}{\partial x} \right)^2 \right] \right]. \quad (2.45)$$

В нерелятивистском случае из (2.43) имеем:

$$\frac{\partial v_x}{\partial t} + v_x \frac{\partial v_x}{\partial x} = \frac{\hbar^2}{4m_0^2} \frac{\partial}{\partial x} \left[\frac{1}{\rho} \left(\frac{\partial^2 \rho}{\partial x^2} - \frac{1}{2\rho} \left(\frac{\partial \rho}{\partial x} \right)^2 \right) \right]. \quad (2.46)$$

Преобразуем выражение

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} (\rho v_x) + \frac{\partial}{\partial x} (\rho v_x^2) &= \rho \frac{\partial v_x}{\partial t} + \rho v_x \frac{\partial v_x}{\partial x} + v_x \frac{\partial \rho}{\partial t} + v_x \frac{\partial \rho v_x}{\partial x} = \rho \frac{\partial v_x}{\partial t} + \rho v_x \frac{\partial v_x}{\partial x} = \\ &= \rho \left(\frac{\partial v_x}{\partial t} + v_x \frac{\partial v_x}{\partial x} \right). \end{aligned} \quad (2.47)$$

При преобразованиях в (2.47) учтено, что из (2.32) в одномерном случае имеем:

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + \frac{\partial \rho v_x}{\partial x} = 0. \quad (2.48)$$

Тогда (2.46) с учетом (2.47) принимает вид (обозначим $v_x = u$):

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} (\rho u) + \frac{\partial}{\partial x} (\rho u^2) &= \frac{\hbar^2}{4m_0^2} \rho \frac{\partial}{\partial x} \times \\ &\times \left[\frac{1}{\rho} \left(\frac{\partial^2 \rho}{\partial x^2} - \frac{1}{2\rho} \left(\frac{\partial \rho}{\partial x} \right)^2 \right) \right], \end{aligned} \quad (2.49) \quad \text{или}$$

что полностью совпадает с полученным Алексеевым Б.В. в работе [2] выражением

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} (\rho u) + \frac{\partial}{\partial x} (\rho u^2) &= \\ &= \frac{\hbar^2}{4m^2} \rho \frac{\partial}{\partial x} \left\{ \frac{1}{\rho} \left[\gamma \frac{\partial^2 \rho}{\partial x^2} - \delta \frac{1}{\rho} \left(\frac{\partial \rho}{\partial x} \right)^2 \right] \right\} \end{aligned} \quad (2.50)$$

причем в [2] показано, что значения коэффициентов $\gamma = 1$, $\delta = 0.5$ соответствуют уравнению Шредингера.

Отметим, что выражение для скорости v_i (2.19) при использовании дополнительного условия (2.31) принимает вид:

$$c = -\frac{1}{c} \frac{\hbar}{m_0} \frac{\partial \beta}{\partial t}, \quad (2.51)$$

$$\frac{\partial \beta}{\partial t} = -\frac{m_0 c^2}{\hbar}.$$

Интегрируя, получим

$$\beta = -\frac{m_0 c^2}{\hbar} t + const. \quad (2.52)$$

Тогда из (1.4)

$$\psi = \alpha e^{-i \frac{m_0 c^2}{\hbar} t}. \quad (2.53)$$

Здесь постоянная интегрирования включена в коэффициент α волновой функции

$$\psi = \alpha e^{-i \frac{m_0 c^2}{\hbar} t}. \text{ Отметим, что}$$

$$\varpi_{qu} = \frac{m_0 c^2}{\hbar} \quad (2.54)$$

есть квантовая частота.

Появление знака «минус» в показателе экспоненты волновой функции, как подробно описано в работе [5], связано с введением необратимости в систему. Использование условия $v_t = -c$ привело бы к изменению знака в показателе экспоненты и к изменению знака при производной по времени, в частности, в уравнении неразрывности (2.32). Существование таких уравнений невозможно с точки зрения теории необратимых процессов.

Остановимся еще раз на условии $v_t = c$. В релятивистской кинетической теории 4-х вектор гидродинамической скорости определяется как

$$u^\alpha = \left(\frac{c}{\sqrt{1 - \frac{v^2}{c^2}}}, \frac{\mathbf{v}}{\sqrt{1 - \frac{v^2}{c^2}}} \right), \quad \alpha = 1, 2, 3, 4.$$

При этом 4-х мерный вектор потока частиц

$N^\alpha = n_R U^\alpha = n \sqrt{1 - \frac{v^2}{c^2}} u^\alpha$, где n_R – плотность частиц в системе отсчета, в которой $\mathbf{v} = 0$, n – плотность частиц в системе отсчета, относительно которой поток движется со скоростью $\mathbf{v}$. Тогда «временная» компонента $N^\alpha = cn$, т.е. условие $v_t = c$ является обоснованным.

3. Обобщенные релятивистские кинетические уравнения.

Проведем обобщение кинетического уравнения Алексеева (1.2) на релятивистский случай. С этой целью нерелятивистская субстанциональная производная

$$D_{nrel} = \frac{\partial}{\partial t} + v^i \frac{\partial}{\partial x^i}, \quad i = 1, 2, 3, \quad (3.1)$$

трансформируется в релятивистскую субстанциональную производную

$$D_{rel} = p^\alpha \frac{\partial}{\partial x^\alpha}, \quad \alpha = 0, 1, 2, 3, \quad (3.2)$$

$$p^0 = m_0 \gamma c, \quad p^i = m_0 \gamma v^i. \quad (3.3)$$

Здесь m_0 – масса покоя; $\gamma = \frac{1}{\sqrt{1 - \frac{v^2}{c^2}}}$, где

v – модуль скорости частицы в системе наблюдателя. При этом $p^0 = \sqrt{p^2 + m_0^2 c^2}$, поскольку

$$\begin{aligned} \sqrt{p^2 + m_0^2 c^2} &= \sqrt{\frac{m_0^2 v^2}{1 - \frac{v^2}{c^2}} + m_0^2 c^2} = \\ &= \sqrt{\frac{m_0^2 v^2 + m_0^2 c^2 - m_0^2 v^2}{1 - \frac{v^2}{c^2}}} = \\ &= \frac{m_0 c}{\sqrt{1 - \frac{v^2}{c^2}}} = m_0 \gamma c \end{aligned} \quad (3.4)$$

Вводим неподвижную систему координат K и подвижную систему координат K' . Пусть материальное тело движется в системе K со скоростью v^1 вдоль оси x^1 . Пусть система K' движется относительно системы K со скоростью V^1 вдоль оси x^1 . Тогда

$$\begin{aligned} dx^1 &= \frac{dx'^1 + V^1 dt'}{\sqrt{1 - \frac{(V^1)^2}{c^2}}}, \quad dx^{,2} = dx'^{,2}, \\ dx^{,3} &= dx'^{,3}, \quad dt = \frac{dt' + \frac{V^1}{c^2} dx'^1}{\sqrt{1 - \frac{(V^1)^2}{c^2}}}. \end{aligned} \quad (3.5)$$

Разделим почленно первые три равенства на четвертое. Имеем

$$v^1 = \frac{dx^1}{dt} = \frac{dx'^1 + V^1 dt'}{dt' + \frac{V^1}{c^2} dx'^1}, \quad (3.6)$$

$$v^{,2} = \frac{dx'^{,2} \sqrt{1 - \frac{(V^1)^2}{c^2}}}{dt' + \frac{V^1}{c^2} dx'^1}, \quad (3.7)$$

$$v^{,3} = \frac{dx'^{,3} \sqrt{1 - \frac{(V^1)^2}{c^2}}}{dt' + \frac{V^1}{c^2} dx'^1}, \quad (3.8)$$

$$\text{или } v^1 = \frac{\frac{dx'^1}{dt'} + V^1}{1 + \frac{V^1}{c^2} \frac{dx'^1}{dt'}} = \frac{v'^1 + V^1}{1 + \frac{V^1 v'^1}{c^2}} \quad (3.9)$$

$$v^{',2} = \frac{v^{',2} \sqrt{1 - \frac{(V^1)^2}{c^2}}}{1 + \frac{V^1}{c^2} v^{',1}}, \quad (3.10)$$

$$v^{',3} = \frac{v^{',3} \sqrt{1 - \frac{(V^1)^2}{c^2}}}{1 + \frac{V^1}{c^2} v^{',1}}. \quad (3.11)$$

Соотношения (3.9) – (3.11) могут трактоваться следующим образом – какие компоненты скорости видит неподвижный наблюдатель, если в подвижной системе составляющие скорости есть $v^{',1}$, $v^{',2}$, $v^{',3}$. Пусть

$$f[t(t', x'^1), x^1(t', x'^1), x'^2, x'^3].$$

Преобразования Лоренца для координат и времени имеют вид:

$$\begin{aligned} x^1 &= \frac{x'^1 + V^1 t'}{\sqrt{1 - \frac{(V^1)^2}{c^2}}}, \quad x'^2 = x'^2, \\ x'^3 &= x'^3, \quad t = \frac{t' + \frac{V^1}{c^2} x'^1}{\sqrt{1 - \frac{(V^1)^2}{c^2}}}. \end{aligned} \quad (3.12)$$

Найдем некоторые частные производные, необходимые нам в дальнейшем:

$$\begin{aligned} \frac{\partial f}{\partial t'} &= \left[\frac{\partial f}{\partial t} \right]_{x^1, x'^2, x'^3 = \text{const}} \left[\frac{\partial t}{\partial t'} \right]_{x'^1 = \text{const}} + \left[\frac{\partial f}{\partial x^1} \right]_{t, x'^2, x'^3 = \text{const}} \left[\frac{\partial x^1}{\partial t'} \right]_{x'^1 = \text{const}} + \\ &+ \left[\frac{\partial f}{\partial x'^2} \right]_{t, x^1, x'^3 = \text{const}} \left[\frac{\partial x'^2}{\partial t'} \right]_{x'^2 = \text{const}} + \left[\frac{\partial f}{\partial x'^3} \right]_{t, x^1, x'^2 = \text{const}} \left[\frac{\partial x'^3}{\partial t'} \right]_{x'^3 = \text{const}} \end{aligned}$$

Учитывая, что 2 последние слагаемые обращаются в 0, имеем

$$\begin{aligned} \frac{\partial f}{\partial t'} &= \left[\frac{\partial f}{\partial t} \right]_{x^1, x'^2, x'^3 = \text{const}} \left[\frac{\partial t}{\partial t'} \right]_{x'^1 = \text{const}} + \left[\frac{\partial f}{\partial x^1} \right]_{t, x'^2, x'^3 = \text{const}} \left[\frac{\partial x^1}{\partial t'} \right]_{x'^1 = \text{const}}, \\ \frac{\partial f}{\partial t'} &= \left[\frac{\partial f}{\partial t} \right]_{x^1, x'^2, x'^3 = \text{const}} \frac{1}{\sqrt{1 - \frac{(V^1)^2}{c^2}}} + \left[\frac{\partial f}{\partial x^1} \right]_{t, x'^2, x'^3 = \text{const}} \frac{V^1}{\sqrt{1 - \frac{(V^1)^2}{c^2}}}. \end{aligned} \quad (3.13)$$

Для пространственных производных аналогично получаем

$$\begin{aligned} \frac{\partial f}{\partial x'^1} &= \left[\frac{\partial f}{\partial t} \right]_{x^1, x'^2, x'^3 = \text{const}} \left[\frac{\partial t}{\partial x'^1} \right]_{t' = \text{const}} + \left[\frac{\partial f}{\partial x^1} \right]_{t, x'^2, x'^3 = \text{const}} \left[\frac{\partial x^1}{\partial x'^1} \right]_{t' = \text{const}} + \\ &+ \left[\frac{\partial f}{\partial x'^2} \right]_{t, x^1, x'^3 = \text{const}} \left[\frac{\partial x'^2}{\partial x'^1} \right]_{x'^2 = \text{const}} + \left[\frac{\partial f}{\partial x'^3} \right]_{t, x^1, x'^2 = \text{const}} \left[\frac{\partial x'^3}{\partial x'^1} \right]_{x'^3 = \text{const}} \\ \frac{\partial f}{\partial x'^1} &= \left[\frac{\partial f}{\partial t} \right]_{x^1, x'^2, x'^3 = \text{const}} \left[\frac{\partial t}{\partial x'^1} \right]_{t' = \text{const}} + \left[\frac{\partial f}{\partial x^1} \right]_{t, x'^2, x'^3 = \text{const}} \left[\frac{\partial x^1}{\partial x'^1} \right]_{t' = \text{const}}, \\ \frac{\partial f}{\partial x'^1} &= \left[\frac{\partial f}{\partial t} \right]_{x^1, x'^2, x'^3 = \text{const}} \frac{\frac{V^1}{c^2}}{\sqrt{1 - \frac{(V^1)^2}{c^2}}} + \left[\frac{\partial f}{\partial x^1} \right]_{t, x'^2, x'^3 = \text{const}} \frac{1}{\sqrt{1 - \frac{(V^1)^2}{c^2}}}. \end{aligned} \quad (3.14)$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial f}{\partial x'^2} &= \left[\frac{\partial f}{\partial t} \right]_{x^1, x'^2, x'^3 = \text{const}} \left[\frac{\partial t}{\partial x'^2} \right]_{t', x'^1 = \text{const}} + \left[\frac{\partial f}{\partial x^1} \right]_{t, x'^2, x'^3 = \text{const}} \left[\frac{\partial x^1}{\partial x'^2} \right]_{t', x'^1 = \text{const}} + \\ &+ \left[\frac{\partial f}{\partial x'^2} \right]_{t, x^1, x'^3 = \text{const}} \left[\frac{\partial x'^2}{\partial x'^2} \right]_{x'^2 = \text{const}} + \left[\frac{\partial f}{\partial x'^3} \right]_{t, x^1, x'^2 = \text{const}} \left[\frac{\partial x'^3}{\partial x'^2} \right]_{x'^3 = \text{const}} \end{aligned} \quad (3.15)$$

$$\frac{\partial f}{\partial x'^2} = \left[\frac{\partial f}{\partial x'^2} \right]_{t, x^1, x'^3 = \text{const}} \quad (3.16)$$

Аналогично

$$\frac{\partial f}{\partial x'^3} = \left[\frac{\partial f}{\partial x^3} \right]_{t, x^1, x'^2 = \text{const}}. \quad (3.17)$$

Рассмотрим релятивистскую субстанциональную производную (3.2) в системе K' . Подставляя значения импульсов (3.3) и выражения (3.13), (3.14), (3.16), (3.17), получим:

$$\begin{aligned} & m_0 \gamma' \frac{\partial f}{\partial t'} + m_0 \gamma' v'^1 \frac{\partial f}{\partial x'^1} + m_0 \gamma' v'^2 \frac{\partial f}{\partial x'^2} + m_0 \gamma' v'^3 \frac{\partial f}{\partial x'^3} = \\ & = m_0 \gamma' \left[\frac{\partial f}{\partial t} \right] \frac{1}{\sqrt{1 - \frac{(V^1)^2}{c^2}}} + m_0 \gamma' \left[\frac{\partial f}{\partial x^1} \right] \frac{V^1}{\sqrt{1 - \frac{(V^1)^2}{c^2}}} + m_0 \gamma' v'^1 \left[\frac{\partial f}{\partial t} \right] \frac{\frac{V^1}{c^2}}{\sqrt{1 - \frac{(V^1)^2}{c^2}}} + \\ & + m_0 \gamma' v'^1 \left[\frac{\partial f}{\partial x^1} \right] \frac{1}{\sqrt{1 - \frac{(V^1)^2}{c^2}}} + m_0 \gamma' v'^2 \frac{\partial f}{\partial x'^2} + m_0 \gamma' v'^3 \frac{\partial f}{\partial x'^3} = \\ & = m_0 \gamma' \left[\frac{\partial f}{\partial t} \right] \left[\frac{1}{\sqrt{1 - \frac{(V^1)^2}{c^2}}} + v'^1 \frac{\frac{V^1}{c^2}}{\sqrt{1 - \frac{(V^1)^2}{c^2}}} \right] + m_0 \gamma' \left[\frac{\partial f}{\partial x^1} \right] \left[\frac{V^1}{\sqrt{1 - \frac{(V^1)^2}{c^2}}} + v'^1 \frac{1}{\sqrt{1 - \frac{(V^1)^2}{c^2}}} \right] + \\ & + m_0 \gamma' v'^2 \left[\frac{\partial f}{\partial x'^2} \right] + m_0 \gamma' v'^3 \left[\frac{\partial f}{\partial x'^3} \right] \end{aligned} \quad (3.18)$$

Используем формулы (3.9)-(3.11) для скоростей. Выразим из них $(v'^1 + V^1)$, v'^2 , v'^3 и подставим в (3.18):

$$\begin{aligned} & m_0 \gamma' \left\{ \frac{\partial f}{\partial t'} + v'^1 \frac{\partial f}{\partial x'^1} + v'^2 \frac{\partial f}{\partial x'^2} + v'^3 \frac{\partial f}{\partial x'^3} \right\} = \\ & = m_0 \gamma' \left[\frac{\partial f}{\partial t} \right] \left[\frac{1}{\sqrt{1 - \frac{(V^1)^2}{c^2}}} + v'^1 \frac{\frac{V^1}{c^2}}{\sqrt{1 - \frac{(V^1)^2}{c^2}}} \right] + \\ & + m_0 \gamma' v'^1 \left[\frac{\partial f}{\partial x^1} \right] \frac{1 + \frac{V^1 v'^1}{c^2}}{\sqrt{1 - \frac{(V^1)^2}{c^2}}} + m_0 \gamma' v'^2 \left[\frac{\partial f}{\partial x'^2} \right] \frac{1 + \frac{V^1 v'^1}{c^2}}{\sqrt{1 - \frac{(V^1)^2}{c^2}}} + m_0 \gamma' v'^3 \left[\frac{\partial f}{\partial x'^3} \right] \frac{1 + \frac{V^1 v'^1}{c^2}}{\sqrt{1 - \frac{(V^1)^2}{c^2}}} = \\ & = m_0 \gamma' \frac{1 + \frac{V^1 v'^1}{c^2}}{\sqrt{1 - \frac{(V^1)^2}{c^2}}} \left\{ \frac{\partial f}{\partial t} + v^1 \frac{\partial f}{\partial x^1} + v'^2 \frac{\partial f}{\partial x'^2} + v'^3 \frac{\partial f}{\partial x'^3} \right\} \end{aligned} \quad (3.19)$$

или

$$\frac{\partial f}{\partial t'} + v'^1 \frac{\partial f}{\partial x'^1} + v'^2 \frac{\partial f}{\partial x'^2} + v'^3 \frac{\partial f}{\partial x'^3} = \frac{1 + \frac{V^1 v'^1}{c^2}}{\sqrt{1 - \frac{(V^1)^2}{c^2}}} \left\{ \frac{\partial f}{\partial t} + v^1 \frac{\partial f}{\partial x^1} + v'^2 \frac{\partial f}{\partial x'^2} + v'^3 \frac{\partial f}{\partial x'^3} \right\} \quad (3.20)$$

Преобразуем коэффициент перед фигурной скобкой. Используя (3.9), имеем:

$$\begin{aligned}
\frac{(v^1)^2}{c^2} &= \frac{1}{c^2} \left[\frac{v'^1 + V^1}{1 + \frac{v'^1 V^1}{c^2}} \right]^2, \\
1 - \frac{(v^1)^2}{c^2} &= 1 - \frac{1}{c^2} \frac{(v'^1 + V^1)^2}{\left(1 + \frac{v'^1 V^1}{c^2}\right)^2} = \frac{1}{\left(1 + \frac{v'^1 V^1}{c^2}\right)^2} \left[\left(1 + \frac{v'^1 V^1}{c^2}\right)^2 - \frac{1}{c^2} (v'^1 + V^1)^2 \right] = \\
&= \frac{1}{\left(1 + \frac{v'^1 V^1}{c^2}\right)^2} \left[1 + 2 \frac{v'^1 V^1}{c^2} + \left(\frac{v'^1 V^1}{c^2}\right)^2 - \frac{1}{c^2} ((v'^1)^2 + (V^1)^2 + 2v'^1 V^1) \right]
\end{aligned} \tag{3.21}$$

или

$$1 - \frac{(v^1)^2}{c^2} = \frac{1}{\left(1 + \frac{v'^1 V^1}{c^2}\right)^2} \left[1 + \left(\frac{v'^1 V^1}{c^2}\right)^2 - \frac{1}{c^2} ((v'^1)^2 + (V^1)^2) \right],$$

откуда

$$\gamma = \frac{1}{\sqrt{1 - \frac{(v^1)^2}{c^2}}} = \frac{1 + \frac{v'^1 V^1}{c^2}}{\sqrt{1 + \left(\frac{v'^1 V^1}{c^2}\right)^2 - \frac{1}{c^2} ((v'^1)^2 + (V^1)^2)}} \tag{3.22}$$

Преобразуем знаменатель в (3.22):

$$\begin{aligned}
\sqrt{1 + \left(\frac{V^1}{c^2} v'^1\right)^2 - \frac{1}{c^2} ((v'^1)^2 + (V^1)^2)} &= \sqrt{1 - \frac{(V^1)^2}{c^2} + \left(\frac{V^1}{c^2} v'^1\right)^2 - \frac{(v'^1)^2}{c^2}} = \\
&= \sqrt{1 - \frac{(V^1)^2}{c^2} - \frac{(v'^1)^2}{c^2} \left(1 - \frac{(V^1)^2}{c^2}\right)} = \sqrt{\left(1 - \frac{(V^1)^2}{c^2}\right) \left(1 - \frac{(v'^1)^2}{c^2}\right)} = \\
&= \sqrt{\left(1 - \frac{(V^1)^2}{c^2}\right)} \sqrt{\left(1 - \frac{(v'^1)^2}{c^2}\right)}
\end{aligned} \tag{3.23}$$

Из (3.22), (3.23) следует:

$$\gamma = \frac{1}{\sqrt{1 - \frac{(v^1)^2}{c^2}}} = \frac{1 + \frac{v'^1 V^1}{c^2}}{\sqrt{1 - \frac{(V^1)^2}{c^2}} \sqrt{1 - \frac{(v'^1)^2}{c^2}}}, \tag{3.24}$$

или

$$\frac{\gamma}{\gamma'} = \frac{1 + \frac{v'^1 V^1}{c^2}}{\sqrt{1 - \frac{(V^1)^2}{c^2}}}. \tag{3.25}$$

Используем (3.25) для преобразования (3.20). Имеем инвариантную запись

$$m_0 \gamma' \left\{ \frac{\partial f}{\partial t'} + v'^1 \frac{\partial f}{\partial x'^1} + v'^2 \frac{\partial f}{\partial x'^2} + v'^3 \frac{\partial f}{\partial x'^3} \right\} = m_0 \gamma \left\{ \frac{\partial f}{\partial t} + v^1 \frac{\partial f}{\partial x^1} + v^2 \frac{\partial f}{\partial x^2} + v^3 \frac{\partial f}{\partial x^3} \right\} \tag{3.26}$$

или, в эквивалентных формах

$$D_{rel} = D_{rel}' , \quad (3.27)$$

$$p^\alpha \frac{\partial}{\partial x^\alpha} = p'^\alpha \frac{\partial}{\partial x'^\alpha} . \quad (3.28)$$

Переходим к обобщенному релятивистскому уравнению Больцмана (ОРУБ). Процедура релятивистского обобщения кинетического нерелятивистского уравнения Алексеева заключается в следующем:

Этап 1. Уравнение (1.2) почленно умножается на $m_0 \gamma$. В результате в левой части уравнения появляется комбинация лоренц-инвариантных субстанциональных производных (см. (3.26) – (3.28)), поскольку инвариантным является выражение $p^\alpha \frac{\partial}{\partial x^\alpha} = inv$.

Однако,

$$p^\alpha \frac{\partial f}{\partial x^\alpha} - p^\alpha \frac{\partial}{\partial x^\alpha} \left[\frac{\tau}{m_0} \left(p^\beta \frac{\partial}{\partial x^\beta} f \right) \right] = inv , \quad (3.29)$$

если среднее время между столкновениями

$$\tau = \tau' = \tau_0 = inv , \quad (3.30)$$

не зависит от выбора системы координат, определяется собственным временем движения частиц и, следовательно, также является инвариантом.

Этап 2. Запишем теперь ОРУБ в виде:

$$p^\alpha \frac{\partial f}{\partial x^\alpha} - p^\alpha \frac{\partial}{\partial x^\alpha} \left[\frac{\tau}{m_0} \left(p^\beta \frac{\partial}{\partial x^\beta} f \right) \right] = m_0 \gamma J^{B,rel} , \quad \alpha, \beta = 0, 1, 2, 3. \quad (3.31)$$

Правая часть уравнения (3.31) должна представлять лоренц - инвариантный интеграл столкновений

$$J_{INV}^{B,rel} = m_0 \gamma J^{B,rel} . \quad (3.32)$$

Нас интересует прямое преобразование интеграла Больцмана, имеющего вид [11]:

$$J^{B,rel} = \int [f_*^{invert} f^{invert} - f_* f] v_g \sigma d\Omega \frac{p_\alpha p_*^\alpha}{p^0 p_*^0} d^3 p_* , \quad (3.33)$$

$$J^{B,rel} = \int [f_*^{invert} f^{invert} - f_* f] v_g \sigma d\Omega \frac{p_\alpha p_*^\alpha}{m_0 \gamma c} \frac{d^3 p_*}{p_*^0} , \quad (3.38)$$

или

$$J_{INV}^{B,rel} = m_0 \gamma J^{B,rel} = \int [f_*^{invert} f^{invert} - f_* f] \frac{v_g}{c} \sigma p_\alpha p_*^\alpha d\Omega \frac{d^3 p_*}{p_*^0} = inv . \quad (3.39)$$

Для отношения v_g / c справедливо соотношение [11]

$$v_g = c \sqrt{1 - \frac{m_0^2 c^4}{(p_\alpha p_*^\alpha)^2}} , \quad (3.40)$$

используя которое, находим из (3.39)

где σ – дифференциальное сечение столкновения, $d\Omega$ – элементарный телесный угол, знак «invert» далее используется для обозначения характеристик обратных столкновений, поскольку знак «штрих» уже занят параметрами подвижной системы координат, при этом

$$v_g = \frac{p^0 p_*^0}{p_\alpha p_*^\alpha} \sqrt{(\mathbf{v} - \mathbf{v}_*)^2 - \frac{1}{c^2} (\mathbf{v} \times \mathbf{v}_*)^2} \quad (3.34)$$

Покажем, что интеграл столкновений (3.33) действительно переходит в больцмановский локальный интеграл в нерелятивистском случае. С этой целью используем соотношение (см. [11]):

$$p_\alpha p_*^\alpha = \left(1 - \frac{\mathbf{v} \cdot \mathbf{v}_*}{c} \right) p_*^0 p^0$$

или

$$\frac{p_\alpha p_*^\alpha}{p_*^0 p^0} = 1 - \frac{\mathbf{v} \cdot \mathbf{v}_*}{c} \quad (3.35)$$

В нерелятивистском приближении

$$\begin{aligned} J^B &= \int [f_*^{invert} f^{invert} - f_* f] v_g \sigma d\Omega \frac{p_\alpha p_*^\alpha}{p^0 p_*^0} d^3 p_* = \\ &= \int [f_*^{invert} f^{invert} - f_* f] v_g \sigma d\Omega d^3 p_* = \\ &= \int [f_*^{invert} f^{invert} - f_* f] v_g^{nonrel} \sigma d\Omega d^3 p_* = \\ &= \int [f_*^{invert} f^{invert} - f_* f] |\mathbf{v} - \mathbf{v}_*| \sigma d\Omega d^3 p_* \end{aligned} \quad (3.36)$$

Запишем теперь (3.33) в виде

$$J^{B,rel} = \int [f_*^{invert} f^{invert} - f_* f] v_g \sigma d\Omega \frac{p_\alpha p_*^\alpha}{p^0} \frac{d^3 p_*}{p_*^0} \quad (3.37)$$

и отметим, что $\frac{d^3 p_*}{p_*^0}$ есть инвариант (см. [11]).

Приведенный интеграл (3.37) не инвариантен относительно преобразования Лоренца из-за присутствия p^0 в знаменателе.

Подставим $p^0 = m_0 \gamma c$. Имеем из (3.37)

$$J_{INV}^{B,rel} = m_0 \gamma J^{B,rel} = \int [f_*^{invert} f^{invert} - f_* f] \sqrt{(p_\alpha p_*^\alpha)^2 - m_0^4 c^4} d\Omega \frac{d^3 p_*}{p_*^0} = inv. \quad (3.41)$$

Это инвариантный релятивистский интеграл столкновений. Тем самым доказано, что правая интегральная часть ОРУБ является лоренц – инвариантной.

Этап 3. Записываем ОРУБ в виде

$$p^\alpha \frac{\partial f}{\partial x^\alpha} - p^\alpha \frac{\partial}{\partial x^\alpha} \left[\frac{\tau}{m_0} \left(p^\beta \frac{\partial}{\partial x^\beta} f \right) \right] = \int [f_*^{invert} f^{invert} - f_* f] \sqrt{(p_\alpha p_*^\alpha)^2 - m_0^4 c^4} d\Omega \frac{d^3 p_*}{p_*^0}. \quad (3.41)$$

Таким образом, инвариантное релятивистское обобщенное уравнение Больцмана записывается в виде:

$$p^\alpha \frac{\partial f}{\partial x^\alpha} - p^\alpha \frac{\partial}{\partial x^\alpha} \left[\frac{\tau}{m_0} \left(p^\beta \frac{\partial}{\partial x^\beta} f \right) \right] = J_{INV}^{B,rel}, \quad \alpha = 0, 1, 2, 3. \quad (3.43)$$

Обратим внимание на размерность физических величин, входящих в (3.43).

$\int f d^3 p = n$, где n – концентрация частиц.

Тогда

$$\begin{aligned} \frac{\frac{2}{c} \frac{cm}{c} \frac{2}{c} \frac{cm}{c} \frac{2}{c} \frac{cm}{c}}{c} [f] &= \frac{1}{cm^3}, \\ [f] &= \frac{c^3}{z^3 cm^6}, \left[p^\alpha \frac{\partial f}{\partial x^\alpha} \right] = \frac{2}{c} \frac{c^3}{z^3 cm^6} = \frac{c^2}{z^2 cm^6}, \\ [J_{INV}^{B,rel}] &= [f]^2 \left(\frac{2}{c} \frac{cm}{c} \right)^4 cm^2 = \\ &= \frac{c^6}{z^6 cm^{12}} \frac{cm^4}{c^4} z^4 cm^2 = \frac{c^2}{z^2 cm^6}. \end{aligned}$$

На основе полученного релятивистского обобщенного уравнения Больцмана могут быть выведены обобщенные релятивистские гидродинамические уравнения.

4. Модельные обобщенные релятивистские кинетические уравнения.

Рассмотрим одномерный случай и преобразование релятивистской субстанциональной производной другим способом, который приводит к дополнительным, полезным при дальнейших преобразованиях, соотношениям. В системе наблюдателя K релятивистская субстанциональная производная имеет вид

$$D_{rel}^1 = p^0 \frac{\partial}{\partial x^0} + p^1 \frac{\partial}{\partial x^1} = m_0 \gamma c \frac{\partial}{\partial x^0} + p^1 \frac{\partial}{\partial x^1} = m_0 \gamma c \frac{\partial}{\partial ct} + p^1 \frac{\partial}{\partial x^1} = m_0 \gamma \frac{\partial}{\partial t} + p^1 \frac{\partial}{\partial x^1} \quad (4.1)$$

где $\gamma = \frac{1}{\sqrt{1 - \frac{(v^1)^2}{c^2}}}$.

Преобразуем (4.1)

$$D_{rel}^1 = m_0 \gamma \frac{\partial}{\partial t} + p^1 \frac{\partial}{\partial x^1} = m_0 \gamma \frac{\partial}{\partial t'} \frac{\partial t'}{\partial t} + m v^1 \frac{\partial}{\partial x'^1} \frac{\partial x'^1}{\partial x^1} = m_0 \gamma \left(\frac{\partial}{\partial t'} \frac{\partial t'}{\partial t} + v^1 \frac{\partial}{\partial x'^1} \frac{\partial x'^1}{\partial x^1} \right) \quad (4.2)$$

при вычислении производных $\frac{\partial t'}{\partial t}$, $\frac{\partial x'^1}{\partial x^1}$ используем преобразования Лоренца (3.5)

$$\begin{aligned} dt &= \frac{dt' + \frac{V^1}{c^2} dx'^1}{\sqrt{1 - \frac{(V^1)^2}{c^2}}}, \\ dt' &= \sqrt{1 - \frac{(V^1)^2}{c^2}} dt - \frac{V^1}{c^2} dx'^1, \\ \frac{\partial t'}{\partial t} &= \sqrt{1 - \frac{(V^1)^2}{c^2}} - \frac{V^1}{c^2} \frac{\partial x'^1}{\partial t} = \\ &= \sqrt{1 - \frac{(V^1)^2}{c^2}} - \frac{V^1}{c^2} \frac{\partial x'^1}{\partial t'} \frac{\partial t'}{\partial t}, \end{aligned}$$

откуда находим

$$\frac{\partial t'}{\partial t} \left(1 + \frac{V^1}{c^2} v'^1 \right) = \sqrt{1 - \frac{(V^1)^2}{c^2}}, \quad (4.3)$$

или

$$\frac{\partial t'}{\partial t} = \frac{\sqrt{1 - \frac{(V^1)^2}{c^2}}}{1 + \frac{V^1}{c^2} v'^1}. \quad (4.4)$$

Из (4.3), (4.4) следует

$$\frac{\partial t'}{\partial t} = \frac{\gamma'}{\gamma}. \quad (4.5)$$

Найдем $\frac{\partial x'^1}{\partial x^1}$. Из соотношения (3.5)

$$dx^1 = (dx'^1 + V^1 dt') / \sqrt{1 - \frac{(V^1)^2}{c^2}} \text{ следует}$$

$$dx'^1 = \sqrt{1 - \frac{(V^1)^2}{c^2}} dx^1 - V^1 dt', \quad (4.6)$$

или

$$\begin{aligned} \frac{\partial x'^1}{\partial x^1} &= \sqrt{1 - \frac{(V^1)^2}{c^2}} - V^1 \frac{\partial t'}{\partial x^1} =, \\ &= \sqrt{1 - \frac{(V^1)^2}{c^2}} - V^1 \frac{\partial t'}{\partial x'^1} \frac{\partial x'^1}{\partial x^1} \\ \frac{\partial x'^1}{\partial x^1} \left(1 + V^1 \frac{\partial t'}{\partial x'^1} \right) &= \sqrt{1 - \frac{(V^1)^2}{c^2}}, \\ \frac{\partial x'^1}{\partial x^1} \left(1 + \frac{V^1}{v'^1} \right) &= \sqrt{1 - \frac{(V^1)^2}{c^2}}. \end{aligned}$$

$$\text{Итак, } \frac{\partial x'^1}{\partial x^1} = \frac{\sqrt{1 - \frac{(V^1)^2}{c^2}}}{1 + \frac{V^1}{v'^1}}. \quad (4.7)$$

Субстанциональная производная приводится к виду:

$$\begin{aligned} D^1_{rel} &= \\ &= m \sqrt{1 - \frac{(V^1)^2}{c^2}} \left(\frac{1}{1 + \frac{V^1}{c^2} v'^1} \frac{\partial}{\partial t'} + v'^1 \frac{1}{1 + \frac{V^1}{v'^1}} \frac{\partial}{\partial x'^1} \right) \end{aligned} \quad (4.8)$$

Используем (3.9) для преобразования v^1 в (4.8). Получим:

$$\begin{aligned} D^1_{rel} &= m \sqrt{1 - \frac{(V^1)^2}{c^2}} \left(\frac{1}{1 + \frac{V^1}{c^2} v'^1} \frac{\partial}{\partial t'} + \frac{v'^1 + V^1}{1 + \frac{V^1}{c^2} v'^1} \frac{1}{1 + \frac{V^1}{v'^1}} \frac{\partial}{\partial x'^1} \right) = \\ &= m \frac{\sqrt{1 - \frac{(V^1)^2}{c^2}}}{1 + \frac{V^1}{c^2} v'^1} \left(\frac{\partial}{\partial t'} + \frac{v'^1 + V^1}{1 + \frac{V^1}{v'^1}} \frac{\partial}{\partial x'^1} \right) = m \frac{\sqrt{1 - \frac{(V^1)^2}{c^2}}}{1 + \frac{V^1}{c^2} v'^1} \left(\frac{\partial}{\partial t'} + v'^1 \frac{\partial}{\partial x'^1} \right) \end{aligned} \quad (4.9)$$

Итак,

$$D^1_{rel} = m \left(\frac{\partial}{\partial t} + v^1 \frac{\partial}{\partial x^1} \right) = m \frac{\sqrt{1 - \frac{(V^1)^2}{c^2}}}{1 + \frac{V^1}{c^2} v'^1} \left(\frac{\partial}{\partial t'} + v'^1 \frac{\partial}{\partial x'^1} \right), \quad (4.10)$$

$$\text{или } \frac{\partial}{\partial t} + v^1 \frac{\partial}{\partial x^1} = \frac{\sqrt{1 - \frac{(V^1)^2}{c^2}}}{1 + \frac{V^1}{c^2} v'^1} \left(\frac{\partial}{\partial t'} + v'^1 \frac{\partial}{\partial x'^1} \right). \quad (4.11)$$

Если $V^1 = 0$, то, как и следовало ожидать,

$$\frac{\partial}{\partial t} + v^1 \frac{\partial}{\partial x^1} = \frac{\partial}{\partial t'} + v'^1 \frac{\partial}{\partial x'^1}. \quad (4.12)$$

Отметим, что при $V^1 = c$ наблюдатель в покоящейся системе координат видит, что в системе K' , движущейся со скоростью света, комбинация

$$\frac{\partial}{\partial t} + v^1 \frac{\partial}{\partial x^1} = 0$$

обращается в нуль.

Докажем инвариантность

$$D^1_{rel} = p^0 \frac{\partial}{\partial x^0} + p^1 \frac{\partial}{\partial x^1} :$$

$$\begin{aligned} D^1_{rel} &= m \frac{\sqrt{1 - \frac{(V^1)^2}{c^2}}}{1 + \frac{V^1}{c^2} v'^1} \left(\frac{\partial}{\partial t'} + v'^1 \frac{\partial}{\partial x'^1} \right) = \\ &= \frac{m}{m'} \frac{\sqrt{1 - \frac{(V^1)^2}{c^2}}}{1 + \frac{V^1}{c^2} v'^1} \left(m' \frac{\partial}{\partial t'} + p'^1 \frac{\partial}{\partial x'^1} \right) = \\ &= \frac{\sqrt{1 - \frac{(v'^1)^2}{c^2}}}{\sqrt{1 - \frac{(v^1)^2}{c^2}}} \frac{\sqrt{1 - \frac{(V^1)^2}{c^2}}}{1 + \frac{V^1}{c^2} v'^1} \left(m' \frac{\partial}{\partial t'} + p'^1 \frac{\partial}{\partial x'^1} \right) \end{aligned} \quad (4.13)$$

Здесь $m = m_0 \gamma$, $m' = m_0 \gamma'$. Подставляя выражение (3.24) для γ в (4.13), имеем:

$$D_{rel}^1 = \frac{1}{\sqrt{1 - \frac{(v^1)^2}{c^2}}} \frac{1}{\gamma} \left(m' \frac{\partial}{\partial t'} + p'^1 \frac{\partial}{\partial x'^1} \right) =$$

$$= m' \frac{\partial}{\partial t'} + p'^1 \frac{\partial}{\partial x'^1}. \quad (4.14)$$

Итак, доказано другим способом, что

$$D_{rel}^1 = m \frac{\partial}{\partial t} + p^1 \frac{\partial}{\partial x^1} =$$

$$= m' \frac{\partial}{\partial t'} + p'^1 \frac{\partial}{\partial x'^1}, \quad (4.15)$$

$$D_{rel}^1 = D_{rel}^{1'}, \quad (4.16)$$

или в другой форме

$$\frac{m_0}{\sqrt{1 - \frac{(v^1)^2}{c^2}}} \left(\frac{\partial}{\partial t} + v^1 \frac{\partial}{\partial x^1} \right) =$$

$$= \frac{m_0}{\sqrt{1 - \frac{(v'^1)^2}{c^2}}} \left(\frac{\partial}{\partial t'} + v'^1 \frac{\partial}{\partial x'^1} \right). \quad (4.17)$$

Заметим, что

$$p^0 \frac{\partial}{\partial x^0} = m_0 \gamma c \frac{\partial}{\partial x^0} = m_0 \gamma \frac{\partial}{\partial t} = m \frac{\partial}{\partial t}$$

и в одномерном случае (3.31)

$$p^\alpha \frac{\partial f}{\partial x^\alpha} - p^\alpha \frac{\partial}{\partial x^\alpha} \left[\frac{\tau}{m_0} \left(p^\beta \frac{\partial}{\partial x^\beta} f \right) \right] =$$

$$= m_0 \gamma J^{B,rel}$$

принимает вид:

$$m \left(\frac{\partial}{\partial t} + v^1 \frac{\partial}{\partial x^1} \right) f - m \left(\frac{\partial}{\partial t} + v^1 \frac{\partial}{\partial x^1} \right) \times$$

$$\times \left[\frac{\tau}{m_0} m \left(\frac{\partial}{\partial t} + v^1 \frac{\partial}{\partial x^1} \right) f \right] = m J^{B,rel},$$

или

$$\left(\frac{\partial}{\partial t} + v^1 \frac{\partial}{\partial x^1} \right) f - \left(\frac{\partial}{\partial t} + v^1 \frac{\partial}{\partial x^1} \right) \times$$

$$\times \left[\tau \gamma \left(\frac{\partial}{\partial t} + v^1 \frac{\partial}{\partial x^1} \right) f \right] = J^{B,rel}. \quad (4.18)$$

Инвариантное время $\tau_0 = \tau$ имеет смысл собственного интервала времени, а

$$\tau \gamma = \frac{\tau}{\sqrt{1 - \frac{v^2}{c^2}}} \quad (4.19)$$

имеет смысл интервала времени в системе отсчета K .

Переходим в подвижную систему координат K' . Используя представление (4.9) и формулу (3.25) для $\frac{\gamma}{\gamma'}$, имеем из (4.18)

$$\frac{\sqrt{1 - \frac{(V^1)^2}{c^2}}}{1 + \frac{V^1}{c^2} v'^1} \left(\frac{\partial}{\partial t'} + v'^1 \frac{\partial}{\partial x'^1} \right) f -$$

$$- \frac{\sqrt{1 - \frac{(V^1)^2}{c^2}}}{1 + \frac{V^1}{c^2} v'^1} \left(\frac{\partial}{\partial t'} + v'^1 \frac{\partial}{\partial x'^1} \right) \times$$

$$\times \left[\tau \gamma' \frac{1 + \frac{V^1}{c^2} v'^1}{\sqrt{1 - \frac{(V^1)^2}{c^2}}} \frac{\sqrt{1 - \frac{(V^1)^2}{c^2}}}{1 + \frac{V^1}{c^2} v'^1} \left(\frac{\partial}{\partial t'} + v'^1 \frac{\partial}{\partial x'^1} \right) f \right] =$$

$$= J^{B,rel} \quad (4.20)$$

или

$$\left(\frac{\partial}{\partial t'} + v'^1 \frac{\partial}{\partial x'^1} \right) f - \left(\frac{\partial}{\partial t'} + v'^1 \frac{\partial}{\partial x'^1} \right) \times$$

$$\times \left[\tau \gamma' \left(\frac{\partial}{\partial t'} + v'^1 \frac{\partial}{\partial x'^1} \right) f \right] =$$

$$= \frac{1 + \frac{V^1}{c^2} v'^1}{\sqrt{1 - \frac{(V^1)^2}{c^2}}} J^{B,rel} \quad (4.21)$$

$$\left(\frac{\partial}{\partial t'} + v'^1 \frac{\partial}{\partial x'^1} \right) f - \left(\frac{\partial}{\partial t'} + v'^1 \frac{\partial}{\partial x'^1} \right) \times$$

$$\times \left[\tau \gamma' \left(\frac{\partial}{\partial t'} + v'^1 \frac{\partial}{\partial x'^1} \right) f \right] = \frac{\gamma}{\gamma'} J^{B,rel}. \quad (4.22)$$

Используем соотношение

$$J^{B,rel} \gamma = J'^{B,rel} \gamma', \quad (4.23)$$

вытекающее из (3.32). Тогда

$$J^{B,rel} \frac{1 + \frac{V^1}{c^2} v'^1}{\sqrt{1 - \frac{(V^1)^2}{c^2}}} = J'^{B,rel}. \quad (4.24)$$

Соотношение (4.23) полезно при построении релятивистских модельных аппроксимаций интеграла столкновений.

Вводим релятивистское обобщение БГК аппроксимации

$$J^{B,rel} = -\frac{f - f^{(0)}}{\Delta t}, \quad (4.25)$$

где Δt – некоторый характерный временной (релаксационный) интервал, преобразующийся в соответствии с преобразованием Лоренца. Именно, в соответствии с (3.5)

$$\Delta t = \frac{\Delta t' + \frac{V^1}{c^2} \Delta x'^1}{\sqrt{1 - \frac{(V^1)^2}{c^2}}},$$

имеем

$$\Delta t = \Delta t' \frac{1 + \frac{V^1}{c^2} \frac{\Delta x'^1}{\Delta t'}}{\sqrt{1 - \frac{(V^1)^2}{c^2}}} = \Delta t' \frac{1 + \frac{V^1}{c^2} v'^1}{\sqrt{1 - \frac{(V^1)^2}{c^2}}} \quad (4.26)$$

$$\Delta t = \Delta t' \frac{1 + \frac{v'^1 V^1}{c^2}}{\sqrt{1 - \frac{(V^1)^2}{c^2}}} = \quad (4.27)$$

$$= \gamma \sqrt{1 - \frac{(v'^1)^2}{c^2}} \Delta t' = \Delta t' \frac{\gamma}{\gamma'}.$$

Иначе говоря, выполняется аналог (4.5)

$$\frac{1}{\Delta t} \gamma = \frac{1}{\Delta t'} \gamma'. \quad (4.28)$$

Как видим, именно величина $\sim \nu_{\text{релаксации}} = \frac{1}{\Delta t}$

играет роль модельного интеграла столкновений в теории релятивистской БГК - аппроксимации. В нерелятивистском приближении, естественно,

$$\Delta t = \Delta t' = \tau_{\text{релаксации}}; \quad \Delta \tau = \frac{\Delta t}{\gamma} \text{ имеет смысл}$$

инвариантного интервала собственного времени, а $\Delta t = \gamma \Delta \tau$, аналогично (4.19), имеет смысл интервала времени в K . При этом

$$\gamma J^B = -\frac{f - f^{(0)}}{\Delta \tau} = \text{inv.}$$

На основе полученного релятивистского обобщенного уравнения Больцмана могут быть выведены обобщенные релятивистские гидродинамические уравнения.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Alexeev, B. V. Generalized Boltzmann Physical Kinetics. / B. V. Alexeev. – Amsterdam : Elsevier, 2004. – 368 с.
2. Alexeev, B. V. Generalized Quantum Hydrodynamics and Principles of Non-Local Physics / B. V. Alexeev // J. Nanoelectronics and Optoelectronics. – 2008. – Vol. 3, № 2. – P. 143–158.
3. Alexeev, B.V. Application of Generalized Quantum Hydrodynamics in the Theory of Quantum Soliton's Evolution / B. V. Alexeev // J. Nanoelectronics and Optoelectronics. – 2008. – Vol. 3, № 3. – P. 316–328.
4. Алексеев, Б. В. Избранные главы квантовой механики / Б. В. Алексеев. – М. : ИПЦ МИТХТ, 2003. – 54 с.
5. Алексеев, Б. В. Обобщенная квантовая гидродинамика и принципы нелокальной физики / Б. В. Алексеев. – М. : ИПЦ МИТХТ, 2007. – 43 с.
6. Алексеев, Б. В. Об одном подходе к решению уравнений квантовой механики / Б. В. Алексеев // Физические процессы в нейтральных и ионизованных газах. – М. : Изд. МАИ, 1981. – С. 3–7.
7. Алексеев, Б. В. Об одном подходе к решению уравнения Шредингера / Б. В. Алексеев, А. И. Абакумов // ДАН СССР. – 1982. – Т. 262, № 5. – С. 1100–1102.
8. Алексеев, Б. В. Математическое моделирование упругого взаимодействия быстрых электронов с атомами и молекулами. Сообщения по прикладной математике / Б. В. Алексеев, А. И. Абакумов, М. И. Виноградов. – М. : Изд. ВЦ АН СССР, 1986. – 67 с.
9. Алексеев, Б. В. Математическая кинетика реагирующих газов / Б. В. Алексеев. – М.: Наука, 1982. – 420 с.
10. Бронштейн, И. Н. Справочник по математике / И. Н. Бронштейн, К. А. Семендяев. – М.: Гостехиздат, 1954. – 608 с.
11. Cercignani, C. The Relativistic Boltzmann Equation: Theory and Applications / C. Cercignani, G. M. Kremer. – Basel, Boston, Berlin : Birkhäuser Verlag, 2002. – 384 с.

МОДЕЛЬ ПРОЦЕССА ВЕРТИКАЛЬНОЙ НАПРАВЛЕННОЙ КРИСТАЛЛИЗАЦИИ МОНОКРИСТАЛЛОВ $Cd_{(1-x)}Zn_xTe$

Л.А. Гвелесиани, аспирант

кафедра Материалов микро-, опто- и наноэлектроники

МИТХТ им. М.В. Ломоносова

e-mail: lgvelisiani@yandex.ru

Рассмотрены процесс выращивания и свойства монокристаллов твердых растворов $Cd_{1-x}Zn_xTe$. Построена математическая модель процесса с учетом радиационного теплообмена. Получено аналитическое выражение для расчета угловых коэффициентов различных геометрических конфигурациях с осевой симметрией.

The growth process and properties of $CdZnTe$ single crystals of solid solutions was considered. A mathematical model of the process was built taking into account radiative heat transfer. An analytic form for calculating the view factor in different geometric configurations with axial symmetry was obtained.

Ключевые слова: твердые растворы $CdZnTe$, вертикальная направленная кристаллизация, радиационный теплообмен, угловой коэффициент.

Key words: solid solutions, $CdZnTe$, vertical crystal growth, radiative heat transfer, view factor.

Полупроводниковые соединения A^2B^6 и твердые растворы на их основе занимают особое место в современной микро- и оптоэлектронике, что связано с их уникальными свойствами. Широкозонные представители этого класса материалов – $CdTe$ и твердые растворы состава $Cd_{(1-x)}Zn_xTe$ ($x=0.04$ и $x=0.1$) используются для создания детекторов рентгеновского и γ – излучений с достаточно высокими разрешением и скоростью счета при температурах, близких к комнатной [1, 2]. Они применяются в атомной промышленности, медицине и космических исследованиях [3–6], в качестве подложечного материала при изготовлении эпитаксиальных слоев узкозонных твердых растворов $CdHgTe$ [7]. Последние являются основным материалом для производства ИК-фотоприемников, работающих в спектральном диапазоне 8 – 14 мкм.

Среди различных методов выращивания кристаллов $CdZnTe$, использующихся в промышленности, наиболее распространенным является вертикальная направленная кристаллизация (ВНК) в герметичной кварцевой ампуле.

$CdTe$ и твердые растворы $Cd_{(1-x)}Zn_xTe$ обладают рядом неблагоприятных физико-химических и тепловых свойств, в частности, низкой теплопроводностью, значительной скрытой теплотой плавления. Аппаратурное оформление метода ВНК позволяет достаточно точно управлять фронтом кристаллизации, эффективно управлять стехиометрией и давлением паров компонент. В свою очередь, компьютерное моделирование является эффективным методом изучения процессов кристаллизации. Проведение численных экспериментов позволяет выявить влияние физико-химических параметров материала, конструктивных особенностей установки на параметры процесса выращивания с целью оптимизации режимов выращивания и получения монокристаллов достаточно больших размеров с заданными элект-

рофизическими, оптическими и структурными свойствами.

Исследованию выращивания твердых растворов $Cd_{(1-x)}Zn_xTe$ методом ВНК с использованием методов математического моделирования посвящены работы [8–14]. Изучено влияние интенсивности теплоотвода со дна кварцевой ампулы и толщины ее графитового покрытия на сегрегацию $ZnTe$ [8], рассмотрено влияние температурных режимов нагрева на форму поверхности фронта кристаллизации [9]. Авторы [9] отмечают, что форма изотермы кристаллизации оказывает непосредственное влияние на распределение примеси в растущем кристалле и на его структуру. Описаны различные модели выращивания указанных монокристаллов: модель на основе коммерческого программного комплекса Fluent – для многозонной печи высокого давления предложена [10]; модель, учитывающая ускоренное вращение тигля (расчеты проводили конечно-разностным методом, принимая во внимание распределение температур, потоков расплава, радиальную и осевую сегрегацию $CdTe$) [11]; тепловая модель для экспериментальной установки с учетом конвективного теплообмена в расплаве (конечно-разностный метод в переменных функциях тока-вихрь) [12]. Исследована кривизна фронта кристаллизации в зависимости от параметров процесса ВНК. В [13, 14] рассмотрена модель процесса ВНК для $CdTe$ (программа Fluent) и изучено влияние геометрической конфигурации и покрытия ампулы на кривизну поверхности фронта кристаллизации.

При ВНК твердых растворов $Cd_{(1-x)}Zn_xTe$ важную роль играют процессы теплообмена, т.к. кривизна поверхности фронта кристаллизации и возникающие термонапряжения оказывают существенное влияние на образование дефектов кристаллической решетки [15–17]. Из-за достаточно высоких температур процесса

(~1100°C) теплообмен между стенками печи и ампулы носит преимущественно радиационный характер. Однако расчет радиационного теплообмена представляет собой нетривиальную задачу. В литературе [18] обсуждается приближенная постановка задачи радиационного теплообмена между непрозрачной ампулой и стенками печи с типовыми угловыми коэффициентами, взятыми из монографии [19], и точная постановка задачи радиационного теплообмена в установках, предназначенных для выращивания монокристаллов по методу Чохральского [20].

Целью данной работы является построение модели процесса вертикальной направленной кристаллизации монокристаллов $\text{Cd}_{(1-x)}\text{Zn}_x\text{Te}$ с учетом уравнений радиационного теплообмена и геометрических особенностей конкретной установки.

Методика эксперимента

Температурный профиль процесса ВНК состоит из зоны расплава, предназначенной для расплавления и перегрева исходной загрузки, зоны осевого градиента температуры вблизи температуры кристаллизации расплава и нижней зоны (рис. 1). Он позволяет воздействовать на температуру по высоте зоны расплава и на величину осевого градиента температуры вблизи температуры кристаллизации расплава, а также регулировать теплообмен ампулы с окружающей средой в ходе перемещения ампулы и последующего охлаждения закристаллизовавшегося слитка.

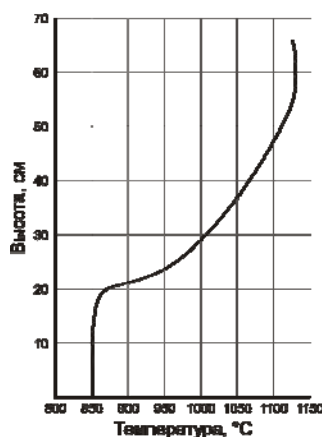


Рис. 1. Температурный профиль нагревателя печи.

Конструкция печи на основе тепловых блоков, реализующая данный температурный профиль, схематично представлена на рис. 2. Пер-

вые два блока представляют собой два последовательно расположенных друг над другом электрических нагревателя, помещенных в один теплоизоляционный кожух. Верхний нагреватель предназначен для создания изотермической зоны, нижний нагреватель и отдельные тепловые блоки — для формирования зоны осевого градиента температур и подпорной зоны. Управление выделяемой мощностью в нагревателе осуществляется регулируемыми термopарами, контроль распределения температур по высоте теплового узла — контрольными термopарами.

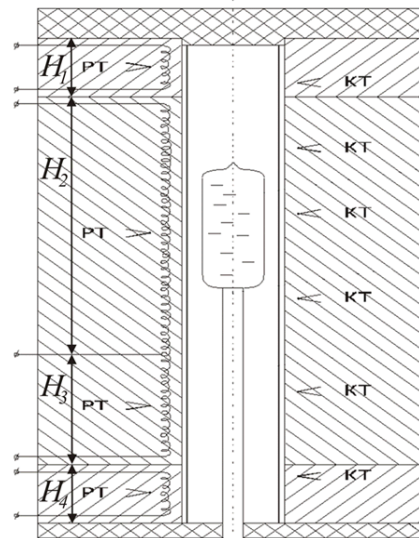


Рис. 2. Схематическое изображение тепловой установки: РТ — регулирующие термopары; КТ — контрольные термopары.

В табл. 1 приведены вариации геометрических параметров печи и скорости вытягивания ампулы.

Теплофизические характеристики в литературе представлены преимущественно для соединения CdTe . Что касается твердых растворов $\text{Cd}_{(1-x)}\text{Zn}_x\text{Te}$, то для них преимущественно известны результаты исследований необходимых фрагментов Р–Т–Х диаграммы состояния, и прежде всего — температуры кристаллизации и парциальные давления паров кадмия и теллура [21–23]. Значения теплофизических констант принимаются равными значениям для теллурида кадмия. В табл. 2, 3 приведены теплофизические характеристики для монокристаллов CdTe , $\text{Cd}_{0.96}\text{Zn}_{0.04}\text{Te}$ и материала ампулы.

Таблица 1. Геометрические параметры установки.

Параметр	Значение	Описание
$R_a, \text{мм}$	25 – 50	Радиус ампулы
$H_a, \text{мм}$	140	Высота ампулы
$d_a, \text{мм}$	2.5 – 3.5	Толщина стенки ампулы
$R_h, \text{мм}$	50 – 100	Внутренний радиус печи
$H_h, \text{мм}$	600 – 1200	Высота печи
$V, \text{мм/час}$	1 – 2	Скорость вытягивания

Таблица 2. Теплофизические характеристики для $\text{Cd}_{0.96}\text{Zn}_{0.04}\text{Te}$.

Параметр	Описание	Значение
$\rho_s, \text{кг}\cdot\text{м}^{-3}$	Плотность кристалла	5680 [3, 14] 5701 [24]
$\rho_m, \text{кг}\cdot\text{м}^{-3}$	Плотность расплава	5680 [3, 14] 5692 [24]
$k_s, \text{Вт}\cdot\text{К}^{-1}\cdot\text{м}^{-1}$	Теплопроводность кристалла	0.907 [3] 1.5 [14]
$k_m, \text{Вт}\cdot\text{К}^{-1}\cdot\text{м}^{-1}$	Теплопроводность расплава	1.085 [3] 3 [14]
$C_{ps}, \text{Дж}\cdot\text{К}^{-1}\cdot\text{кг}^{-1}$	Теплоемкость кристалла	159 [3, 14]
$C_{pm}, \text{Дж}\cdot\text{К}^{-1}\cdot\text{кг}^{-1}$	Теплоемкость расплава	187 [3, 14]
$T_m, \text{К}$	Температура кристаллизации	1365 при $x=0$ [3, 14]
$\Delta H, \text{Дж}\cdot\text{кг}^{-1}$	Тепловой эффект кристаллизации	209200 [3]
$\eta, \text{Па}\cdot\text{с}$	Вязкость	$2.36\cdot 10^{-3}$ [3]; $2.5\cdot 10^{-3}$ [14]

Таблица 3. Теплофизические данные для материала ампулы.

Параметр	Описание	Значение
$\rho_{Si}, \text{кг}\cdot\text{м}^{-3}$	Плотность кварца	2200 [3]
$k_{Si}, \text{Вт}\cdot\text{К}^{-1}\cdot\text{м}^{-1}$	Теплопроводность кварца	2.8 [3, 14]
$C_{Si}, \text{Дж}\cdot\text{К}^{-1}\cdot\text{кг}^{-1}$	Теплоемкость кварца	770 [3, 14]
ε_{Si}	Степень черноты кварца	0.3 [3]; 0.34 [14]

Математическая модель

Математическая модель процесса ВНК состоит из уравнений гидродинамики, тепло- и массопереноса и граничных условий, включающих уравнения радиационного теплообмена.

- Уравнения теплопереноса.

Уравнение гидродинамики Навье-Стокса для описания движения расплава в переменном поле температур (приближение Буссинеска):

$$\rho \frac{\partial \vec{u}}{\partial t} + \rho (\vec{u} \cdot \nabla) \vec{u} + \nabla p - \nabla \cdot \eta \left(\nabla \vec{u} + (\nabla \vec{u})^T \right) = \rho \beta_T \Delta T \vec{g} \quad (1)$$

уравнение несжимаемости:

$$\nabla \cdot \vec{u} = 0 \quad (2)$$

уравнения теплопереноса в расплаве, кристалле и ампуле:

$$(\rho C_p) \cdot \frac{\partial T}{\partial t} + \nabla \cdot (-k \cdot \nabla T + (\rho C_p) \cdot \vec{u} T) = 0 \quad (3)$$

уравнение массопереноса в расплаве:

$$\frac{\partial c}{\partial t} + \vec{u} \nabla c = D \Delta c \quad (4)$$

где $\vec{u}$ – вектор скорости; β_T – коэффициент температурного расширения; ρ – плотность материала; p – давление; η – вязкость; $\vec{g}$ – ускорение свободного падения; k – коэффициент теплопроводности; c – концентрация ZnTe ; D – коэффициент диффузии.

- Граничные условия.

Граничные условия на фронте кристалли-

зации:

$$k_s \frac{\partial T}{\partial n} \Big|_s = k_l \frac{\partial T}{\partial n} \Big|_l + \rho_l \Delta H \vec{V} \cdot \vec{n}, \quad (5)$$

$$-D \frac{\partial c}{\partial n} \Big|_l = (1 - k_0) c \vec{V} \cdot \vec{n}, \quad (6)$$

где ΔH – тепловой эффект кристаллизации; k_s – коэффициент теплопроводности в кристалле; k_l – коэффициент теплопроводности в расплаве; $\vec{V}$ – скорость движения границы раздела фаз; k_0 – равновесный коэффициент распределения; $\vec{n}$ – единичный вектор нормали к поверхности границы раздела фаз.

Граничные условия на боковой поверхности ампулы:

$$k_a \frac{\partial T}{\partial n} = q, \quad (7)$$

где k_a – коэффициент теплопроводности ампулы; $q = q_o(M) - q_i(M)$ – разность отраженного и падающего тепловых потоков, учитывающих радиационный теплообмен.

Уравнения радиационного теплообмена.

Собственное излучение элемента поверхности с координатой M равно:

$$q_e(M) = \varepsilon \sigma T^4 \quad (8)$$

где σ – постоянная Стефана-Больцмана; ε – степень черноты; T – температура. Падающий тепловой поток $q_i(M)$ на рассматриваемый эле-

мент поверхности как поглощается телом $q_a(M) = \varepsilon q_i(M)$, так и отражается: $q_r(M) = (1 - \varepsilon)q_i(M)$. Поэтому суммарное исходящее из точки M излучение равно:

$$q_o(M) = q_e(M) + q_r(M) = \varepsilon \sigma T^4 + (1 - \varepsilon)q_i(M) \quad (9)$$

Для выражения падающего излучения запишем теплообмен между двумя элементарными площадками dS и dS^* [20]:

$$q_i(M) = F(M, M^*) \cdot q_o(M^*) \quad (10)$$

Здесь

$$F(M, M^*) = - \frac{[\vec{r} \cdot \vec{n}] \cdot [\vec{r} \cdot \vec{n}^*]}{\pi [\vec{r} \cdot \vec{r}]^2} = - \frac{\cos \beta \cos \beta^*}{\pi r^2} -$$

угловой коэффициент, β, β^* – углы между вектором $\vec{r}$ и нормальными $\vec{n}$ и $\vec{n}^*$ (рис. 3).

$$F(M, M^*) = - \frac{[n_x(x^* - x) + n_y(y^* - y) + n_z(z^* - z)] \cdot [n_x^*(x^* - x) + n_y^*(y^* - y) + n_z^*(z^* - z)]}{\pi [(x^* - x)^2 + (y^* - y)^2 + (z^* - z)^2]^{\frac{3}{2}}} \quad (11)$$

Падающее излучение выражается как суммарное излучение со всех площадок dS^* , из которых виден элемент dS :

$$q_i(M) = \int F(M, M^*) q_o(M^*) dS^*. \quad (12)$$

Учитывая осевую симметрию нашей задачи (рис. 2), интеграл (12) целесообразно вычислять в цилиндрической системе координат, положив:

$$\begin{aligned} x &= r \cdot \cos \theta^*; & y &= r \cdot \sin \theta^*; & z &= z; \\ \vec{n} &= (\cos \varphi, 0, \sin \varphi); \\ \vec{n}^* &= (\cos \varphi' \cos \theta^*, \cos \varphi' \sin \theta^*, \sin \varphi'); \\ \vec{r} &= (r' \cos \theta^* - r, r' \sin \theta^*, z' - z); \\ dS^* &= r' \cdot d\theta^* \cdot ds' \quad (\text{см. рис. 4}); \\ q_i(M) &= \iint F(M, M^*) \cdot q_o(M^*) \cdot r \cdot d\theta^* dl' \end{aligned}$$

или

$$q_i(M) = \int r \cdot F_c(M, M') \cdot q_o(M') \cdot dl', \quad (13)$$

$$\begin{aligned} F_c(M, M') &= - \frac{2}{\pi} \int_0^{\theta_{\max}} F(\theta^*) d\theta^* = - \frac{2}{\pi} \left(A \theta_{\max} + B \arctan \left(\sqrt{\frac{a-b}{a+b}} \tan \frac{\theta_{\max}}{2} \right) + C \frac{\sin \theta_{\max}}{a + b \cos \theta_{\max}} \right) \\ A &= \frac{b'b''}{b^2}, B = -2 \frac{a^3 b' b'' - 2 a b^2 b' b'' - a b^2 a' a'' + b^3 b' a'' + b^3 a' b''}{b^2 (a^2 - b^2)^{\frac{3}{2}}}, \\ C &= \frac{a b b' a'' + a b a' b'' - a^2 b' b'' - b^2 a' a''}{b (a^2 - b^2)}. \end{aligned} \quad (15)$$

Угловой коэффициент входит в интегральное уравнение радиационного теплообмена [20]:

$$\begin{aligned} \sigma T^4(M) - \frac{1}{\varepsilon} q(M) &= \\ &= \sigma \int F_c(M, M') T^4(M') r dl - \\ &- \int F_c(M, M') \frac{1 - \varepsilon(M')}{\varepsilon(M')} q(M') r dl \end{aligned} \quad (16)$$

Совместно с уравнениями (1 – 4) и граничными условиями (5 – 7) оно образует полную математическую модель процесса ВНК. В случае $\varepsilon(M') = 1$ решение уравнения (16) сводится к определению

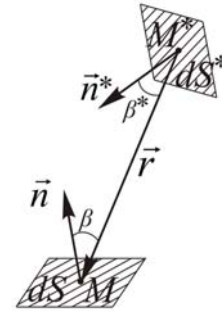


Рис. 3. Конфигурация в теплообмене между двумя элементами поверхностей.

Раскрывая скалярные произведения векторов $\vec{r} = (x^* - x, y^* - y, z^* - z)$ и $\vec{n} = (n_x, n_y, n_z)$, угловой коэффициент можно представить в координатном виде:

где $F_c(M, M') = 2 \int_0^{\theta_{\max}} F(M, M^*) d\theta^*$, здесь $\theta_{\max}$ – максимальный угол видимости: при $\theta > \theta_{\max}$ площадки dS^* и dS не видят друг друга. После подстановки угловой коэффициент $F(M, M^*)$ равен:

$$\begin{aligned} F(M, M^*) &= F(\theta^*) = \\ &= - \frac{1}{\pi} \frac{(a' + b' \cos \theta^*) \cdot (a'' + b'' \cos \theta^*)}{(a + b \cos \theta^*)^2} \\ a' &= (z' - z) \sin \varphi - r \cos \varphi; \quad b' = r' \cos \varphi; \\ a'' &= r' \cos \varphi' + (z' - z) \sin \varphi'; \quad b'' = -r \cos \varphi'; \\ a &= r'^2 + r^2 + (z' - z)^2; \quad b = -2 r r'. \end{aligned} \quad (14)$$

Интегрируя (14), получим аналитическое выражение углового коэффициента для задач с осевой симметрией:

углов видимости $\theta_{\max}$ и вычислению интеграла (13) с учетом всех вариантов взаимного расположения точек M и M' на ампуле и нагревателе (рис. 4).

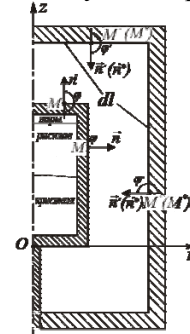


Рис. 4. Схематичное изображение ампулы и стенок печи.

Вывод

Проанализированы известные математичес-

кие модели процесса вертикальной направленной кристаллизации монокристаллов твердых растворов $\text{Cd}_{1-x}\text{Zn}_x\text{Te}$ и сделан вывод, что для расчета формы поверхности фронта кристаллизации и теплового поля внутри кристалла необходимо учитывать радиационный характер теплообмена в установке с учетом её геометрических особенностей. Рассмотрена гео-

метрия установки для выращивания монокристаллов и предложена математическая модель процесса с учетом указанных факторов.

Выражаю благодарность в.н.с. Л.Б. Берлинеру (кафедра ММОНЭ, МИТХТ) и с.н.с. Н.И. Шматову (ФГУП «Гиредмет») за полезное обсуждение и ценные замечания.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Возможное применение спектрометров гамма-излучения на основе CdZnTe -детекторов / А. В. Бушуев [и др.] // Атомная энергия. – 2002. – Т. 92, вып. 5. – С. 371–375.
2. Eisen, Y. CdTe and CdZnTe materials for room-temperature X-ray and gamma ray detectors / Y. Eisen, A. Shor // Journal of Crystal Growth. – 1998. – Vol. 184-185. – P. 1302–1312.
3. Kuppurao, S. Designing thermal environments to promote convex interface shapes during the vertical Bridgman growth of cadmium zinc telluride / S. Kuppurao, J.J. Derby // Journal of Crystal Growth. – 1995. – Vol. 155, issues 1-2. – P. 93–102.
4. Kuppurao, S. Modeling the vertical Bridgman growth of cadmium zinc telluride. I. Quasi-steady analysis of heat transfer and convection / S. Kuppurao, S. Brandon, J.J. Derby // Journal of Crystal Growth. – 1997. – Vol. 155, issues 3-4. – P. 350–360.
5. Numerical methods for industrial vertical Bridgman growth of $(\text{Cd,Zn})\text{Te}$ / K. Lin [et al.] // Journal of Crystal Growth. – 2002. – Vol. 237-239, part 3. – P. 1736–1740.
6. Effect of steady crucible rotation on segregation in high-pressure vertical Bridgman growth of cadmium zinc telluride / A. Yeckel [et al.] // Journal of Crystal Growth. – 1999. – Vol. 203, issues 1-2. – P. 87–102.
7. Твердые растворы $\text{Cd}_{1-x}\text{Zn}_x\text{Te}$ – материал для подложек эпитаксиальных структур $\text{Hg}_{1-x}\text{Cd}_x\text{Te}$ / Н. И. Шматов [и др.] // Материалы электронной техники. – 2006. – № 3. – С. 28–32.
8. Investigation of artificial forced cooling in the Bridgman crystal growth of cadmium zinc telluride / J. Liu [et al.] // Journal of Electronic Materials. – 2007. – Vol. 36, № 8. – P. 971–980.
9. Марченко, М. П. Численное исследование влияния внешних температурных полей на форму границы раздела фаз в процессе выращивания монокристаллов методом вертикальной направленной кристаллизации / М. П. Марченко, А. С. Сенченков // Математическое моделирование. – 1992. – Т. 4, № 4. – С. 35–43.
10. Reed, M. D. Computational modeling of heat transport in a multi-zone high-pressure vertical electro-dynamic gradient CdZnTe furnace / M. D. Reed, Cs. Szeles, S. E. Cameron // Journal of Crystal Growth. – 2006. – Vol. 289, issue 2. – P. 494–501.
11. Liu, X. Numerical analysis of $\text{Cd}_{1-x}\text{Zn}_x\text{Te}$ crystal growth by the vertical Bridgman method using the accelerated crucible rotation technique / X. Liu, W. Jie, Y. Zhou // Journal of Crystal Growth. – 2000. – Vol. 219, issues 1-2. – P. 22–31.
12. Numeric simulation of vertical Bridgman growth of $\text{Cd}_{1-x}\text{Zn}_x\text{Te}$ melts / V. M. Lakeenkov [et al.] // Journal of Crystal Growth. – 1999. – Vol. 197. – P. 443–448.
13. Martinez-Tomas, C. CdTe crystal growth process by the Bridgman method: numerical simulation / C. Martinez-Tomas, V. Munoz // Journal of Crystal Growth. – 2001. – Vol. 222, issue 3. – P. 435–451.
14. Martinez-Tomas, C. Heat transfer simulation in a vertical Bridgman CdTe growth configuration / C. Martinez-Tomas, V. Munoz, R. Triboulet // Journal of Crystal Growth. – 1999. – Vol. 197, issue 3. – P. 435–442.
15. Расчет термонапряженного состояния и взаимодействия собственных точечных дефектов в бездислокационных монокристаллах кремния / Н. А. Вerezуб [и др.] // Материалы электронной техники – 2001. – № 2. – С. 52–57.
16. Вerezуб, Н.А. Влияние «тигельного» экрана на тепловое поле и распределение ростовых микродефектов в монокристаллах кремния диаметром 200мм / Н. А. Вerezуб, М. Г. Мильвидский, А. И. Простомолотов // Материаловедение и технология. Полупроводники. – 2004. – С. 17–21.
17. Edwards, K. Understanding horizontal Bridgman shelf growth of cadmium telluride and cadmium zinc telluride. II Thermoelastic stresses / K. Edwards, J.J. Derby // Journal of Crystal Growth. – 1997. – Vol. 197, issues 1-2. – P. 133–143.
18. Марченко, М. П. Краевые условия теплообмена излучением в процессах выращивания монокристаллов в ампулах. Ч. 1. Непрозрачная ампула / М. П. Марченко, И. В. Фрязинов // Журнал вычислительной математики и математической физики. – 1997. – Т. 37, № 9. – С. 1143–1152.
19. Зигель, Р. Теплообмен излучением / Р. Зигель, Дж. Хауэлл : под ред. Б. А. Хрусталева. – М. : Мир, 1975. – 934 с.
20. Global modeling of heat transfer in crystal growth furnaces / F. Dupret [et al.] // International Journal of Heat Mass Transfer. – 1990. – Vol. 33, № 9. – P. 1849–1871.
21. Greenberg, J. H. Vapor pressure scanning implications of CdTe crystal growth / J. H. Greenberg // Journal of Crystal Growth. – 1999. – Vol. 197. – P. 406–412.
22. Vapour pressure investigation of CdZnTe / V. N. Guskov [et al.] // Journal of alloys and compounds. – 2004. – Vol. 371, issues 1-2. – P. 118–121.
23. Nipan, G. D. P-T-X-Y phase diagram of the CdZnTe system / G. D. Nipan // Journal of alloys and compounds. – 2004. – Vol. 371, issues 1-2. – P. 160–163.
24. Glazov, V. M. Volumetric effects of ZnTe , CdTe and HgTe compounds at melting and subsequent heating / V. M. Glazov, L. M. Pavlova // Scandinavian Journal of Metallurgy. – 2001. – Vol. 30. – P. 379–387.

МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ СТАЦИОНАРНЫХ ХИМИКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ СО СЛУЧАЙНЫМ ВРЕМЕНЕМ ПРОТЕКАНИЯ ПРОЦЕССА В АППАРАТЕ

П.В. Ермуратский, профессор, Ю.Б. Минкин, заведующий кафедрой
кафедра Электротехники, электроники и микропроцессорной техники
им. А.В. Нетушила МИТХТ им. М.В. Ломоносова.

e-mail: perm.@mitht.ru

В

статье рассматривается ряд химических и физических процессов со случайным временем пребывания частиц в аппарате. На основе исходной плотности распределения величины определяющего параметра в частицах, поступающих в аппарат, плотности распределения времени пребывания частиц в аппарате и уравнения кинетики протекающего в аппарате процесса получены плотности распределения определяющего параметра на выходе из аппарата. Для каскада аппаратов получены плотности распределения вероятностей времен пребывания частиц в аппарате и определяющего параметра.

In the article a number of chemical and physical processes with random stay time of particles in the device are considered. On the basis of initial density of distribution of the value of the defining parameter in the particles entering in the device and of density of distribution of time of stay of particles in the device with the use of the kinetic equation of the process proceeding in the device densities of distribution of the defining parameter at the device outlet were obtained. For a cascade of devices density of distribution of probabilities of times of stay of particles in the device and the defining parameter were obtained.

Ключевые слова: Математические модели, химико-технологические процессы, время процесса, плотность распределения, стационарные процессы, каскад аппаратов, кинетика процесса, идеальное смешение.

Key words: Mathematical models, chemical-technological processes, process time, distribution density, stationary processes, cascade of devices, kinetics of process, ideal mixing.

Рассматривается класс объектов, [1–3], для которых характерно наличие большого числа однотипных элементов, например, частиц с различным значением определяющего параметра y , которое изменяется в аппарате в результате протекания физических, химических или других процессов по истечении случайного времени пребывания частиц в аппарате t .

Примерами таких объектов могут служить непрерывные процессы ионообменной сорбции в аппарате с перемешиванием, выщелачивания, обжига, сушки в кипящем слое, измельчения и др.

1. Постановка задачи

Задача ставится следующим образом.

Известны:

- исходная плотность распределения $p(y_0, 0)$ определяющего параметра y_1 частиц, поступающих в аппарат;

- уравнение кинетики протекающего в аппарате процесса

$$dy/dt = f(y, x, t), \quad (1)$$

с начальными условиями $y(0) = y_0$, и x – вектором параметров процесса: температура, давление, концентрации и др.;

- плотность распределения времени пребывания частиц в аппарате $p(\tau)$.

Требуется определить плотность распределения $p(y, t)$ определяющего параметра y на выходе из аппарата в момент времени t .

Процесс считается стационарным, т.е. все эти функции и величины не изменяются во времени.

2. Кинетика процесса, протекающего в аппарате

В простейшем случае для реакции первого порядка уравнение (1) имеет вид [4]

$$dy/dt = -y/T \quad (2)$$

и его решение при начальных условиях $y(0) = y_0$

$$y(t) = y_0 \exp(-t/T), \quad (3)$$

обратная для (3) функция

$$t = g(y) = -T \ln(y/y_0). \quad (4)$$

В более общем случае реакции порядка k , $k \neq 1$

$$dy/dt = -y^k/T, \quad (5)$$

решение имеет вид

$$y(t) = [y_0^{(1-k)} - (1-k)t/T]^{1/(1-k)}, \quad (6)$$

а его обратная функция

$$t = g(y) = T (y_0^{1-k} - y^{1-k}) / (1-k) \quad (7)$$

Возможны и другие уравнения кинетики процесса, например, Ленгмюра.

3. Распределение времени пребывания частиц в аппарате

Плотность распределения времени пребывания частиц в аппарате $p(\tau)$ определяется конструкцией аппарата и режимами его работы.

Так, например, для аппарата идеального смешения каждая из находящихся в нем частиц может с вероятностью p в любой момент времени остаться в аппарате и с вероятностью $q = 1 - p$ покинуть его. В этом случае плотность распределения времени пребывания частицы в аппарате $p(\tau)$ подчиняется экспоненциальному закону распределения [5]

$$p(\tau) = \lambda \exp(-\lambda \tau), \quad F(\tau) = 1 - \exp(-\lambda \tau) \quad (8)$$

с параметром λ , причем $1/\lambda$ – среднее

время пребывания частиц в аппарате.

Реальные аппараты не являются аппаратами идеального смешения и имеют плотность распределения, отличную от (8). Поэтому представляет интерес решение задачи при произвольной функции плотности распределения $p(\tau)$. В то же время функция (8) может быть полезна, т.к. реальный аппарат может быть аппроксимирован достаточно точно рядом ячеек

$$p(\tau) = \sum_{i=1}^n \alpha_i p_i(\tau) = \sum_{i=1}^n \alpha_i \lambda_i \exp(-\lambda_i \tau_i),$$

При последовательном (каскадном) соединении ячеек выход предыдущей ячейки является входом последующей и время пребывания частицы в аппарате равно сумме вре-

$$p_i(t) = \int_0^t p_1(\tau_1) p_2(t-\tau_1) d\tau_1 = \int_0^t \lambda_1 \exp(-\lambda_1 \tau_1) \lambda_2 \exp(-\lambda_2 (t-\tau_1)) d\tau_1 = \lambda_1 \lambda_2 \{ \exp(-\lambda_1 t) - \exp(-\lambda_2 t) \} / (\lambda_2 - \lambda_1) \quad (9)$$

Если ячейки одинаковы, т.е. $\lambda_1 = \lambda_2 = \lambda$,

$$p_2(t) = \int_0^t \lambda \exp(-\lambda \tau_1) \lambda \exp(-\lambda (t-\tau_1)) d\tau_1 = \lambda^2 t \exp(-\lambda t). \quad (10)$$

Для трех одинаковых ячеек, $t = \tau_1 + \tau_2 + \tau_3$,

$$p_3(t) = \int_0^t \lambda^2 \tau_1 \exp(-\lambda \tau_1) \lambda \exp(-\lambda (t-\tau_1)) d\tau_1 = \lambda^3 t^2 \exp(-\lambda t) / 2. \quad (11)$$

Для n одинаковых ячеек, $t = \tau_1 + \tau_2 + \dots + \tau_n$,

$$p_n(t) = \lambda^n t^{n-1} \exp(-\lambda t) / (n-1)! \quad (12)$$

4. Определяющий параметр на входе неслучаен

Этот случай имеет место, например, для первого аппарата в каскаде, когда ионит поступает в него после регенерации. Тогда $p_1(y_1) = \delta(y - y_0)$, где $\delta(y)$ – дельта-функция, равная нулю везде, кроме $y = 0$, и имеющая единичную площадь, при решении уравнения (1)

$$y_1 = F(y_0, x, t), \quad (13)$$

$$t = g(y_0, y_1, x) \quad (14)$$

случайность определяющего параметра y_1 на выходе из первого аппарата связана только со случайностью времени t окончания этого процесса, и плотность распределения p_{y_1} может быть получена из соотношения для строго возрастающей или строго убывающей функции от случайного аргумента [5]

$$p_{y_1}(y) = p_t[g(y_0, y_1, x)] [dg(y_1, x, t)/dy_1] \quad (15)$$

Пример 1. Пусть процесс представляет собой реакцию первого порядка, т.е. уравнение кинетики имеет вид (2) с начальными условиями $y(0) = y_0$, а плотность распределения вероятности времени пребывания частиц в аппарате $p(\tau)$ экспоненциальная (8) и имеется каскад аппаратов, включенных последовательно. Требуется определить плотность распре-

идеального смешения, включенных последовательно (каскадное) или параллельно.

При параллельной модели реального аппарата получают смесь распределений и плотность распределения времени пребывания частицы в аппарате $p(\tau)$ равна сумме плотностей распределения времени пребывания частицы в отдельных ячейках, взятых с весами α_i

$$\sum_{i=1}^n \alpha_i = 1 \quad (9)$$

мен пребывания частицы в первой и второй ячейках $t = \tau_1 + \tau_2$, и ее плотность равна композиции распределений, которая вычисляется с помощью интеграла свертки [5]

деления вероятности определяющего параметра y_i на выходе каждого из аппаратов каскада.

Решение (2) имеет вид (3) с обратной функцией (4).

Подставив (8) и (4) в (16), получим плотность распределения определяющего параметра y на выходе из первого аппарата

$$p_{y_1}(y_1) = \lambda T \left(\frac{y_1}{y_0} \right)^{\lambda T - 1}, 0 \leq y \leq y_0 \quad (17)$$

и его функцию распределения

$$F(y_1) = (y_1/y_0)^{\lambda T} \quad (18)$$

Математическое ожидание определяющего параметра y_1 на выходе из первого аппарата

$$M(y_1) = \lambda T y_0 / (1 + \lambda T) \quad (19)$$

Следует отметить зависимость вида распределения от произведения λT , т.е. соотношения скорости протекания реакции $1/T$ и среднего времени пребывания частицы в аппарате $1/\lambda$. При $\lambda T < 1$, когда процесс протекает быстро или частица находится в аппарате много времени, плотность $p_y(y)$ смещена в сторону малых значений y ; при $\lambda T > 1$, когда процесс протекает медленно или частица находится в аппарате мало времени – больших значений y ; а при $\lambda T = 1$ распределение равномерное, от y не зависит.

Для выхода из второго аппарата плотность распределения (16) в соответствии с (11)

$$P(y_2) = P_2(g(y_2)) dg(y_2)/dy_2 = (\lambda T)^2 \ln(y_2/y_0) (y_2/y_0)^{\lambda T} / y_2 \quad (20)$$

Для выхода из третьего аппарата плотность распределения (16) в соответствии с (12)

$$P(y_3) = P_3(g(y_3)) dg(y_3)/dy_3 = (\lambda T)^3 \ln^2(y_3/y_0) (y_3/y_0)^{\lambda T} / y_3 \quad (21)$$

Для выхода из n -ого аппарата плотность распределения (16) в соответствии с (13)

$$P(y_n) = P_n(g(y_n)) dg(y_n)/dy_n = (\lambda T)^n \ln^{n-1}(y_n/y_0) (y_n/y_0)^{\lambda T/y_n} \quad (22)$$

Пример 2. Пусть процесс представляет собой реакцию k -ого порядка, т.е. уравнение кинетики имеет вид (5) с начальными условиями $y(0) = y_0$, а плотность распределения вероятности времени пребывания частиц в аппарате $p(\tau)$ экспоненциальная (8). Требуется определить плотности распределения веро-

$$p_{y1}(y) = p_{\tau}[g(y_0, y_1, x)] [dg(y_1, x, t)/dy_1] = \lambda T \exp\{-\lambda T(y_0^{1-k} - y_1^{1-k})/(1-k)\} / y_1^k \quad (23)$$

Для выхода из n -ого аппарата плотность распределения (16) в соответствии с (13)

$$p_{y1}(y) = (\lambda T)^n \exp\{-\lambda T(y_0^{1-k} - y_1^{1-k})/(1-k)\} (y_0^{1-k} - y_1^{1-k})^{n-1} [(n-1)! y_1^k (1-k)^n] \quad (24)$$

5. Определяющий параметр на входе случаен и имеет плотность распределения $p_{y1}(y)$

Этот случай характерен для последующих аппаратов каскада, но имеет и самостоятельное значение.

Для решения этой задачи для каждого элемента находят время τ_1 , которое он в прошлом был подвержен процессу, начиная со значения y_0 и до достижения y_1

$$p_{\tau1}(\tau_1) = p_{y1}(\tau_1, y_1) \mid f(x, y, \tau_1) \quad (25)$$

Далее считают, что суммарное время процесса равно сумме времен τ_1 в предыстории и времени τ в данном аппарате $t = \tau_1 + \tau$

Плотность распределения $p(t)$ находят по свертке (10) плотностей

$$p_{\tau1}(\tau_1) \text{ и } p_{\tau}(\tau)$$

яностей определяющего параметра y на выходе из аппаратов каскада.

Решение (5) имеет вид (6) с обратной функцией (7).

Подставив (8) и (7) в (16), получим плотность распределения определяющего параметра y на выходе из первого аппарата

$$p_t(t) = \int_0^{\infty} p_{\tau1}(s) p_{\tau}(t-s) ds = \int_0^t p_{\tau1}(s) p_{\tau}(t-s) ds \quad (26)$$

Пример 3. Имеется процесс, кинетика которого описывается уравнением (2), (3) и (4) и некоторое распределение $p_{y1}(y)$, например, (17). Время пребывания частиц в аппарате подчиняется экспоненциальному закону (8). Это означает, что предыстория представляет собой процесс первого порядка, протекавший в аппарате идеального смешения с экспоненциальной функцией распределения времени пребывания частиц в аппарате. То есть, расчет по (25) дает (8), а по (26) - (11). Эта методика построения математической модели может быть распространена на другие химико-технологические объекты, у которых имеется случайный характер времени пребывания частиц в аппарате.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Ермуратский, П. В. Динамика процесса ионообменной сорбции в аппарате с перемешиванием / П. В. Ермуратский // Теор. основы хим. технологии. – 1992. – Т. 26. – С. 573–575.
2. Ермуратский, П. В. Статистический подход к описанию процесса ионного обмена в каскаде аппаратов с перемешиванием / П. В. Ермуратский, А. В. Усков // Теор. основы хим. технологии. – 1989. – Т. 23. – С. 258–260.
3. Вольдман, Г. М. Основы экстракционных и ионообменных процессов в гидрометаллургии / Г. М. Вольдман. – М.: Металлургия, 1982. – 376 с.
4. Закгейм, А.Ю. Общая химическая технология: введение в моделирование химико-технологических процессов : учеб. пособие, 3-е изд., перераб. и доп. / А. Ю. Закгейм. – М.: Университетская книга, Логос, 2009. – 304 с.
5. Гмурман, В. Е. Теория вероятностей и математическая статистика : учеб. пособие для вузов / В. Е. Гмурман. – М.: Высшая школа, 1977. – 400 с.

УДК 536.2.01.24.

ИНТЕГРАЛЬНЫЕ СООТНОШЕНИЯ ДЛЯ АНАЛИТИЧЕСКИХ РЕШЕНИЙ ГИПЕРБОЛИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ ПЕРЕНОСА

Э.М. Карташов, заведующий кафедрой, Т.В. Тимченко, старший преподаватель
кафедра Высшей и прикладной математики, МИТХТ им. М.В. Ломоносова

e-mail: timchenkovt@yandex.ru

В

статье развиты новые представления о краевых задачах переноса для уравнений гиперболического типа: развит метод функций Грина; описан новый эффект влияния теплоизолированной движущейся границы на термонапряженное состояние массивного тела.

A new representation of boundary-value problems for transfer equations of hyperbolic type is suggested: the method of Green's functions was developed. A new effect of heat-insulated moving boundary on the thermo-stressed state of a massive body is described.

Ключевые слова: уравнения гиперболического типа, краевые задачи, термоизолированная движущаяся граница, термические напряжения.

Key words: equations of hyperbolic type, boundary-value problem, heat-insulated moving boundary, thermal stresses.

Рассмотрим модельные представления сравнительно нового класса, имеющие многочисленные приложения в различных областях науки и техники [1].

Пусть D – конечная или частично ограниченная выпуклая область изменения $M(x_1, x_2, x_3)$, S – кусочно-гладкая поверхность, ограничивающая область D , $\vec{n}$ – внешняя нормаль к S , $\Omega = \{M \in D, t > 0\}$ – цилиндрическая область в фазовом пространстве (x_1, x_2, x_3) с основанием D при $t=0$, $U(M, t)$, $T(M, t)$ – функции, подлежащие нахождению из условий:

$$a_1^2 \Delta U(M, t) + 2a_2 \sum_{i=1}^3 \frac{\partial^2 U(M, t)}{\partial x_i \partial t} - \frac{\partial^2 U(M, t)}{\partial t^2} =$$

$$= a_3 \frac{\partial^2 T(M, t)}{\partial t^2}, (M, t) \in \Omega, \quad (1)$$

$$U(M, t)|_{t=0} = \Phi_0(M), M \in \bar{D}, \quad (2)$$

$$\left. \frac{\partial U(M, t)}{\partial t} \right|_{t=0} = \Phi_1(M), M \in \bar{D}, \quad (3)$$

$$U(M, t) = \Psi(M, t), M \in S, t \geq 0, \quad (4)$$

где функция $T(M, t)$ есть решение задачи.

$$\frac{\partial T(M, t)}{\partial t} = a \Delta T(M, t) + \Theta(M, t), (M, t) \in \Omega, \quad (5)$$

$$T(M, t)|_{t=0} = F_0(M), M \in \bar{D}, \quad (6)$$

$$\beta_1 \frac{\partial T(M, t)}{\partial n} + \beta_2 T(M, t) = \beta_3 \varphi(M, t), \quad (7)$$

$$M \in S, t \geq 0.$$

При этом необходимо должны быть выполнены условия гладкости:

$$\Phi_0(M) \in C^0(\bar{D}); \quad \Phi_1(M) \in C^0(\bar{D});$$

$$F_0(M) \in C^1(\bar{D}); \quad \Theta(M, t) \in C^0(\Omega); \quad \Psi(M, t) \text{ и}$$

$$\varphi(M, t) \quad \text{кусочно-непрерывны на}$$

$$S \times t \geq 0; \beta_1^2 + \beta_2^2 > 0; a, a_i, \beta_i - \text{const} \quad (i = 1, 2, 3).$$

Выполнение начальных условий (2), (3), (6) для $\forall M \in \bar{D}$ и граничных (4), (7) для $\forall t \geq 0$ предполагает наличие условий согласованности

$$\Phi_0(M) = \Psi(M, 0), M \in S;$$

$$\Phi_1(M) = \left. \frac{d\Psi(M, t)}{dt} \right|_{t=0}, M \in S;$$

$$\beta_1 \frac{\partial F_0(M)}{\partial n} + \beta_2 F_0(M) = \beta_3 \varphi(M, 0), M \in S.$$

При этом искомые решения $U(M, t)$ и $T(M, t)$ достаточно гладки вплоть до границы $\bar{D}$:

$$U(M, t) \in C^2(\Omega) \cap C^0(\bar{\Omega});$$

$$T(M, t) \in C^2(\Omega) \cap C^0(\bar{\Omega});$$

$$\text{grad}_M T(M, t) \in C^0(\bar{\Omega}); \quad \bar{\Omega} = (M \in \bar{D}, t \geq 0).$$

В силу принципа суперпозиции, справедливого для линейных задач переноса (5)-(7), можно записать интегральное представление для $T(M, t)$ в виде [1]:

$$T(M, t) = \int_D F_0(P) G(M, t, P, \tau) \Big|_{\tau=0} dV_P +$$

$$+ a \int_0^t \int_S \left(G(M, t - \tau, P) \frac{\partial T(P, \tau)}{\partial n_P} - \right.$$

$$\left. - T(P, \tau) \frac{\partial G(M, t - \tau, P)}{\partial n_P} \right) d\tau d\sigma_P +$$

$$+ \int_0^t \int_D \Theta(P, \tau) G(M, t, P, \tau) d\tau dV_P, \quad (8)$$

если известна соответствующая функция Грина

$G(M, t, P, \tau) = G(M, t - \tau, P)$ для данной области, как решение более простой задачи для одно-родного уравнения (5) с однородными граничными условиями того же вида, что и (7):

$$\frac{\partial G}{\partial t} = a \Delta G(M, t, P, \tau), \quad M \in D, \quad t > \tau, \quad (9)$$

$$G(M, t, P, \tau)|_{t=\tau} = \delta(M, P), \quad (M, P) \in D, \quad (10)$$

$$\left(\beta_1 \frac{\partial G}{\partial n} + \beta_2 G \right)_{M \in S} = 0, \quad t > \tau. \quad (11)$$

Здесь $\delta(M, P)$ – дельта-функция Дирака, $P = P(x'_1, x'_2, x'_3)$. Методы построения функций Грина, как решение задачи (9)-(11) для широкого класса областей D , изложены в [1, 2].

Получим далее аналогичное интегральное представление аналитических решений для случая (1)-(4) и в качестве иллюстрации развитого подхода рассмотрим ряд проблем в нецилиндрической области $x > l + vt$, $t > 0$, имеющих обширные практические приложения [2].

Используя [3], можно показать, что функция Грина $G(M, t, P, \tau) = G(M, t - \tau, P)$ для гиперболического уравнения (1) с условиями (2)-(4)

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial \tau} \left[U(P, \tau) \frac{\partial G(M, t, P, \tau)}{\partial \tau} - G(M, t, P, \tau) \frac{\partial U(P, \tau)}{\partial \tau} \right] &= \left(U \frac{\partial^2 G}{\partial \tau^2} - G \frac{\partial^2 U}{\partial \tau^2} \right) = \\ &= a_1^2 (U \Delta_P G - G \Delta_P U) + 2a_2 \left(U \sum_{i=1}^3 \frac{\partial^2 G}{\partial x_i \partial \tau} - G \sum_{i=1}^3 \frac{\partial^2 U}{\partial x_i \partial \tau} \right) + GW, \end{aligned} \quad (20)$$

где $W(P, \tau) = a_3 \frac{\partial^2 T(P, \tau)}{\partial \tau^2}$. Проинтегрируем (20) по $P(x'_1, x'_2, x'_3) \in D$, используя справа формулу Грина для оператора Лапласа [2] и учитывая граничное условие для G (19):

$$\begin{aligned} \int_D \left(U \frac{\partial^2 G}{\partial \tau^2} - G \frac{\partial^2 U}{\partial \tau^2} \right) dV_P &= a_1^2 \int_S U \frac{\partial G}{\partial n_P} d\sigma_P + \\ &+ 2a_2 \int_D \left(U \sum_{i=1}^3 \frac{\partial^2 G}{\partial x_i \partial \tau} - G \sum_{i=1}^3 \frac{\partial^2 U}{\partial x_i \partial \tau} \right) dV_P + \\ &+ \int_D W(P, \tau) G(M, t, P, \tau) dV_P. \end{aligned} \quad (21)$$

Соотношение (21) справедливо при всех $\tau < t$ и, следовательно, его можно проинтегрировать по τ для $0 < \tau < t - \varepsilon$, где $\varepsilon > 0$ – сколь угодно малое число (при $0 < \tau < t - \varepsilon$, подынтегральные функции в (21) достаточно регулярны, так как исключена особенность у функции G в точке $P = M$ при $\tau = t$). Получим:

$$\begin{aligned} \int_0^{t-\varepsilon} d\tau \int_D \left(U \frac{\partial^2 G}{\partial \tau^2} - G \frac{\partial^2 U}{\partial \tau^2} \right) dV_P &= \\ &= a_1^2 \int_0^{t-\varepsilon} d\tau \int_S U \frac{\partial G}{\partial n_P} d\sigma_P + \end{aligned}$$

по переменным (M, t) является решением задачи

$$a_1^2 \Delta_M G + 2a_2 \sum_{i=1}^3 \frac{\partial^2 G}{\partial x_i \partial t} - \frac{\partial^2 G}{\partial t^2} = 0, \quad M \in D, \quad t > \tau, \quad (12)$$

$$G(M, t, P, \tau)|_{t=\tau} = 0, \quad (M, P) \in D, \quad (13)$$

$$\frac{\partial G(M, t, P, \tau)}{\partial t} \Big|_{t=\tau} = \delta(M, P), \quad (M, P) \in D, \quad (14)$$

$$G(M, t, P, \tau)|_{M \in S} = 0, \quad t > \tau, \quad (15)$$

а по переменным (P, τ)

$$a_1^2 \Delta_P G + 2a_2 \sum_{i=1}^3 \frac{\partial^2 G}{\partial x_i \partial \tau} - \frac{\partial^2 G}{\partial \tau^2} = 0, \quad P \in D, \quad \tau < t, \quad (16)$$

$$G(M, t, P, \tau)|_{t=\tau} = 0, \quad (P, M) \in D, \quad (17)$$

$$\frac{\partial G(M, t, P, \tau)}{\partial \tau} \Big|_{t=\tau} = -\delta(P, M), \quad (P, M) \in D, \quad (18)$$

$$G(M, t, P, \tau)|_{P \in S} = 0, \quad \tau < t. \quad (19)$$

Соотношения (12)-(19) имеют важное значение для дальнейших рассуждений.

Рассмотрим равенство:

$$\begin{aligned} &+ 2a_2 \int_0^{t-\varepsilon} d\tau \int_D \left(U \sum_{i=1}^3 \frac{\partial^2 G}{\partial x_i \partial \tau} - G \sum_{i=1}^3 \frac{\partial^2 U}{\partial x_i \partial \tau} \right) dV_P + \\ &+ \int_0^{t-\varepsilon} d\tau \int_D W(P, \tau) G(M, t, P, \tau) dV_P \end{aligned}$$

$$\lim_{\varepsilon \rightarrow 0} J_1 = - \int_D U(P, t) \delta(P, M) dV_P -$$

$$- \int_D \left(U \frac{\partial G}{\partial \tau} - G \frac{\partial U}{\partial \tau} \right)_{\tau=0} dV_P =$$

$$= -U(M, t) - \int_D \left(U \frac{\partial G}{\partial \tau} - G \frac{\partial U}{\partial \tau} \right)_{\tau=0} dV_P.$$

$$J_2 = 2a_2 \int_0^{t-\varepsilon} d\tau \int_D \left(U \sum_{i=1}^3 \frac{\partial^2 G}{\partial x_i \partial \tau} - G \sum_{i=1}^3 \frac{\partial^2 U}{\partial x_i \partial \tau} \right) dV_P. \quad (24)$$

Интегрируя (24) по частям (по τ), используя при этом формулу Остроградского-

Грина [4] и граничные условия (19), находим при $\varepsilon \rightarrow 0$:

$$\lim_{\varepsilon \rightarrow 0} J_2 = -a_2 \int_D \left(U \sum_{i=1}^3 \frac{\partial G}{\partial x_i'} - G \sum_{i=1}^3 \frac{\partial U}{\partial x_i'} \right)_{\tau=0} dV_p. \quad (25)$$

$$\begin{aligned} U(M, t) = & - \int_D \left[U(P, \tau) \frac{\partial G(M, t, P, \tau)}{\partial \tau} - G(M, t, P, \tau) \frac{\partial U(P, \tau)}{\partial \tau} \right]_{\tau=0} dV_p + \\ & + a_2 \int_D \left[U(P, \tau) \sum_{i=1}^3 \frac{\partial G(M, t, P, \tau)}{\partial x_i'} - G(M, t, P, \tau) \sum_{i=1}^3 \frac{\partial U(P, \tau)}{\partial x_i'} \right]_{\tau=0} dV_p - \\ & - a_1^2 \int_0^t d\tau \int_S U(P, \tau) \frac{\partial G(M, t - \tau, P)}{\partial n_p} d\sigma_p - \int_0^t \int_D W(P, \tau) G(M, t - \tau, P) d\tau dV_p. \end{aligned} \quad (26)$$

В качестве приложения развитой теории рассмотрим некоторые практические задачи теории теплового удара [2].

Пусть $\overline{\Omega}_l = (x \geq l + vt, t \geq 0; l, v - \text{const})$ – нецилиндрическая область, $T(x, t)$ – температура в Ω_l , $\sigma(x, t) = \sigma_{xx}(x, t)$ – температурные напряжения в Ω_l , функции $\sigma(x, t)$ и $T(x, t)$ удовлетворяют условиям задачи:

$$\frac{\partial^2 \sigma}{\partial x^2} - \frac{1}{v_p^2} \frac{\partial^2 \sigma}{\partial t^2} = \frac{(1 + \nu)}{(1 - \nu)} \alpha_T \rho \frac{\partial^2 T}{\partial t^2}, (x, t) \in \Omega_l, \quad (27)$$

$$\sigma(x, t)|_{t=0} = \frac{\partial \sigma(x, t)}{\partial t} \Big|_{t=0} = 0, \quad x \geq l; \quad (28)$$

$$\sigma(x, t)|_{x=l+vt} = \sigma(x, t)|_{x=\infty} = 0, \quad t \geq 0; \quad (29)$$

$$\frac{\partial T}{\partial t} = a \frac{\partial^2 T}{\partial x^2}, \quad x > l + vt, \quad t > 0; \quad (30)$$

$$T(x, t)|_{t=0} = T_0, \quad x \geq l; \quad (31)$$

$$\left[\beta_1 \frac{\partial T(x, t)}{\partial x} + \beta_2 T(x, t) \right]_{x=l+vt} = \beta_3 \varphi(t), \quad t > 0, \quad (32)$$

$$|T(x, t)| < +\infty, \quad x \geq l + vt, \quad t \geq 0. \quad (33)$$

Предполагаем, что в (32) могут быть реализованы режимы нагрева: $\beta_1 = 0, \beta_2 = \beta_3 = 1$ – температурный нагрев; $\beta_1 = 1, \beta_2 = 0, \beta_3 = -1$ – тепловой нагрев; $\beta_1 = 1, \beta_2 = \beta_3 = -h$ – нагрев средой (h – относительный коэффициент теплообмена). В (27)-(33) все параметры постоянные величины: $v_p = \sqrt{(\lambda + 2\mu)/\rho}$ – скорость звука в материале, (λ, μ) – изотермические коэффициенты Ламе, ρ – плотность; ν – коэффициент Пуассона; α_T – коэффициент линейного теплового расширения. В безразмерных переменных [2] (как это принято в приложениях)

$$\begin{aligned} x' &= x/l; \quad Fo = at/l^2; \quad Pe = vl/a; \\ S_0 &= \alpha_T (3\lambda + 2\mu); \quad \alpha_0 = v_p l/a; \end{aligned}$$

Соотношения (23)-(25), а также оставшиеся в (22) интегралы при $\varepsilon \rightarrow 0$ дают следующее (искомое) интегральное представление аналитических решений краевых задач для уравнения (1) через функцию Грина $G(M, t, P, \tau)$:

$$\begin{aligned} T(x', Fo) &= [T(x, t) - T_0] / T_0; \\ \sigma(x', Fo) &= \sigma(x, t) / (S_0 T_0) \end{aligned}$$

и в подвижной системе координат $\xi = x' - (1 + PeFo)$ при $\sigma(\xi, Fo) \equiv \sigma(x', Fo)$, $A(\xi, Fo) \equiv T(x', Fo)$ задача (27)-(29) сводится к случаю (1)-(4):

$$\begin{aligned} (\alpha_0^2 - Pe^2) \frac{\partial^2 \sigma}{\partial \xi^2} + 2Pe \frac{\partial^2 \sigma}{\partial \xi \partial Fo} - \frac{\partial^2 \sigma}{\partial Fo^2} = \\ = F(\xi, Fo), \quad \xi > 0, Fo > 0, \end{aligned} \quad (34)$$

$$\sigma(\xi, Fo) \Big|_{Fo=0} = \left(\partial \sigma / \partial Fo \right)_{Fo=0} = 0, \quad \xi \geq 0; \quad (35)$$

$$\sigma(\xi, Fo) \Big|_{\xi=0} = \sigma(\xi, Fo) \Big|_{\xi=\infty} = 0, \quad Fo \geq 0. \quad (36)$$

здесь $\alpha_0^2 - Pe^2 > 0, (\alpha_0 > Pe[2])$;

$$\begin{aligned} F(\xi, Fo) = & \frac{\partial}{\partial Fo} \left(\frac{\partial A}{\partial Fo} + Pe^2 A \right) - \\ & - 2Pe \frac{\partial}{\partial \xi} \left[\frac{\partial A}{\partial Fo} + \left(Pe^2 / 2 \right) A \right]. \end{aligned} \quad (37)$$

Функция $A(\xi, Fo)$, как решение преобразованной задачи (30)-(33) в системе координат (ξ, Fo) в пространстве изображений

по Лапласу $\int_0^\infty \dots \exp(-pFo) dFo$, имеет вид:

$$\begin{aligned} \bar{A}(\xi, P) = \\ = \frac{\bar{\varphi}(P)}{\bar{\Theta}(P)} \exp \left[- \left(Pe/2 + \sqrt{p + Pe^2/4} \right) \xi \right], \quad (38) \\ \bar{\Theta}(P) = \begin{cases} 1 & \text{— температурный нагрев;} \\ Pe/2 + \sqrt{p + Pe^2/4} & \text{— тепловой нагрев;} \\ Bi + Pe/2 + \sqrt{p + Pe^2/4} & \text{нагрев средой,} \\ Bi & \end{cases} \quad (39) \end{aligned}$$

$Bi = hl, \bar{\varphi}(P)$ – изображение граничной функции $\varphi(Fo)$.

Интегральное соотношение (26) для случая (34)-(36) имеет вид:

$$\sigma(\xi, Fo) = - \int_0^{Fo} \int_0^\infty F(\xi', \tau) G(\xi, Fo, \xi', \tau) d\tau d\xi'. \quad (40)$$

Функция Грина $G(\xi, Fo, \xi', \tau)$ является решением задачи:

$$(\alpha_0^2 - Pe^2) \frac{\partial^2 G}{\partial \xi^2} + 2Pe \frac{\partial^2 G}{\partial \xi \partial Fo} - \frac{\partial^2 G}{\partial Fo^2} = 0, \quad (41)$$

$$\bar{\sigma}(\xi, p) = - \int_0^\infty \left[p(p + Pe^2) \bar{A}(\xi', p) - 2Pe \left(p + Pe^2/2 \right) \frac{d\bar{A}(\xi, p)}{d\xi} \right] \bar{G}(\xi, p, \xi') d\xi'. \quad (44)$$

Функция Грина $G(\xi, Fo - \tau, \xi')$, как решение задачи (41)-(43) в пространстве изображений по Лапласу (по $Fo^* = Fo - \tau$), имеет вид:

$$\bar{G}(\xi, p, \xi') = \frac{1}{2\alpha_0 p} \left\{ \exp[k_2(\xi - \xi')] - \exp(k_2\xi - k_1\xi') \right\}, \quad 0 < \xi' < \xi; \quad (45)$$

$$\bar{G}(\xi, p, \xi') = \frac{1}{2\alpha_0 p} \left\{ \exp[-k_1(\xi' - \xi)] - \exp(k_2\xi - k_1\xi') \right\}, \quad 0 < \xi < \xi'; \quad (46)$$

где $k_1 = \frac{p}{\alpha_0 + Pe}$; $k_2 = -\frac{p}{\alpha_0 - Pe}$.

Интегральное соотношение (44) и выражения (37), (45)-(46) дают следующее базовое операционное решение задачи (27)-(33) (в системе координат (ξ, Fo)):

$$\bar{\sigma}(\xi, p) = \frac{\bar{\varphi}(P)}{\alpha_0^2 - Pe^2} \left\{ \exp \left[- \left(\frac{Pe}{2} + \sqrt{p + Pe^2/4} \right) \xi \right] - \exp \left[- \frac{\xi}{(\alpha_0 - Pe)} p \right] \right\} \frac{\bar{\Phi}(p)}{\bar{\Theta}(p)}, \quad (47)$$

где

$$\bar{\Phi}(p) = \frac{p(p + Pe^2) + 2Pe \left(p + Pe^2/2 \right) \left(\frac{Pe}{2} + \sqrt{p + Pe^2/4} \right)}{\left[\frac{Pe}{2} - \frac{p}{(\alpha_0 - Pe)} + \sqrt{p + Pe^2/4} \right] \left[\frac{Pe}{2} + \frac{p}{(\alpha_0 + Pe)} + \sqrt{p + Pe^2/4} \right]}, \quad (48)$$

а $\bar{\Theta}(p)$ указано в (39) для всех случаев теплового воздействия. Оригиналы в (47) находятся по таблицам и теоремам операционного исчисления, и, в данном случае, не выписываются вследствие громоздкости выражений.

В качестве следующего приложения полученных соотношений рассмотрим эффект влияния движущейся термоизолированной границы на термонапряженное состояние области Ω_t в (27). Сформулируем для этого случая граничное условие, которое (по-видимому) является новым в математической физике, отличным от классического условия теплоизоляции

$$\frac{\partial T(M, t)}{\partial n} \bigg|_{M \in S} = 0, \quad t > 0 \quad (49)$$

для цилиндрической области $\bar{\Omega} = (M \in \bar{D} = D + S, t \geq 0)$ [4]. Действительно, пусть урав-

$\xi > 0, Fo > \tau$,

$$G|_{Fo=\tau} = 0, \xi > 0, \frac{\partial G}{\partial Fo} \bigg|_{Fo=\tau} = \delta(\xi - \xi'), \xi > 0; \quad (42)$$

$$G|_{\xi=0} = G|_{\xi=\infty} = 0, Fo > \tau. \quad (43)$$

Отсюда следует, что $G(\xi, Fo, \xi', \tau) = G(\xi, Fo - \tau, \xi')$, и в пространстве изображений по Лапласу соотношение (40) с учетом (37) запишется в виде:

нение (30) с начальным условием (31) задано в области, $x \in (y(t), \infty), t > 0$, и движущаяся граница $x = y(t)$ предполагается термоизолированной. Для этого случая уравнение теплового баланса имеет вид

$$c\rho \int_{y(t)}^\infty T(x, t) dx = const, \quad t > 0. \quad (50)$$

Дифференцируя обе части по t и используя (30) после несложных преобразований приходим к соотношению

$$\left[\frac{\partial T(x, t)}{\partial x} + \frac{v(t)}{a} T(x, t) \right]_{x=y(t)} = 0, \quad t > 0, \quad (51)$$

означающему условие теплоизоляции движущейся границы. В случае равенства нулю скорости движения границы $v(t) = \frac{dy(t)}{dt}$ условие (51) совпадает с классическим (49) для одномерного случая. Для области Ω_i в (30) при $v(t) = v = \text{const}$ условие (51) имеет вид [1, 5]:

$$\left[\frac{\partial T(x, t)}{\partial x} + \frac{v}{a} T(x, t) \right]_{x=l+vt} = 0, \quad t > 0$$

или в системе координат (ξ, Fo)

$$\left. \frac{\partial A(\xi, Fo)}{\partial \xi} \right|_{\xi=0} = -Pe \left[A(\xi, Fo) \Big|_{\xi=0} + 1 \right], \quad (52)$$

$$Fo > 0$$

и, таким образом, из постановки (30), (31), (52), (33) вытекает следующий эффект: несмотря на отсутствие внешних (на границе) и внутренних (в области) источников тепла, движущаяся термоизолированная граница приводит к появлению в Ω_i температурного градиента, а значит и к соответствующим температурным напряжениям. Действительно, в системе координат (ξ, Fo) в пространстве изображений по Лапласу решение задачи (30), (31), (33), (52) имеет вид (38), где

$$\bar{\varphi}(p) = \frac{Pe}{p}, \quad \bar{\Theta}(p) = \sqrt{p + Pe^2/4} - Pe/2, \quad (53)$$

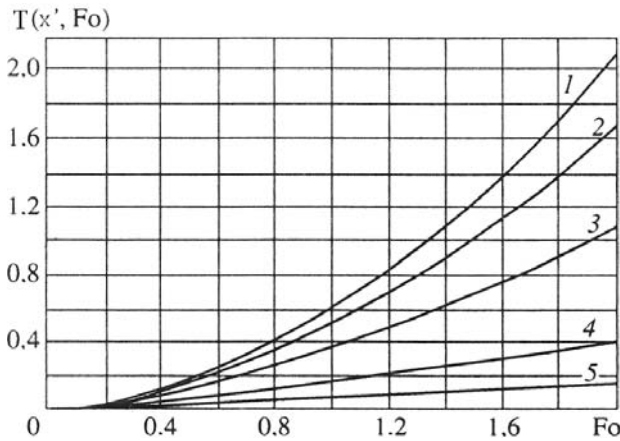


Рис. 1. Зависимость температурной функции $T(x', Fo)$ от безразмерного времени Fo при условии теплоизоляции на равномерно движущейся границе в сечении $x' = 2$ для различных Pe : 1 - $Pe = 0.16$; 2 - 0.3; 3 - 0.5; 4 - 0.6; 5 - 0.65.

На рис. 1 и рис. 2 представлены кривые температуры в разных сечениях.

$$\sigma_{x'x'}^{(1)}(x', Fo) = \beta_1 \sqrt{\frac{Fo}{\pi}} \exp \left[-\frac{(x' - 1)^2}{4Fo} \right] + \frac{1}{2} [\beta_2 - \beta_1(x' - 1 - 2PeFo)] \exp[-Pe(x' - 1)] \quad (55)$$

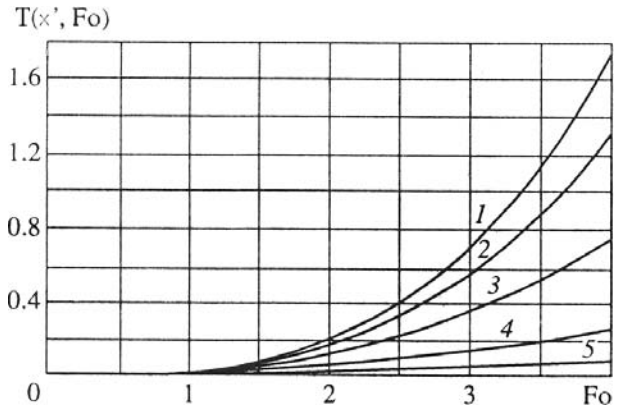


Рис. 2. Зависимость температурной функции $T(x', Fo)$ от безразмерного времени Fo при условии теплоизоляции на равномерно движущейся границе в сечении $x' = 4$ для различных Pe : 1 - $Pe = 0.16$; 2 - 0.3; 3 - 0.5; 4 - 0.6; 5 - 0.65.

Функция $\bar{\sigma}(\xi, p)$ имеет вид (47)-(48), где $\bar{\varphi}(p)$ и $\bar{\Theta}(p)$ - соотношения (53). Рассмотрим этот случай более подробно, как практически новый в термомеханике. Согласно функциональной конструкции (47) и с учетом движения границы, термоупругие напряжения $\sigma_{x'x'}(x', Fo)$ в системе координат (x', Fo) имеют вид:

$$\sigma(x', Fo) = \sigma_{x'x'}(x', Fo) = \sigma_{x'x'}^{(1)}(x', Fo) - \begin{cases} 0, & 0 < Fo < \frac{x' - 1}{\alpha_0} \\ \sigma_{x'x'}^{(2)}(x', Fo), & \frac{x' - 1}{\alpha_0} < Fo < \frac{x' - 1}{Pe} \end{cases} \quad (54)$$

где составляющая напряжения $\sigma_{x'x'}^{(1)}(x', Fo)$ представляет собой диффузионную волну, возникающую сразу в каждой внутренней точке области; а составляющая напряжения $\sigma_{x'x'}^{(2)}(x', Fo)$ представляет собой продольную упругую волну, фронт которой движется со скоростью α_0 внутрь области, и в момент времени $Fo = \frac{(x' - 1)}{\alpha_0}$ (в фиксированном сечении x') имеет место скачок напряжений (из области сжимающих в область растягивающих при нагревании и, наоборот, при резком охлаждении).

Составляющие напряжения $\sigma_{x'x'}^{(1)}(x', Fo)$ и $\sigma_{x'x'}^{(2)}(x', Fo)$ имеют вид:

$$\begin{aligned}
& -1 - PeFo) \Phi^* \left(\frac{x' - 1 - 2PeFo}{2\sqrt{Fo}} \right) + \beta_3 \exp[\alpha_0(x' - 1 + \alpha_0 Fo)] \Phi^* \left(\frac{x' - 1 + 2\alpha_0 Fo}{2\sqrt{Fo}} \right) + \\
& + \beta_4 \exp[-Pe(x' - 1 - \alpha_0 Fo)] \Phi^* \left(\frac{x' - 1 - 2\alpha_0 Fo}{2\sqrt{Fo}} \right); \\
& \sigma_{x',x'}^{(2)}(x', Fo) = \beta_1 \alpha_1 \sqrt{\frac{Fo - t_0}{\pi}} \exp \left[-\frac{Pe^2 \alpha_1^2 (Fo - t_0)}{4} \right] + \\
& + \frac{1}{2} \left[\beta_2 + \beta_1 Pe \alpha_1 \sqrt{Fo - t_0} \right] \Phi^* \left(-\frac{Pe \alpha_1 \sqrt{Fo - t_0}}{2} \right) + \beta_3 \exp[\alpha_0(\alpha_0 + Pe) \alpha_1^2 (Fo - t_0)] \times \\
& \times \Phi^* \left(\frac{(2\alpha_0 + Pe) \alpha_1 \sqrt{Fo - t_0}}{2} \right) + \beta_4 \exp[\alpha_0(\alpha_0 - Pe) \alpha_1^2 (Fo - t_0)] \times \\
& \times \Phi^* \left(\frac{(Pe - 2\alpha_0) \alpha_1 \sqrt{Fo - t_0}}{2} \right), \tag{56}
\end{aligned}$$

где введены обозначения

$$t_0 = (x' - 1) / \alpha_0 \text{ и } \alpha_1 = \sqrt{\alpha_0 / (\alpha_0 - Pe)},$$

$$\text{а также } \beta_1 = \frac{Pe^3}{\alpha_0^2 - Pe^2}; \quad \beta_2 = \frac{Pe^2(3\alpha_0^2 - Pe^2)}{(\alpha_0^2 - Pe^2)^2},$$

$$\beta_3 = \frac{Pe(Pe + 2\alpha_0)}{4(\alpha_0 + Pe)^2}; \quad \beta_4 = \frac{Pe(Pe - 2\alpha_0)}{4(\alpha_0 - Pe)^2}.$$

Дальнейшее изучение термонапряженного состояния было проведено с помощью вычислительного эксперимента, что позволило обработать большой объем графического материала, выявить ряд закономерностей в поведении термоупругих напряжений, установить влияние различных факторов на характер их изменения. Некоторые из исследованных кривых приведены на рис. 3 и рис. 4.

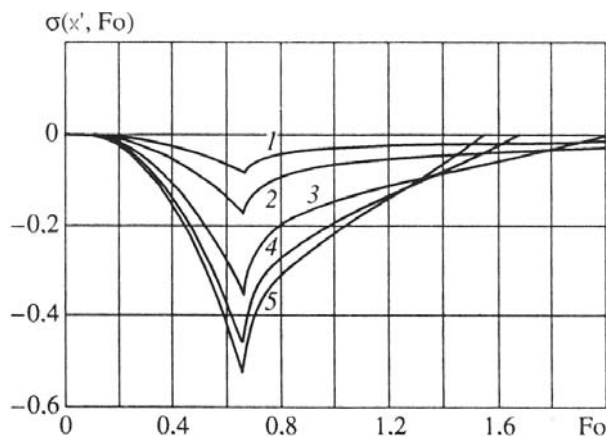


Рис. 3. Распределение напряжений $\sigma(x', Fo)$ в зависимости от безразмерного времени Fo при условии теплоизоляции на равномерно движущейся границе в сечении $x' = 2$, при $\alpha_0 = 1.5$ для различных Pe : 1- $Pe = 0.16$; 2- 0.3 ; 3- 0.5 ; 4- 0.6 ; 5- 0.65 .

Из рис.3, 4 видно, что с начального момента времени в данном сечении $x' = const$ возникает

сжимающее напряжение, растущее по величине с течением времени. К моменту прихода к рассматриваемому сечению продольной упругой волны, начавшей свое движение от движущейся границы вглубь области, сжимающее напряжение достигает максимального значения, затем резко убывает, стремясь к нулю.

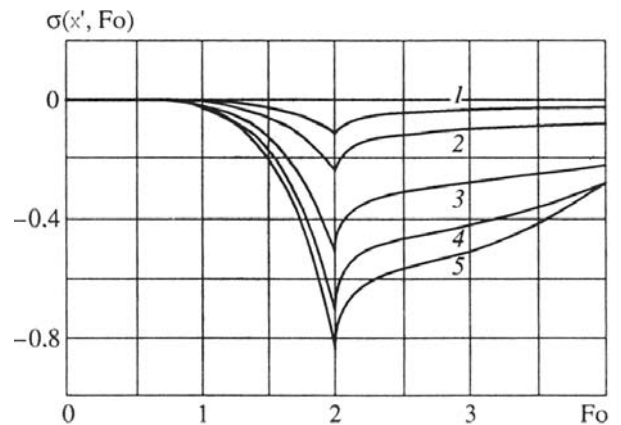


Рис. 4. Распределение напряжений $\sigma(x', Fo)$ в зависимости от безразмерного времени Fo при условии теплоизоляции на равномерно движущейся границе в сечении $x' = 4$, при $\alpha_0 = 1.5$ для различных Pe : 1- $Pe = 0.16$; 2- 0.3 ; 3- 0.5 ; 4- 0.6 ; 5- 0.65 .

Заметим, что согласно (31), время Fo ограничено пределами, вытекающими как из самой конструкции решения, так из наличия движущейся границы. Напряжение $\sigma_{x',x'}(x', Fo)$ в фиксированном сечении стремится к нулю по мере приближения к этому сечению движущейся границы. Именно в этом проявляется особенность изучаемых динамических задач теории теплового удара в областях с движущимися границами.

Таким образом, наличие движущейся теплоизолированной границы приводит к появлению

значительных термических напряжений, несмотря на отсутствие внешних или внутренних источников тепла, создающих градиент температуры.

Соотношения (47)-(48) имеют многочисленные практические приложения, включая в себя различные задания граничной функции $\varphi(Fo)$: постоянная; импульсная; пульсирующая; периодическая; аperiodическая и т.д. Оригиналы для (47) при известном изображении $\bar{\varphi}(p)$ находятся по известным формулам операционного исчисления. При $a_2 = 0$ в (1) выражение (26) дает интегральное представление аналитических решений для волновых

уравнений при общем виде краевых функций в (2)-(4). Преимущество подхода (26) по сравнению с известными для уравнений гиперболического типа (метод Римана и др.) очевидно, если учесть, что нахождение функции Грина $G(M, t, P, \tau)$ методами, развитыми в [2], не составляет труда. Что касается иллюстративной задачи (27)-(33), сводящейся к (1)-(4), то ее решение другими подходами технически затруднительно, если учесть, что в (27)-(33) Ω_t – нецилиндрическая область, для которой классические методы математической физики не позволяют совместить решение уравнения (27) с движением границы области.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Карташов, Э. М. Аналитические методы решения краевых задач нестационарной теплопроводности в областях с движущимися границами / Э. М. Карташов // Инж. физич. журн. – 2001. – Т. 74, № 2. – С. 171–195.
2. Карташов, Э. М. Аналитические методы в теории теплопроводности твердых тел / Э. М. Карташов. – М. : Высш. Школа, 2001. – 550 с.
3. Карташов, Э. М. Новые интегральные соотношения для гиперболических моделей переноса / Э. М. Карташов // Докл. АН. – 2002. – Т. 38, № 1. – С. 17–21.
4. Тихонов, А. Н. Уравнения математической физики / А. Н. Тихонов, А. А. Самарский. – М. : Наука, 1966. – 724 с.
5. Рубин, А. Г. Динамическая реакция твердого тела с теплоизолированной движущейся границей / А. Г. Рубин, Э. М. Карташов, И. А. Джемесюк // Изв. РАН. Энергетика. – 2002. – № 6. – С. 72–80.

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ СТАТИСТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ШУМОВОГО ИМПУЛЬСА В СРЕДЕ С РАЗНЫМ ТИПОМ НЕЛИНЕЙНОСТИ

И.А. Нагаева, доцент

кафедра Высшей и прикладной математики, МИТХТ им. М.В. Ломоносова

e-mail: nagaevai@gmail.ru

Предложена математическая модель для расчета статистических свойств шумовых лазерных импульсов в среде с кубической нелинейностью и генерацией свободных носителей заряда. Методом Монте – Карло и аналитически выполнен анализ статистических свойств излучения. A mathematical model for computing statistical properties of noise laser pulses in a medium with cubic nonlinearity and generation of free charge carriers is suggested. Statistical properties analysis was executed analytically and by Monte-Carlo method.

Ключевые слова: шумовой импульс, нелинейная среда, статистические свойства, функция корреляции, средний спектр, метод Монте – Карло.

Key words: noise laser pulses, nonlinear medium, statistical properties, correlation function, average spectrum, Monte-Carlo method.

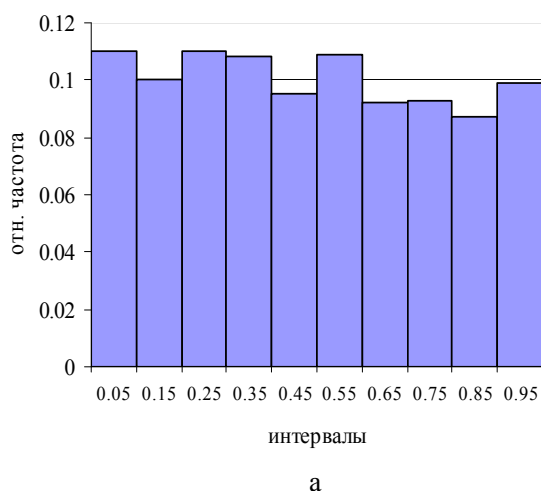
В работах [1, 2] была предложена модель для расчета спектральных и временных характеристик отдельной реализации шумового импульса в среде с кубической нелинейностью. Настоящая работа посвящена анализу статистических характеристик излучения, таких как средний спектр и корреляционная функция.

В качестве модели шумового импульса служил гауссовский шум с гауссовской автокорреляционной функцией:

$$B_0(t_1 - t_2) = \langle \zeta_1(t_1) \zeta_1(t_2) \rangle = \langle \zeta_2(t_1) \zeta_2(t_1) \rangle = 0.5 \exp \left[-\frac{(t_1 - t_2)^2}{\tau_k^2} \right] \quad (1)$$

$$\langle \zeta_1(t_1) \zeta_2(t_2) \rangle = 0,$$

здесь τ_k^2 - время корреляции шума.



Метод формирования нормальных псевдо-случайных чисел с гауссовской автокорреляционной функцией подробно описан в работах [3, 4]. Качество получаемых распределений оценивалось по критерию Пирсона χ^2 [4]. Тестовые расчеты показали, что гипотеза о равномерном распределении моделируемой последовательности подтверждалась с уровнем значимости $\alpha = 0.9-0.95$. Гистограмма этого распределения представлена на рис. 1 а. Гипотеза о гауссовской статистике моделируемого шума подтверждалась с уровнем значимости $\alpha = 0.7-0.8$ рис. 1 б). При этом последовательности $\{\xi_1\}$ и $\{\xi_2\}$ автоматически оказывались взаимно не коррелированными.

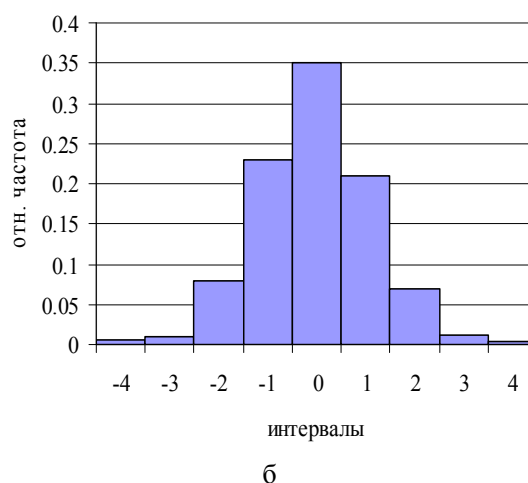


Рис. 1. Гистограммы равномерного (а) и гауссовского распределений (б).

Теоретическая (1) и расчетная (2) автокорреляционные функции для времени

корреляции $\tau_k = 0.23\tau_0$ (рис. 2) практически совпадают на всей области определения.

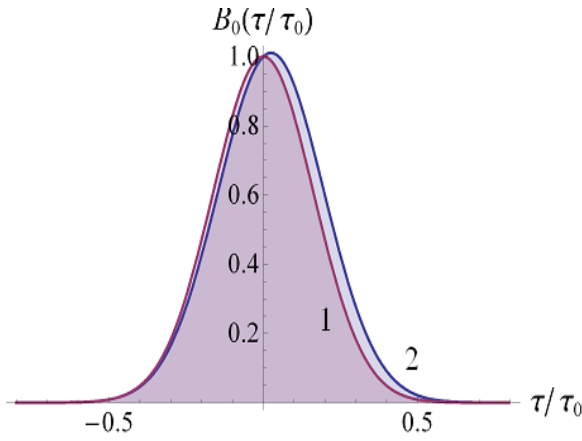


Рис. 2. Автокорреляционная функция шума.

Статистические характеристики шумового импульса в нелинейной среде исследуются методом Монте-Карло, а для случая сред с кубической нелинейностью и аналитически. Среди других методов данный метод выделяется своей простотой и общностью. Идея метода заключается в многократном решении задачи, после чего полученная статистически независимая выборка решений усредняется. Сходимость метода является сходимостью по вероятности. Путем многократного решения уравнения распространения импульса с граничными условиями в виде импульса с шумовым заполнением (и гауссовской формой огибающей) получаем статистически независимую выборку полей $E_i(z = z_{\text{вх}}, t)$ $i=1, N$. Процедура усреднения соответствует измерению средних характеристик по серии импульсов.

Важной характеристикой шумового излучения является его когерентность. Исследуя форму корреляционной функции, можно получить изменение временного масштаба когерентности при самомодуляции излучения.

В вычислительном эксперименте рассчитывалась степень когерентности γ :

$$B(t_1, t_2, z) = \frac{B_0(\tau) \exp(\tau^2)}{\left[1 + 2\varphi_k^2 (1 - B_0^2(\tau)) \exp(\tau^2) - i\varphi_k z (1 - \exp(\tau^2))\right]^2}, \quad (7)$$

где $B_0(\tau)$ автокорреляционная функция стационарного процесса, φ_k – нелинейный набег фазы в среде с кубической нелинейностью.

Сравнивая аналитические зависимости и результаты численного эксперимента, полученному методом Монте-Карло, для 1000 реализаций случайного процесса, можно сказать, что численная модель для расчета корреляционной функции в среде с кубической нелинейностью является вполне достоверной. Наблюдается небольшая асимметрия численного решения, которая обусловлена конечным числом реализаций.

На основании полученного результата для

$$\gamma(0, \tau) = \frac{\langle E(0) \cdot E^*(\tau) \rangle}{\sqrt{\langle I(0) \cdot I(\tau) \rangle}}. \quad (2)$$

Средний спектр определялся через интеграл Фурье от комплексной амплитуды поля:

$$S(\omega) = \left\langle \left| \int E(t) \cdot e^{i\omega t} dt \right|^2 \right\rangle. \quad (3)$$

Перейдем к анализу усредненного спектра и функции корреляции частично-когерентного излучения. В отсутствие ионизации, для среды с кубической нелинейностью, возможно получить аналитический результат для корреляционной функции [5]. Однако непосредственно воспользоваться результатами работы [5] нельзя, поскольку необходимо обобщение для нестационарного случая. Для сред только с кубической нелинейностью уравнение распространения импульса в безразмерных переменных имеет простой вид:

$$2i \frac{\partial E}{\partial z} = R_k |E|^2 E, \quad (4)$$

здесь, R_k – параметр кубической нелинейности, пропорциональный квадрату амплитуды поля на входе в нелинейную среду. В рассматриваемой модели предполагается постоянство интенсивности волны вдоль трассы распространения. Тогда решение можно представить в виде:

$$E(z, t) = E(z_{\text{вх}}, t) \times \exp\left(-1/2 \cdot iR_k |E(z_{\text{вх}}, t)|^2 z\right), \quad (5)$$

здесь $E(z_{\text{вх}}, t)$ – комплексная амплитуда поля на входе в нелинейную среду. Корреляционная функция, соответственно, равна:

$$B(t_1, t_2, z) = \langle E(t_1, z) \cdot E^*(t_2, z) \rangle, \quad (6)$$

знак * означает комплексное сопряжение. После проведения соответствующих выкладок получаем:

корреляционной функции нестационарного процесса (7), можно предложить полуаналитический способ расчета среднего спектра шумового импульса в средах с кубической нелинейностью. Спектральная плотность задается выражением:

$$S(\omega) = \langle E(\omega) \cdot E^*(\omega) \rangle = \frac{1}{(2\pi)^2} \iint \langle E(t) \cdot E^*(t_1) \rangle \exp[i\omega(t - t_1)] dt dt_1, \quad (8)$$

где величина, стоящая под знаком среднего, есть ничто иное, как уже известная корреляционная функция (7). Интегрирование проводилось методом Симпсона с точностью $\mathcal{E} = 10^{-4}$, а также с использованием алгоритма быстрого преобразования Фурье.

Рассмотрим случай, когда влияние шумовой набивки импульса наиболее ярко выражено, т.е. импульс с достаточно малым временем корреляции $\tau_k/\tau_0 = 0.23$. При усреднении результатов по серии импульсов спектр сглаживается, исчезает его модуляционная структура.

Сначала остановимся на случае только кубической нелинейности. На рис. 3 а приведены спектры, усредненные по ансамблю из 250 реализаций для различных значений нелинейного набег фазы φ_k . Расположение локальных максимумов, возникающих в спектре отдельной реализации, случайным образом меняется от реализации к реализации, поэтому усредненный спектр имеет один

максимум на центральной частоте. В спектральном распределении появляются симметричные крылья, причем с увеличением нелинейного фазового набег их ширина увеличивается. Подобное изменение среднего спектра в кубической среде описывается формулой (8).

Одной из важных характеристик шумового импульса является его когерентность. На рис. 3б представлены корреляционные функции, нормированные на среднюю интенсивность частично-когерентного импульса, на входе в нелинейную среду (кривая 1) и после распространения в среде с кубической нелинейностью (кривая 2). В нелинейной среде происходит значительное уменьшение времени когерентности. Так при нелинейном фазовом набеге $\varphi_k = 6.4$ оно уменьшается примерно в три раза. Подобный результат получается и для случая аналитического решения (7). Это явление можно объяснить, исходя из того, что нелинейность приводит к сильному обогащению спектра.

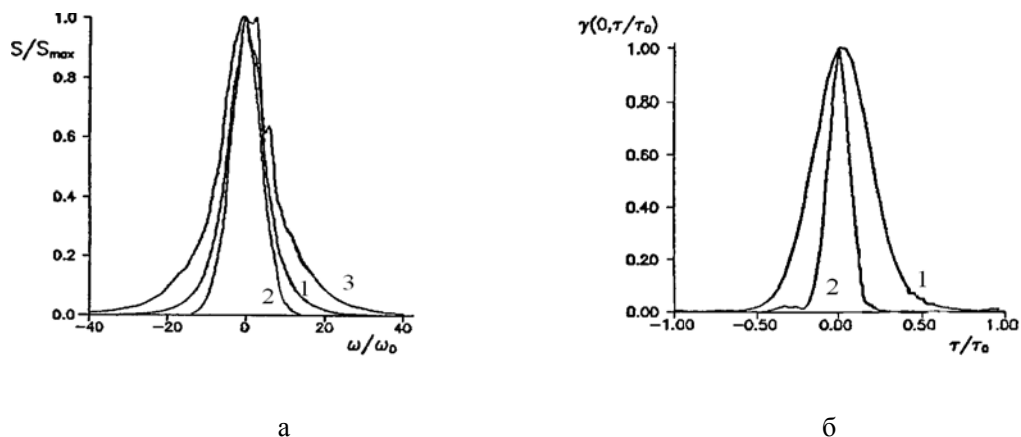


Рис. 3. Нормированный спектр (а) и функции корреляции (б), усредненные по ансамблю из 250 реализаций частично-когерентного импульса, на выходе из нелинейной среды $\tau_k/\tau_0 = 0.23$;

$$\varphi_k = 0 \text{ (1), } \varphi_k = 6.4 \text{ (2) } \varphi_k = 3.2 \text{ (3).}$$

Рассмотрим далее распространение шумового импульса в среде с ионизационной нелинейностью. Усредненный спектр шумового импульса, распространяющегося в условиях многофотонной ионизации, представлен на рис. 4 а. Как и в случае отдельной реализации, усредненный спектр имеет асимметричный вид со сдвигом в область больших частот. Такая форма спектра объясняется тем, что время действия импульса происходит накопление свободных носителей заряда, которые и увеличивают нелинейный ионизационный фазовый набег.

Корреляционная функция при распространении шумового импульса в условиях много-

фотонной ионизации представлена на рис. 4б (кривая 2). Характерный вид корреляционной функции – это узкий «пичок» в ее центральной части на фоне достаточно широкого пьедестала. Так, в среде с ионизационным типом нелинейности появляются два масштаба корреляции поля. Причем, оба эти масштаба меньше начального времени корреляции в линейной среде.

Таким образом, анализируя форму корреляционной функции или, что сделать проще, форму усредненного спектра импульса можно судить о наличии в среде свободных носителей заряда, а также о том, какой механизм нелинейности преобладает.

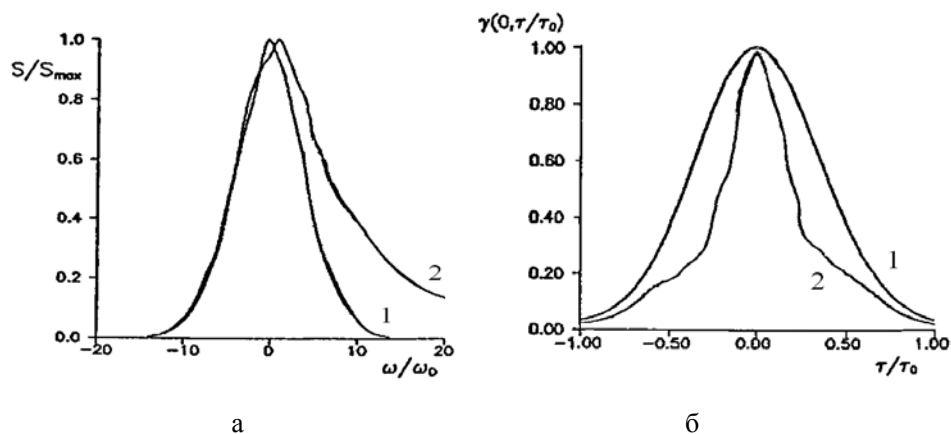


Рис. 4. Нормированный спектр (а) и функции корреляции (б), усредненные по ансамблю из 250 реализаций частично-когерентного импульса, на выходе из нелинейной среды $\tau_k/\tau_0=0.23$; $\varphi_{in}=0$ (1), $\varphi_{in}=6.7$ (2).

ЛИТЕРАТУРА:

1. Нагаева, И. А. Спектральные и временные характеристики частично-когерентного излучения в нелинейной среде / И. А. Нагаева // Математические методы и приложения. – М., 2004. – С. 107–113.
2. Косарева, О. Г. Изменение спектра субпикосекундного импульса в однородной среде с кубической нелинейностью в условиях многофотонной ионизации / О. Г. Косарева, С. А. Шлёнов // Изв. АН СССР. Сер. физическая. – 1992. – Т. 56, № 9. – С. 56–62.
3. Миркин, Л. И. Метод генерирования коррелированных гауссовских псевдослучайных чисел на ЭВМ / Л. И. Миркин, М. А. Рабинович, Л. И. Ярославский // Журн. вычисл. математики и математ. физики. – 1972. – Т. 18, № 5. – С. 1353–1355.
4. Ермаков, С. М. Статистическое моделирование / С. М. Ермаков, Г. А. Михайлов. – М. : Наука, 1982. – 295 с.
5. Ахманов, С. А. Введение в статистическую радиофизику и оптику / С. А. Ахманов, Ю. Е. Дьяков, А. С. Чиркин. – М. : Наука, 1981. – 640 с.

ИССЛЕДОВАНИЯ ТЕРМОДИНАМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ВЕЩЕСТВ ПРИ ФАЗОВЫХ ПЕРЕХОДАХ ЖИДКОСТЬ-ПАР

Б.А. Арутюнов, профессор, *А.Б. Арутюнов, менеджер
кафедры Процессы и аппараты химической технологии, им. Н.И. Гельперина
МИТХТ им. М.В. Ломоносова
*фирма «Гильдия»
e-mail: arutiunov33@mail.ru

И

сследования в области фазовых переходов жидкость-пар позволили найти термодинамически обоснованные масштабы для построения обобщенной зависимости для различных свойств.
A study of the phase transition liquid-vapor allowed finding reasonable thermodynamic scales for the construction of generalized dependence of various properties.

Ключевые слова: масштабы, обобщенные зависимости, свойства веществ, фазовый переход жидкость-пар.

Key words: scales, generalized dependences -properties of substances, phase transition liquid-vapor.

Построение обобщенных зависимостей всегда связано с выбором масштабов приведения как для искомых величин, так и для переменных. При обобщении термодинамических и переносных свойств масштабные состояния находятся в точках P - V - T пространства. Ими чаще всего выбираются параметры критической или тройной точки, характеристические масштабы и т.д.

При наличии уравнения состояния масштабом приведения для искомых свойств и переменных принимаются параметры критического состояния, которые определяются из условий $\left(\frac{\partial P}{\partial V}\right)_T = 0$; $\left(\frac{\partial^2 P}{\partial V^2}\right)_T = 0$. В качестве

переменных при исследовании свойств вещества чаще всего являются приведенные температура и давление. Редко ими являются приведенный объем, еще реже энтропия. Это имеет свое объяснение. В отличие от V и S температура и давление могут быть измерены с помощью различных приборов и с достаточно высокой точностью. Наряду с этим в P - V - T пространстве существуют области, где в качестве переменных удобно использовать приведенный объем, энтропию. На наш взгляд, тогда обобщенные зависимости могут стать универсальными. В самом деле, термодинамическая форма уравнения состояния записывается в виде:

$$U = U(S, V), \quad (1)$$

откуда

$$P = P(S, V) \quad (2)$$

и

$$T = T(S, V). \quad (3)$$

С чисто практической точки зрения уравнения (2) и (3) приводят к виду

$$F(P, V, T) = 0, \quad (4)$$

исключив энтропию, не измеряемую экспериментально величину.

При построении обобщенных зависимостей с использованием уравнений (1)-(3), их можно представить в виде:

$$\hat{U} = \hat{U}(\hat{V}, \hat{S}) \quad (5)$$

$$\hat{P} = \hat{P}(\hat{V}, \hat{S}) \quad (6)$$

$$\hat{T} = T(\hat{V}, \hat{S}) \quad (7)$$

Если в качестве масштабного состояния принять критическую точку, то

$$\hat{U} = \hat{U}(\varphi, \hat{S}) \quad (8)$$

$$\pi = \pi(\varphi, \hat{S}) \quad (9)$$

$$\tau = \tau(\varphi, \hat{S}) \quad (10)$$

Имея в виду тот факт, что внутренняя энергия включает в себя энергию всех видов структурных элементов вещества, то в круг свойств, которые подчиняются уравнениям вида (8) – (10), можно включить кроме термодинамических свойств и переносные свойства. Тогда обобщенное уравнение в приведенной форме для этих свойств можно записать в виде:

$$\hat{\chi} = \hat{\chi}(\hat{S}, \hat{V}) \quad (11)$$

Выбор параметров критической точки в качестве масштаба приведения имеет существенные недостатки:

- трудности измерения и достаточно большие погрешности при их определении [1];
- отсутствие масштабов в этой точке для некоторых термодинамических величин (теплоты парообразования, поверхностного натяжения, абсолютных значений энтальпии, внутренней энергии и т.д.);
- для жидкости и газа скорости звука не равны между собой [2-4];
- поверхностное натяжение равно нулю при $T < T_K$ [5];

- в около критической области к молекулярному переносу теплоты добавляется радиационная составляющая.

Можно упростить вид функции (11), рассматривая изменения свойств веществ в области фазового перехода жидкость-пар. Для этой области существуют однозначные связи между P и T_s , $v' - v''$ и $s' - s''$, т.е.

$$T_s = f(p) \quad (12)$$

$$\Delta S = f(\Delta v) \quad (13)$$

Тогда уравнение (11) для разности свойств веществ на пограничных кривых равновесия примет вид:

$$\frac{\Delta \chi}{\Delta \chi_k} = f\left(\frac{\Delta v}{\Delta v_k}\right) \quad (14)$$

или

$$\frac{\Delta \chi}{\Delta \chi_k} = f\left(\frac{\Delta s}{\Delta s_k}\right), \quad (15)$$

где $\Delta \chi$, Δv , $\Delta \hat{s}$ – соответственно, разности любого свойства вещества, удельного объема и энтропии при любых произвольных значениях $T_{TT} < T < T_k$;

$\Delta \chi_k$, Δv_k , $\Delta \hat{s}_k$ – соответственно разности любого свойства вещества, удельного объема и энтропии в масштабном состоянии;

T_{TT} и T_k – температуры тройной и критической точек.

Вместе с этим уравнения (14), (15) имеют преимущество перед (11), так как операции приведения осуществляются над разностями свойств вещества на пограничных кривых насыщения. В связи с этим влияние индивидуальных особенностей в свойствах вещества могут стать незначительными.

Вопрос о масштабах $\Delta \hat{\chi}$, Δv , $\Delta \hat{s}$ – остается открытым. Поиск этих масштабов лежит в исследовании первого закона термодинамики в процессах фазового перехода жидкость-пар.

$$du = dq - dl \quad (16)$$

или

$$dq = dh = du + dl \quad \text{или} \quad \frac{dh}{dl} = \frac{du}{dl} + 1 \quad (17)$$

Уравнение (17) показывает, что теплота, подведенная к системе (теплота парообразования r), расходуется на изменение внутренней энергии $\Delta \hat{U}$ и на совершение работы расширения $\hat{l}$.

Следует отметить, что свойства веществ непосредственно зависят от соотношения между $\Delta \hat{U}$ и $\hat{l}$. Очевидно, что именно относительная величина этих двух составляющих теплоты парообразования ответственна за траектории изменения различных свойств вещества при фазовых переходах.

Обработка экспериментальных данных различных веществ показала, что кривые функции $l=f(\Delta u)$ имеют максимум.

Для определения положения максимума работы расширения была проведена дополнительная обработка экспериментальных данных в виде $l=f(T)$. Для всех исследованных веществ кривая $l=f(T)$ тоже имеет максимум (рис. 1). Анализ полученных результатов показал, что точкам максимума l соответствуют приведенные значения, $\tau \cong \frac{T_m}{T_k} \cong 0.75$ и $\Delta \rho_m / \rho_k \cong 2.35$ с погрешностью около 3%.

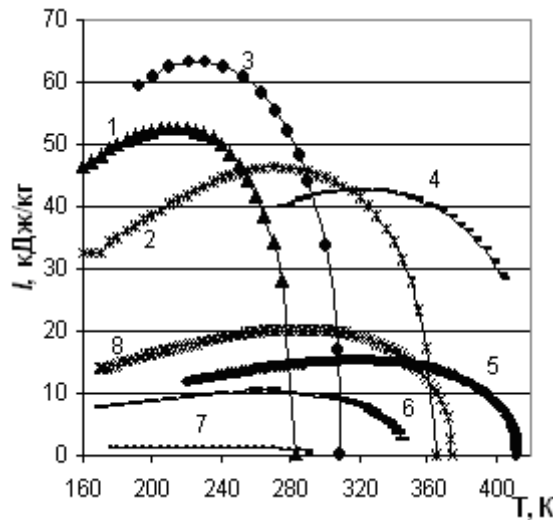


Рис. 1. Зависимость работы расширения от температуры

(1 – этилен, 2 – пропилен, 3 – ацетилен, 4 – бутadiен-1,3, 5 – фреон 236, 6 – фреон 218, 7 – фреон 116, 8 – фреон 134a).

В процессе фазового перехода ($T=\text{const}$) работа расширения по абсолютной величине равна изменению свободной энергии:

$$df = -pdv \quad (18)$$

При приближении к точке максимума ($T < T_m$) работа расширения сначала увеличивается, а затем при $T > T_m$ она начинает убывать.

Характер изменения свободной энергии обратный. Вначале при $T < T_m$ Δf достигает минимального значения. Дальнейшее увеличение температуры приводит к уменьшению работы расширения и увеличению свободной энергии. Таким образом, в точке максимума Δf принимает абсолютно минимальное значение, а система находится не только в равновесном состоянии, но это состояние устойчиво относительно точек, находящихся слева и справа от нее. Это означает, что ни параметры тройной точки, ни параметры критической точки при выборе их в качестве масштабов не могут привести к универсальным беспараметрическим зависимостям для свойств веществ. Задача

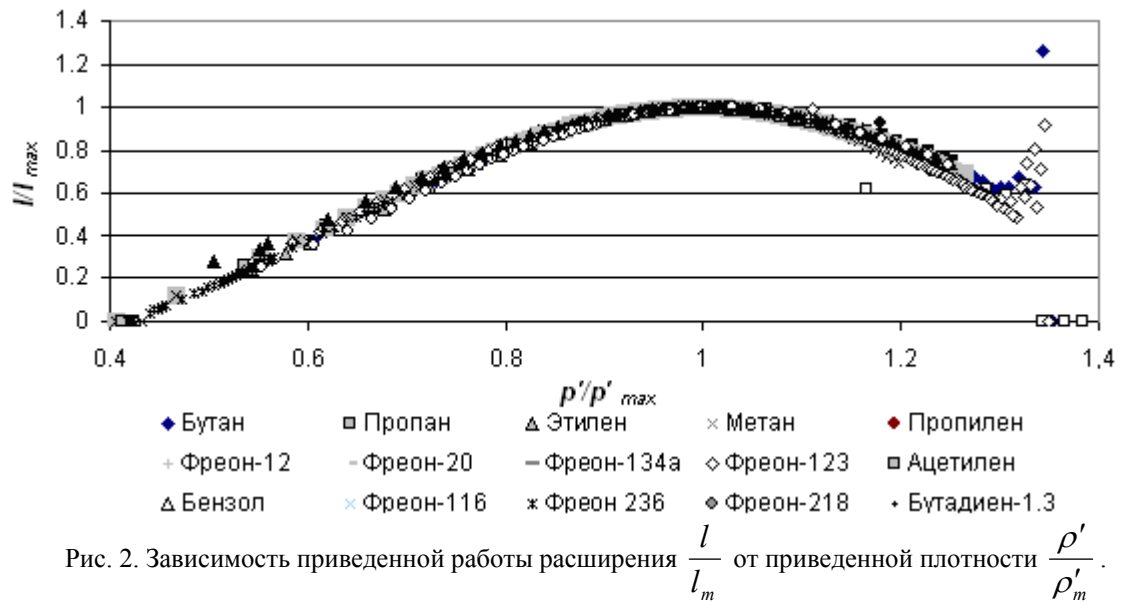


Рис. 2. Зависимость приведенной работы расширения $\frac{l}{l_m}$ от приведенной плотности $\frac{\rho'}{\rho'_m}$.

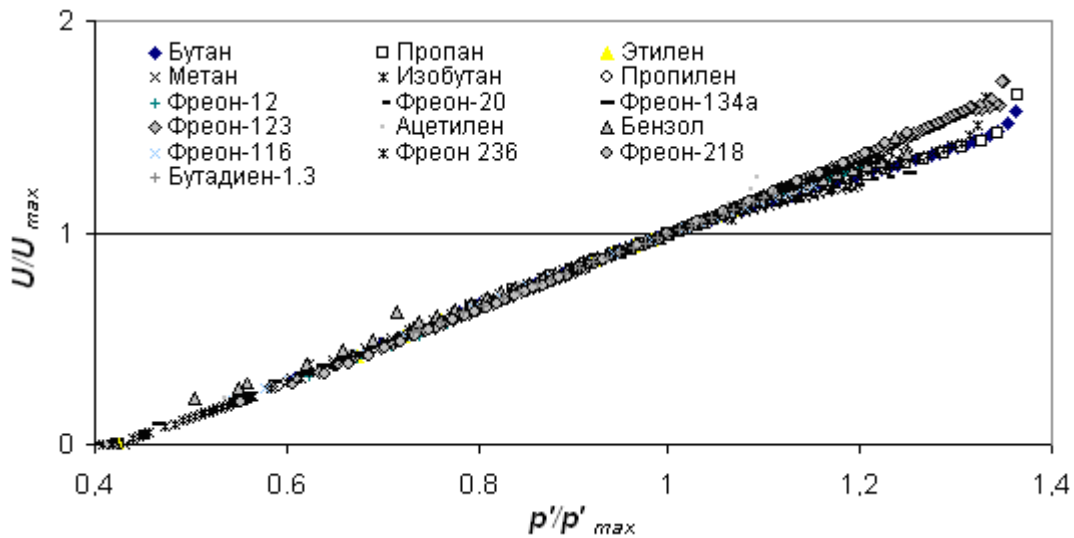


Рис. 3. Зависимость приведенного изменения внутренней энергии $\frac{\Delta u}{\Delta u_m}$ от приведенной плотности $\frac{\rho'}{\rho'_m}$.

построения обобщенных зависимостей становится параметрическим (критериальным). В решениях задач обобщения появляются дополнительные параметры (критерий Питцера, Стила).

Естественно, что точка максимума l_m является фундаментальной, а ее параметры являются предпочтительными при выборе масштабов при построении обобщенных зависимостей для различных свойств веществ в приведенной форме.

Это обстоятельство позволяет использовать параметры точки в состоянии максимума работы расширения в качестве масштабного состояния. В таком случае в качестве масштаба приведения могут быть выбраны разности искомых величин и переменных задачи на линиях насыщения жидкость-пар в точке экстремума.

В работе [6] было показано, что существует универсальная для различных веществ (около 50) связь в виде:

$$\frac{\rho' - \rho''}{\rho_\kappa} = f\left(\frac{\rho_\kappa}{\rho'}\right) \quad (19)$$

Наличие связи (19) с учетом того, что $\frac{\Delta \rho_m}{\rho_\kappa} \cong 2.35$, позволяет представить уравнение (14) в виде:

$$\frac{\Delta \chi}{\Delta \chi_m} = f\left(\frac{\rho'}{\rho_m}\right), \quad (20)$$

где индекс «m» означает, что $\Delta \chi_m$ и ρ'_m определены в точке минимума свободной энергии.

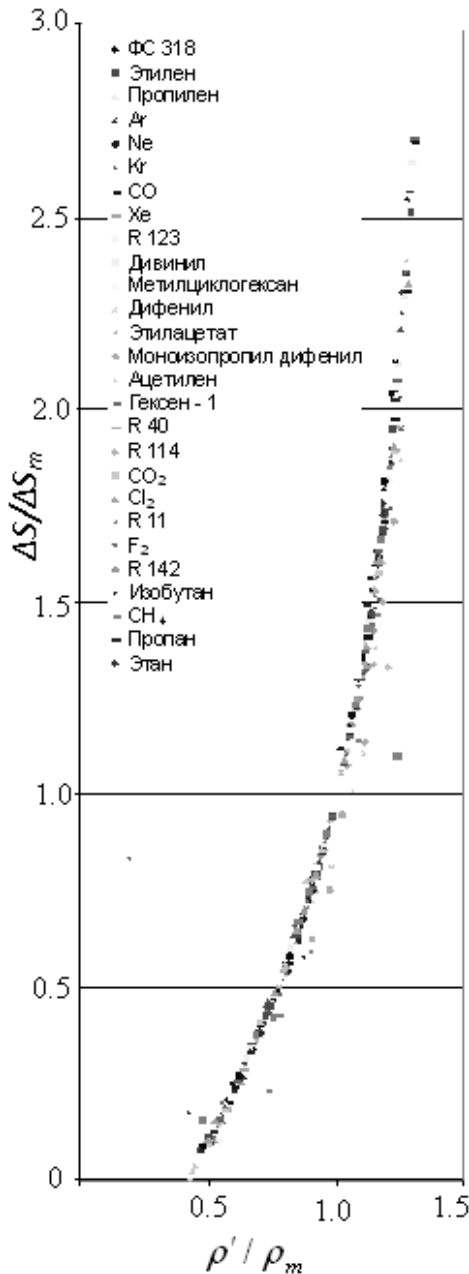


Рис. 4. Зависимость приведенного изменения энтропии $\frac{\Delta S}{\Delta S_m}$ от приведенной плотности $\frac{\rho'}{\rho_m}$.

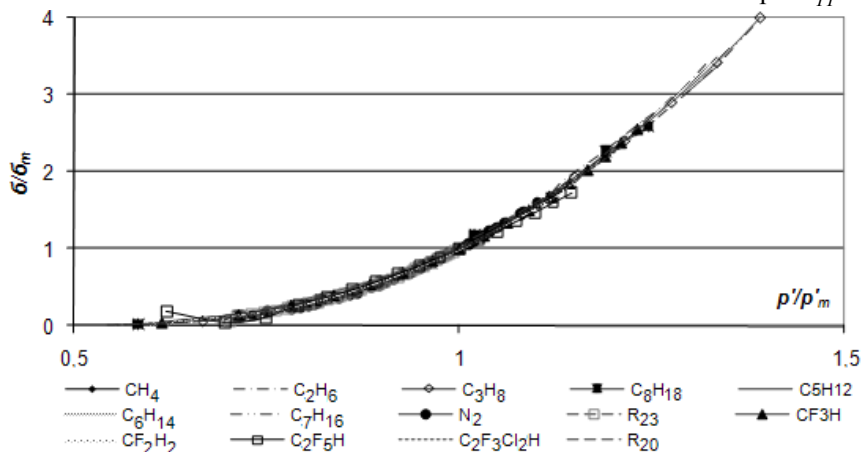


Рис. 5. Зависимость приведенного поверхностного натяжения $\frac{\sigma}{\sigma_m}$ от приведенной плотности $\frac{\rho'}{\rho_m}$.

Результаты обработки экспериментальных данных различных веществ [8–24] об энтропии, внутренней энергии, теплоты парообразования, работы расширения, поверхностном натяжении в виде (20) представлены на рис. 2-5. Как видно из полученных результатов, наблюдается хорошая сходимость для перечисленных свойств, представленных в виде (20).

Анализ полученных результатов позволил получить еще одно свойство масштабных состояний, отвечающих значениям $\frac{\Delta \rho}{\rho_k} =$

$1 \div 2.5$. При выборе фиксированного значения $\frac{\Delta \rho}{\rho_k}$ наблюдается достаточно хорошая связь между $\Delta S_{\frac{\Delta \rho_{idem}}{\rho_k}}$ и молекулярной массой вещества. Такая связь была представлена в работе [6] для $\Delta S_{\frac{\Delta \rho=1}{\rho_k}}$, а в работе [7] для

$\frac{\Delta \rho}{\rho_k} = 2.5$. В настоящей работе получена аналогичная связь $\Delta S_x = f(M)$ для $\frac{\Delta \rho}{\rho_k} = 2.35$.

В заключении можно утверждать, что термодинамический анализ процесса фазового перехода жидкость-пар позволил разработать метод обобщения экспериментальных данных о различных свойствах веществ в приведенной форме, отличающихся от ранее известных единой формой представления [уравнение (20)]. При этом полученные решения являются беспараметрическими, т.е. универсальными. Таким образом, для определения разности перечисленных свойств на пограничных линиях в области фазового перехода жидкость-пар достаточно располагать зависимостью $\rho'(T)$ и одного значения искомой величины при $T_{TT} < T < T_K$.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Рид, Р. Свойства газов и жидкостей / Р. Рид, Дж. Праусниц, Т. Шервуд. – Л. : Химия, 1982. – 592 с.
2. Неручев, Ю. А. Скорость звука и адиабатическая сжимаемость *n*-парфинов вблизи критической точки / Ю. А. Неручев // Ученые записки. Ультразвук и физико-химические свойства веществ. – 1969. – Т. 54, вып. 3. – С. 92–96.
3. Зотов, В. В. Экспериментальные исследования скорости звука в парах алифатических спиртов и ароматических углеводородов / В. В. Зотов // Акустический журнал. – 1967. – Вып. 13. – С. 631.
4. Зотов, В. В. Ультразвук и термодинамические свойства углеводородов / В. В. Зотов // Ученые записки. Ультразвук и физико-химические свойства веществ. – 1963. – Вып.3. – С. 68–69.
5. Вукалович, М. П. Уравнение состояния реальных газов / М. П. Вукалович, И. И. Новиков. – М.-Л. : ГЭИ, 1948. – 420 с.
6. Методы обобщения экспериментальных данных веществ / Б. А. Арутюнов, А. Б. Арутюнов, И. Ю. Скворцов, О. П. Губина // Ультразвук и термодинамические свойства вещества. – 2005. – Вып. 32. – С. 40–52.
7. Арутюнов, Б. А. Методы обобщенной обработки экспериментальных данных по термодинамическим и переносным свойствам хладагентов / Б. А. Арутюнов, А. Б. Арутюнов, И. Ю. Скворцов ; Моск. Академия тонкой хим. технологии. – М., 2006. – 7 с. – Деп. в ФГПУ Стандартиформ 10.07.06, № 819ф-06КК.
8. Варгафтик, Н. Т. Справочник теплофизических свойств газов и жидкостей / Н. Т. Варгафтик. – М. : Наука, 1972. – 720 с.
9. Промышленные фторорганические продукты. Справочник / Б. Н. Максимов [и др.]. – СПб : Химия, 1996. – 554 с.
10. Термодинамические и транспортные свойства этилена и пропилена. ГСССД. Сер. Монографии. – М. : Изд. стандартов, 1971. – 182 с.
11. Таблицы термодинамических свойств газов и жидкостей. Вып.2: Фреон 22. – М.: Изд. стандартов, 1978. – 590 с.
12. Таблицы и диаграммы термодинамических свойств фреонов 142 и 502 – М. : ВНИХИ, 1979. – 50 с.
13. Термодинамические свойства метана. ГСССД. Сер. Монографии. – М. : Изд. стандартов, 1979. – 348 с.
14. Перельштейн, И. И. Таблицы и диаграммы термодинамических свойств фреонов 12, 13, 22 / И. И. Перельштейн. – М. : ВНИХИ, 1971. – 90 с.
15. Холодильная техника. Кондиционирование воздуха. Свойства веществ. / С. Н. Богданов [и др.]. – СПб. : СПбГАХИТ, 1999. – 320 с.
16. Цветков, О. Б. Холодильные агенты / О. Б. Цветков. – СПб. : СПбГУНиПТ, 2002. – 216 с.
17. Справочник по теплопроводности жидкостей и газов / Н. Б. Варгафтик [и др.]. – М. : Энергоиздат, 1990. – 352 с.
18. Youglove, B. A. Properties of fluids. 2. Methane, Ethane, Propane, isobutene, and Normal Butane / B. A. Youglove, J. F. Ely // J. Phys. chem. Ref. Data. – 1987. – Vol. 16, № 4. – P. 577.
19. Машиностроение. Энциклопедия : в 2 т. – М. : Машиностроение, 1999.
20. Теплофизические свойства фреонов. Т. 1. Фреоны метанового ряда (фреоны 20, 21, 22, 23) / В. В. Алтунин [и др.] ; под ред. С. Л. Ривкина. – М. : Изд. стандартов, 1985. – 264 с.
21. Бабакин, Б. С. Хладагенты, масла, сервис холодильных систем / Б. С. Бабакин. – Рязань : Узорочье, 2003. – 470 с.
22. Теплофизические свойства веществ. – Киев : Наукова думка, 1966. – 173 с.
23. Абдулагатов, И. М. Термодинамические свойства *n*-пентана / И. М. Абдулагатов, В. А. Вихров. – М. : ВНИЦ МВ, 1990. – 55 с.
24. Зубарев, В. Н. Теплофизические свойства метилового спирта / В. Н. Зубарев, П. Г. Прусаков, Л. В. Сергеева. – М. : Изд. Стандартов, 1973. – 200 с.

МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССА НАНЕСЕНИЯ ПОКРЫТИЯ НА МИКРОСФЕРЫ

*Н.В. Меньшутина, декан, **Е.А. Ершова, аспирант,

***А.О. Касимова, аспирант

*факультет Высоких ресурсосберегающих и информационных технологий

**кафедра Химической технологии биомедицинских препаратов

***кафедра Кибернетики химико-технологических процессов

Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева

e-mail: ershovazhenya@yandex.ru

Работа посвящена исследованию процесса нанесения пленочного покрытия Kollicoat MAE 100P на микросферы. В ходе данной работы исследовано влияние основных технологических параметров проведения процесса на характеристики покрытых микросфер. С помощью статистических методов обработки экспериментальных данных была получена математическая модель, позволяющая количественно определить свойства микросфер, исходя из технологических параметров процесса нанесения покрытия.

The aim of this paper was to investigate the process of coating microspheres with Kollicoat MAE 100P film. In this study the influence of the main technological parameters of the coating process on the properties of coated microspheres was investigated. A mathematical model was developed using statistical methods of processing experimental data. This model allows calculating quantitatively the properties of coated microspheres on the basis of coating process parameters.

Ключевые слова: нанесение пленочного покрытия, Kollicoat MAE 100P, Hüttlin Mycrolab, микросферы, статистическая модель.

Key words: film coating, Kollicoat MAE 100P, Hüttlin Mycrolab, microspheres, statistic model.

Введение

Целью работы является получение математической модели процесса нанесения покрытия на микросферы в псевдооживленном слое. В данной работе была использована установка Hüttlin Mycrolab для проведения процесса нанесения пленочного покрытия на микросферы.

Микросферы являются агломератами мелко-дисперсных порошков или гранул размерами от 50 до 1500 мкм. Использование микросфер позволяет сделать процесс создания и производства твердых лекарственных форм более гибким. Они способны свободно течь и компактироваться без каких-либо затруднений, что предопределяет однородность и воспроизводимость средней массы таблеток и капсул. В связи с тем, что микросферы имеют идеальную сферическую форму и минимальную удельную поверхность, они идеально подходят для нанесения покрытий.

Микросферы, входящие в состав твердой лекарственной формы, при ее попадании в организм свободно распределяются в желудочно-кишечном тракте в виде отдельных частиц, что максимизирует абсорбцию и снижает пик изменения концентрации лекарственного вещества в плазме крови. Следовательно, существует возможность минимизировать потенциальные побочные эффекты, не снижая при этом биодоступности лекарственного вещества. В то же время можно избежать высоких локальных концентраций, как в случае одноэлементных лекарственных форм и, следовательно, раздражений в локальных областях желудочно-кишечного

тракта [1].

Основной причиной широкого использования продуктов, состоящих из отдельных микросфер, является стремительное увеличение популярности оральных лекарственных форм с контролируемым высвобождением лекарственного вещества. Твердые лекарственные формы с контролируемым высвобождением чаще всего применяются как для доставки лекарственного вещества в определенную область желудочно-кишечного тракта, так и для поддержания действия активного вещества в течение продолжительного периода времени. В случае микросфер вышеперечисленные цели могут быть достигнуты использованием покрывающих материалов (в основном, различных полимеров), обеспечивающих описанные свойства, или созданием микросфер, имеющих матричную структуру [2].

Экспериментальные исследования

В представленной работе микросферы, состоящие из микрокристаллической целлюлозы (SyntaPharma), диаметром 750 мкм покрывались полимером Kollicoat MAE 100P (BASF). В качестве красителя был использован Тропеолин 0 («Анил»).

Полимер Kollicoat MAE 100P является сополимером метакриловой кислоты и этилакрилата в соотношении 1:1 и может быть использован для получения кишечнорастворимых таблеток, капсул, гранул и кристаллов.

Планирование эксперимента

Процесс нанесения покрытия на микросферы является одним из самых сложных в

химико-фармацевтической промышленности в связи с тем, что качество покрытия зависит не только от свойств полимера и микросфер, но и от факторов проведения процесса нанесения покрытия. Поэтому для математического моделирования процесса нанесения покрытия необходимо введение ряда упрощений, что может привести к неадекватности модели реальному объекту. В таких случаях прибегают к построению формальных математических моделей с использованием статистической обработки данных.

Для повышения эффективности эксперимента и получения достоверных результатов в данной работе были применены методы планирования эксперимента. Планирование

эксперимента позволяет варьировать одновременно все факторы и получать количественные оценки основных эффектов и эффектов взаимодействия, в то же время интересующие эффекты определяются с меньшей ошибкой, чем при традиционных методах исследования.

В качестве плана построения эксперимента был выбран план второго порядка с варьированием факторов на трех уровнях. Количество экспериментов описывается уравнением: $N = 2^k + 2k + n_0$ [3].

Выбранные для исследования факторы и интервал их варьирования представлены в табл. 1. Матрица планирования экспериментов приведена в табл. 2.

Таблица 1. Исследуемые факторы и интервал их варьирования.

Исследуемые факторы	Условное обозначение	Уровни факторов		
		-1	0	+1
Концентрация суспензии, % полимера	X_1	20	25	30
Расход суспензии, мл/мин	X_2	0.7	1.5	2.3
Температура входящего воздуха, °C	X_3	40	50	60

Таблица 2. Матрица планирования.

№ опыта	X_1	X_2	X_3
1	+1	+1	+1
2	-1	+1	+1
3	+1	-1	+1
4	-1	-1	+1
5	+1	+1	-1
6	-1	+1	-1
7	+1	-1	-1
8	-1	-1	-1
9	+1	0	0
10	-1	0	0
11	0	+1	0
12	0	-1	0
13	0	0	+1
14	0	0	-1
15	0	0	0
16	0	0	0
17	0	0	0

Методика проведения эксперимента

Приготовление полимерной суспензии: краситель Тропеолин 0 в количестве 0.5% от общей массы загрузки был добавлен при интенсивном перемешивании (250 об/мин) в воду. Затем медленно ввели полимер Kollicoat MAE 100P в количестве, необходимом для приготовления суспензии заданной концентрации согласно табл. 2, и перемешивали в течение 2 ч. При высоком пенообразовании суспензия выстаивалась 30 мин.

Нанесение пленочного покрытия проводилось на установке Mucrolab (Hüttlin). Перед началом каждого опыта установка прогревалась в течение 20 мин: температура входящего воздуха 60°C, расход входящего воздуха 40 м³/ч.

После предварительного прогрева в камеру засыпали 250 г микросфер, затем устанавливали необходимые параметры процесса нанесения покрытия: объемный расход входящего воздуха 35 м³/ч, давление сжатого воздуха на форсунке 1 бар и давление микроклимата (поток воздуха для предотвращения налипания полимера на форсунку) 0.5 бар.

Температура входящего воздуха и расход суспензии в каждом опыте устанавливались согласно табл. 2. После окончания распыления продукт высушивали в камере в течение 10 мин при 60°C.

По окончании каждого опыта определялись следующие характеристики продукта: гранулометрический состав, остаточная влажность, истинная и насыпная плотности, сыпучесть и структура поверхности покрытых микросфер. Кроме того, оценивалась эффективность проведения процесса по массе нанесенного полимера.

Исследование эффективности процесса нанесения покрытия

Эффективность процесса определялась как отношение нанесенной массы полимера к наносимой. По полученным данным рассчитано регрессионное уравнение (1).

$$Y_1 = 80.79 + 2.83X_2 - 1.47X_3 + 1.37X_1X_2 - 0.9X_2X_3 - 0.97X_1X_3 - 0.95X_1^2 - 3.15X_2^2 - 1.66X_3^2 \quad (1)$$

На основании уравнения (1) были построены графики зависимости эффективности процесса от технологических параметров, из которых следует, что на эффективность процесса основное влияние оказывают расход

покрывающей суспензии (X_2) и температура входящего воздуха (X_3). Причем снижение температуры ведет к повышению эффективности процесса. Данный эффект можно объяснить тем, что распыленная суспензия при низкой температуре успевает достичь поверхности микросферы, тогда как при высоких температурах она может высыхать, не достигнув частицы.

График зависимости эффективности процесса от расхода суспензии и температуры входящего воздуха приведен на рис. 1.

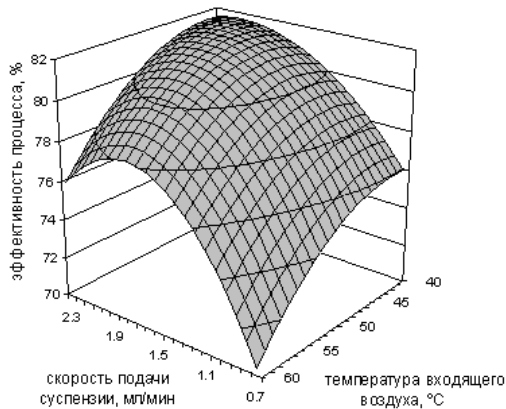


Рис. 1. График зависимости эффективности процесса от расхода суспензии и температуры входящего воздуха.

На основании уравнения (2) был построен график зависимости остаточной влажности от расхода суспензии и температуры входящего воздуха, приведенный на рис. 2, который отображает типовую закономерность.

Анализ насыпной плотности покрытых микросфер

Регрессионное уравнение (3), рассчитанное по экспериментальным данным, приведено ниже.

$$Y_3 = 0.8544 - 0.0055X_1 - 0.004X_2 + 0.0075X_3 + 0.005X_2X_3 \quad (3)$$

При анализе уравнения (3) можно отметить, что коэффициенты при параметрах процесса не значительны, из чего следует, что параметры процесса нанесения покрытия не оказывают существенного влияния на насыпную плотность покрытых микросфер.

Анализ сыпучести покрытых микросфер

Сыпучесть определялась как время, необходимое для истечения 50 г материала из отверстия диаметром 10 мм, и рассчитывалась как отношение массы микросфер ко времени истечения. На сыпучесть основное влияние оказывает температура входящего воздуха, что показано в уравнении (4).

$$Y_4 = 16.09 - 0.77X_3 - 0.06X_1X_2 + 0.09X_1X_3 + 0.85X_3^2 \quad (4)$$

Согласно уравнению (4) при увеличении

Анализ остаточной влажности покрытых микросфер

Остаточная влажность продукта определялась на анализаторе влажности при температуре 110°C. На основании экспериментальных данных получено регрессионное уравнение (2), из которого следует, что остаточная влажность продукта зависит от всех трех факторов.

$$Y_2 = 1.30 - 0.08X_1 + 0.23X_2 + 0.04X_3 + 0.06X_1X_2 + 0.09X_1X_3 + 0.29X_1^2 + 0.19X_2^2 + 0.66X_3^2 \quad (2)$$

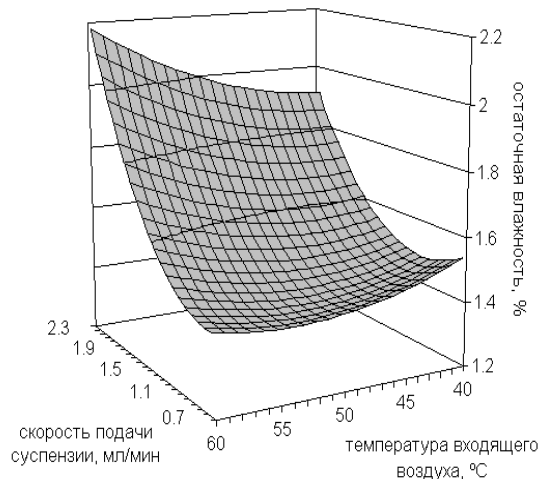


Рис. 2. График зависимости остаточной влажности покрытых микросфер от расхода суспензии и температуры входящего воздуха.

температуры входящего воздуха происходит снижение сыпучести покрытых микросфер (рис. 3). Данный эффект может быть объяснен тем, что при высокой температуре происходит увеличение вязкости полимерной суспензии за счет более интенсивного испарения влаги, что снижает эффект растекания суспензии на поверхности частицы и соответственно увеличивает возможность образования неровностей и шероховатостей в полимерном покрытии.

Анализ поверхности покрытых микросфер

Поверхность покрытых микросфер оценивалась визуально по изображениям, полученным при помощи оптического микроскопа и цифровой фотокамеры. Фотографии микросфер для опыта № 6 представлены на рис. 4.

Использование покрывающей суспензии с высокой концентрацией полимера Kollicoat MAE 100P при высоких скорости подачи и температуре входящего воздуха приводит к получению неоднородного покрытия (опыт № 1). Данный эффект может быть следствием того, что вязкая суспензия при попадании на поверхности микросферы не растекается, а высыхает. Однородное пленочное покрытие было получено при использовании суспензии полимера Kollicoat MAE 100P с концентрациями 20% (опыты № 2, 6, 8, 10) и 25% (опыты № 12, 15). Важно отметить, что при увеличении скорости подачи суспензии необ-

ходимо повышать температуру входящего

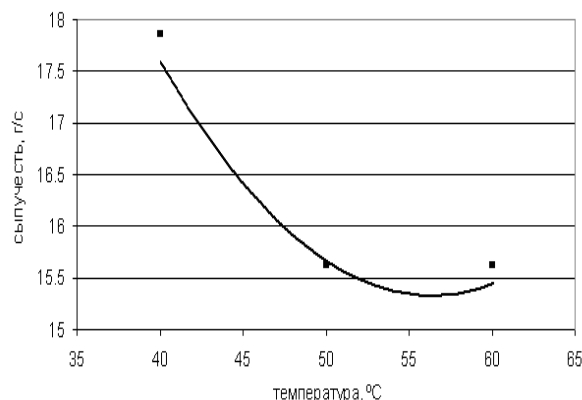


Рис. 3. График зависимости сыпучести от температуры входящего воздуха.
— — расчетные значения; ■ — опытные данные.

При анализе уравнений регрессии и поверхности микросфер, покрытых полимерной пленкой, был выявлен противоречивый характер влияния факторов: например, при повышении температуры входящего воздуха уменьшается количество агломератов, но в то же время снижается эффективность нанесения покрытия. В связи с этим для определения условий, обеспечивающих получение продукта с заданными характеристиками, была использована функция желательности Харрингтона.

Для этого все данные были переведены в частые функции желательности, а затем была пересчитана средняя геометрическая функция желательности. На основе статистической обработки этих данных было получено уравнение регрессии (5).

$$D = 0.44 - 0.07X_1 + 0.02X_2 - 0.04X_3 + 0.03X_1^2 - 0.03X_1X_2 + 0.03X_1X_3 \quad (5)$$

воздуха, и наоборот.

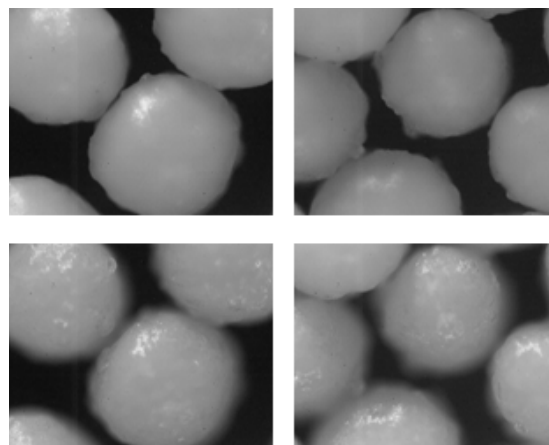


Рис. 4. Фотографии поверхности покрытых микросфер, опыт № 6.

Оптимальные условия проведения процесса получения микросфер с нанесенной полимерной пленкой в области варьируемых факторов были определены при помощи метода Нелдера–Мида (метода деформированных многогранников).

Оптимальные условия проведения процесса соответствуют условиям опыта № 6, а именно: концентрация суспензии полимера 20% ($X_1 = -1$); скорость подачи суспензии 2.3 мл/мин ($X_2 = +1$); температура входящего воздуха 40°C ($X_3 = -1$).

Таким образом, в результате работы была разработана математическая модель, которая позволяет определить влияние параметров проведения процесса на технологические свойства покрытых микросфер. По полученным при обработке экспериментальных данных уравнениям регрессии были определены оптимальные параметры проведения процесса нанесения покрытия на микросферы.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Turton, R. Challenges in the modeling and prediction of coating of pharmaceutical dosage forms / R. Turton // Powder Technology. – 2008. – № 181. – P. 186–194.
2. Vertommen, J. Shape and surface smoothness of pellets made in a rotary processor / J. Vertommen, P. Rombaut, R. Kinget // Int. J. Pharm. – 2003. – № 146. – P. 21–29.
3. Ахназарова, С. Л. Методы оптимизации эксперимента в химической технологии / С. Л. Ахназарова, В. В. Кафаров. – М. : Высшая школа, 1985. – 327 с.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РЕЦИРКУЛЯЦИИ ПОБОЧНЫХ ПРОДУКТОВ ДЛЯ УВЕЛИЧЕНИЯ СЕЛЕКТИВНОСТИ СЛОЖНЫХ ОБРАТИМЫХ ХИМИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

А.В. Солохин, профессор, С.Л. Назанский, доцент,

Т.В. Миляева, аспирант

кафедра Химии и технологии основного органического синтеза

e-mail: nazanski@yandex.ru

В работе показана возможность использования рециркуляции реагентов и побочных продуктов реакции для достижения высоких значений конверсии и селективности на примере обратимых параллельных и последовательных реакций.

By the example of reversible parallel and consecutive reactions the possibility of using reagents and side products recycling in order to obtain high conversion and selectivity values was investigated.

Ключевые слова: рециркуляционные системы, параллельные реакции, последовательные реакции, конверсия, селективность.

Key words: recycled systems, parallel reactions, consecutive reactions, conversion, selectivity.

Во многих промышленных производствах процессы синтеза целевых продуктов проводятся в достаточно жестких условиях, что приводит к протеканию ряда сложных побочных реакций.

Все сложные реакции можно разделить на два основных типа: параллельные реакции и последовательные (консекутивные) реакции. Одним из количественных показателей эффективности протекания сложных химических реакций являются величина селективности.

Очевидно, что для достижения высокого значения селективности процесса необходимо обеспечить низкое значение скорости образования побочных продуктов по отношению к скорости образования целевых продуктов.

В общем случае скорость химической реакции является функцией от констант скоростей реакции и концентрации компонентов реакционной смеси в химическом реакторе.

$$w = w(\bar{k}, \bar{x}) \quad (1)$$

Таким образом, избирательное влияние на скорость химической реакции возможно через изменение констант скоростей и концентраций в реакционной зоне.

Из уравнения Аррениуса

$$k = k_0 e^{-\frac{E}{R_c T}} \quad (2)$$

следует, что воздействие на значения константы скорости возможно за счет варьирования температуры или изменения энергии активации, путем введение в систему катализатора.

К сожалению, в ряде случаев использование селективного катализатора и оптимального температурного режима ведения процесса не позволяет получить одновременно высокие значения величин селективности и конверсии для сложных химических реакций.

Однако, если сложные химические реакции являются обратимыми то появляется воз-

можность одновременно получать высокие значения селективности и конверсии как для параллельных, так и последовательных реакций за счет использования рециркуляции побочных продуктов.

Известно, что использование рециркуляции не прореагировавшего реагента позволяет существенно повысить скорость реакции и соответственно увеличить производительность реакционной зоны вплоть до обеспечения в системе в целом полной конверсии реагента [1].

Например, для реакции типа $A \leftrightarrow B$ при следующем распределении температур кипения компонентов $t_A^0 < t_B^0$, для обеспечения полной конверсии реагента А, может быть предложена рециркуляционная схема (рис. 1), состоящая из реактора и ректификационной колонны [2]. Здесь и в последующих схемах будем полагать, что используется реактор идеального смешения, а ректификационная колонна обладает бесконечной эффективностью по разделению.

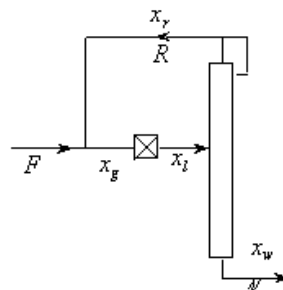


Рис. 1. Рециркуляционная схема.

Ранее было показано [3], что данная рециркуляционная схема обеспечивает полную конверсию реагента А, т.е. при некотором потоке рецикла R в кубовом потоке отсутствует реагент А.

Очевидно, что при определенной организации процесса рециркуляция может приводить не к повышению скорости реакции, а к ее снижению, в пределе доведя ее до нуля, т.е. полностью подавлять протекание реакции. Если предположить, что рассмотренная выше реакция является побочной (нежелательной), то для ее подавления может быть предложена рециркуляционная схема, предполагающая рециркуляцию продукта В (рис. 2).

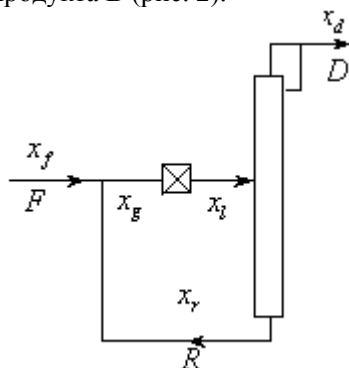


Рис. 2. Рециркуляционная схема, обеспечивающая нулевую конверсию реагента А.

На рис. 3 представлены качественные зависимости составов потоков от величины потока рецикла. Из представленных данных видно, что при некотором потоке рецикла $R_{\min}$ концентрации на входе в реактор x_g и на его выходе x_l становятся одинаковыми и равными химически равновесной концентрации x_p .

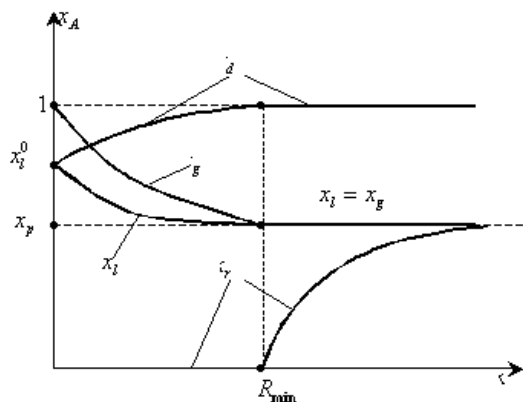


Рис. 3. Зависимость концентраций реагента А в потоках схемы от величины рецикла.

Следовательно, скорость реакции и производительность реактора становятся равными нулю, и поток на выходе из системы содержит только реагент А. Таким образом, протекание нежелательной реакции может быть полностью подавлено. Очевидно, чем больше химическое равновесие смещено в сторону продукта В (чем выше концентрация продукта В в химически равновесном составе), тем большее количество рециркулирующего потока В должно быть смешано с исходным питанием, для получения

химически равновесного состава. Таким образом, при возрастании константы равновесия K_p будет увеличиваться величина $R_{\min}$, и в пределе для необратимой реакции величина необходимого значения рецикла будет равна бесконечности. Т.е. рассмотренный прием уменьшения скорости реакции может быть использован на практике только для обратимых химических реакций.

В табл. 1 представлены результаты численного моделирования (с использованием программы ChemCad) рециркуляционной системы (рис. 2) при следующих значениях конструктивных и режимных параметров: поток питания на входе в систему $f_A = 1$ кмоль/час; величина потока рецикла $R = 1$ кмоль/час; объем реактора $V = 0.1 \text{ м}^3$; константы скоростей реакции $k^+ = k^- = 6.328 \text{ ч}^{-1}$; высота колонны 20 теоретических тарелок; подача питания на 10-ю тарелку; флегмовое число $R_f = 2$; относительная летучесть компонентов $\alpha_{AB} = 3$.

Таблица 1. Результаты численного моделирования.

Состав потоков (мольные доли)				
комп.	x_d	x_r	x_l	x_g
А	0.999	0.001	0.500	0.501
В	0.001	0.009	0.500	0.499

Из представленных данных видно, что конверсия по реагенту А близка к нулю (компонент В практически отсутствует в выходном потоке дистиллята), при этом концентрация реагента А на входе и выходе из реактора практически одинакова и соответствует химически равновесной концентрации, что говорит о практически нулевой производительности реактора.

Рассмотрим простейший случай двух обратимых параллельных реакций $A \leftrightarrow B$ и $A \leftrightarrow C$, в которых вещество В является целевым продуктом, а вещество С — побочным при следующем распределении температур кипения $t_A^0 < t_C^0 < t_B^0$. Для данного случая может быть предложена рециркуляционная схема (рис. 1), состоящая из реактора и ректификационной колонны, позволяющая потенциально достигать полной конверсии и селективности. При этом полная конверсия достигается за счет рециркуляции реагента А, а полная селективность — за счет рециркуляции побочного продукта С, которая обеспечивает нулевую скорость побочной реакции.

На рис. 4 представлены результаты расчета, полученные аналитическим решением системы материальных балансов схемы (рис. 1) с использованием таблиц Excel, при $f_A = 1$ кмоль/ч,

$k_1^+ = k_1^- = k_2^+ = k_2^- = 50$ кмоль/(м³ч) и значении объема реактора $V = 0.1 \text{ м}^3$. Из рисунков видно, что при наращивании величины рецикла до $R_{\min 1}$ конверсия увеличивается до 100% при постоянном значении селективности. При дальнейшем увеличении рецикла наблюдается рост селективности до ее максимального значения 100% при $R = R_{\min 2}$.

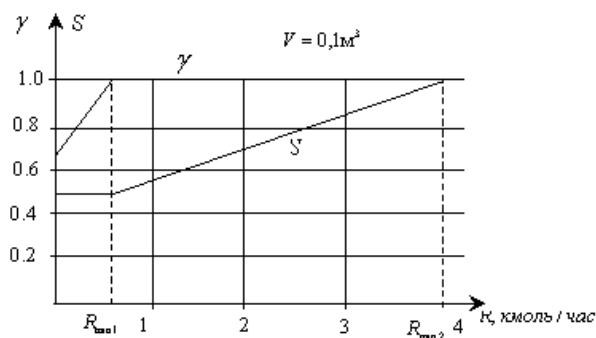


Рис. 4. Зависимость конверсии γ и селективности S от величины потока рецикла.

В случае, когда целевой продукт является средне кипящим компонентом $t_A^0 < t_B^0 < t_C^0$ для обеспечения полной конверсии и селективности требуется рециркуляционная схема, включающая две ректификационные колонны (рис. 5).

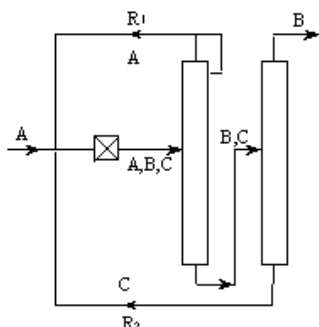


Рис. 5. Рециркуляционная схема для случая среднекипящего целевого продукта.

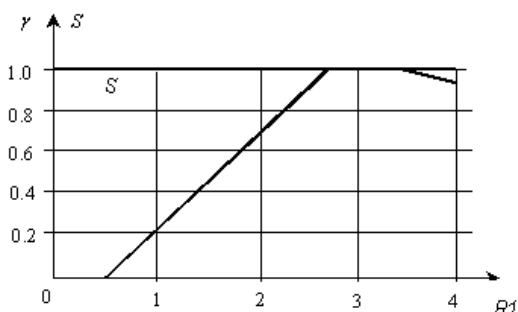


Рис. 6. Зависимость конверсии и селективности от величины потока рецикла R_1

На рис. 6 представлена аналитическая зависимость конверсии и селективности от величины первого рецикла R_1 при закреплённом значении

второго рецикла R_2 . Из полученных данных следует, что существуют наборы значений R_1 и R_2 , при которых рециркуляционная схема (рис. 5) позволяет достигать полной конверсии и селективности.

В случае последовательной обратимой реакции типа $A \leftrightarrow B \leftrightarrow C$, когда компонент В является тяжело кипящим целевым продуктом ($t_A^0 < t_C^0 < t_B^0$), для обеспечения полной конверсии и селективности может быть использована рециркуляционная схема, представленная на рис. 7.

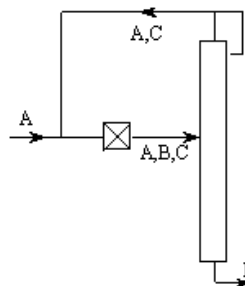


Рис. 7. Рециркуляционная схема.

При другом распределении температур кипения $t_A^0 < t_B^0 < t_C^0$ для достижения полной конверсии и селективности следует использовать рециркуляционную схему, состоящую из двух ректификационных колонн (рис. 8).

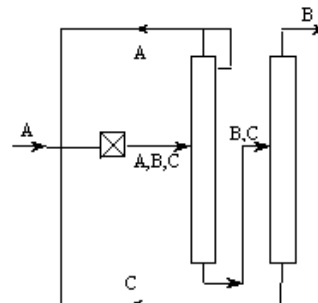


Рис. 8. Рециркуляционная схема для случая среднекипящего целевого продукта.

Проведенное аналитическое и численное моделирование подтвердило возможность использования предложенных рециркуляционных схем для достижения полной конверсии и 100% селективности для случая последовательных обратимых химических реакций при различном распределении температур кипения компонентов реакционной смеси.

Таким образом, можно утверждать, что в случае обратимых сложных химических реакций использование рециркуляции реагентов и побочных продуктов позволяет синтезировать принципиальные технологические схемы, теоретически обеспечивающие полную конверсию и 100% селективность.

Следует отметить, что указанный подход не исключает поиск оптимального температурного режима и селективного катализатора, исполь-

зование которых будет способствовать снижению необходимых потоков рецикла и объема реактора.

ОБОЗНАЧЕНИЯ

A, B, C – обозначения веществ, участвующих в химических реакциях; D – поток дистиллята, кмоль/ч; E – энергия активации, Дж/моль; F – поток питания в систему, кмоль/ч; f_A – количество реагента A , поступающего на вход в систему, кмоль/ч; k – константа скорости химической реакции, ч^{-1} ; k_0 – предэкспоненциальный множитель уравнения Аррениуса, ч^{-1} ; $\bar{k}$ – вектор констант скоростей; k_i^+ – константа скорости прямой i -ой реакции, кмоль/($\text{м}^3\text{ч}$); k_i^- – константа скорости обратной i -ой реакции, кмоль/($\text{м}^3\text{ч}$); R – поток рецикла, кмоль/ч; R_G – универсальная газовая постоянная, Дж/(моль К); R_f – флегмовое число ректификационной колонны; $R_{\min}$ – минимальный поток рецикла, кмоль/ч; $R_{\min 1}$ – минимальный поток рецикла, необходимый для достижения полной конверсии, кмоль/ч; $R_{\min 2}$ – минимальный поток рецикла, необходимый для достижения 100-й селективности, кмоль/ч; S – селективность; T – температура, К; t_A^0, t_B^0, t_C^0 – температуры кипения веществ A, B и C соответственно К; V – объем реактора, м^3 ; W – поток кубового продукта, кмоль/ч; w – скорость химической реакции, кмоль/($\text{м}^3\text{ч}$); $\bar{x}$ – вектор состава; x_A – концентрации компонентов A , мольные доли; x_g – мольная доля реагента в потоке на входе в реактор; x_l – мольная доля реагента в потоке на выходе из реактора; x_l^0 – концентрация реагента A в реакторе в отсутствии рецикла, мольные доли; x_r – мольная доля реагента в потоке рецикла; x_w – мольная доля реагента в кубовом продукте; x_p – химически равновесный состав, мольная доля;

ГРЕЧЕСКИЕ БУКВЫ

α_{AB} – относительная летучесть компонентов; γ – конверсия

ИНДЕКСЫ

A, B, C – обозначения веществ, участвующих в химических реакциях; d – дистиллят колонны; i, j – номер реакции; g – вход в реактор; l – выход из реактора; r – рецикл; w – кубовый поток колонны; p – равновесие.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Солохин, А. В. Системный анализ рециркуляционных и совмещенных реакционно-ректификационных процессов : дисс... докт. техн. наук : 05.17.04 / Солохин Аркадий Викторович. – М., 1996. – 262 с.
2. Анализ возможных стационарных состояний системы реактор-ректификационная колонна с рециклом для реакции типа $A+B=C$ / С. Л. Назанский, А. В. Солохин, С. А. Благов, В. С. Тимофеев // Теор. основы хим. технологии. – 1999. – Т. 33, № 3. – С. 292–298.
3. Сравнительный анализ системы реактор-колонна и совмещенного реакционно-ректификационного процесса на основе энергетических затрат / С. А. Благов, А. В. Солохин, С. А. Клемешова, В. С. Тимофеев // Теор. основы хим. технологии. – 1995. – Т. 29, № 1. – С. 15-21.

ВЛИЯНИЕ УЛЬТРАДИСПЕРСНЫХ ДОБАВОК К СЫРЬЮ НА МОРФОЛОГИЮ КОКСА

А.В. Петров, магистр, *Н.Ю. Бейлина, заместитель директора по науке
кафедры Технологии нефтехимического синтеза и искусственного жидкого
топлива им. А.Н. Баширова МИТХТ им. М.В. Ломоносова

*ФГУП «НИИГрафит»

e-mail: petravic1104@yandex.ru

Изучено влияние добавок к сырью коксования на свойства коксов. Показано, что введение добавок кокса в сырье коксования оказывает существенное влияние на морфологию образующегося кокса (средний балл микроструктуры кокса уменьшается на 22–30%).

Influence of additives to the crude product of coking on the properties of coke was studied. It was shown that an introduction of coke additives into the crude product of coking considerably affects the morphology of the resulting coke. (The average point of coke microstructure decreases by 22 – 30%).

Ключевые слова: кокс, гудрон, модификация, морфология, ультрадисперсные добавки, изотропия структуры.

Key words: coke, goudron, modification, morphology, superdispersed additives, isotropy of structure.

Коксование тяжелых нефтяных остатков, в частности, гудронов, является одним из наиболее эффективных способов увеличения глубины переработки нефти. Но коксование прямогонных гудронов не позволяет получить коксы высокого качества, востребованные в производстве углеродных материалов. Использование такого кокса затруднено, так как, помимо повышенного содержания серы, его структура не соответствует требованиям, предъявляемым как к коксам, используемым для производства анодов и электродов, так и к коксам, используемым в производстве конструкционных углеродных материалов. При производстве конструкционных материалов в основном используются коксы, обладающие изотропной структурой, в частности, КНПС по ГОСТ 22898-78 (нефтяной пиролизный специальный) или пековый по ГОСТ 3213-71 и СТО 002008-51-003-2006. Однако производство кокса КНПС прекращено в 1992 году, и до сих пор полностью не решена проблема его замены.

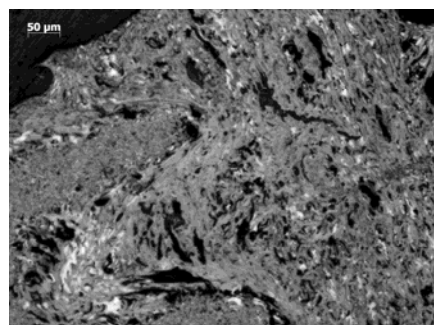
Основным фактором, определяющим свойства кокса, является состав и свойства сырья. Таким образом, модифицируя тем или иным способом сырье, можно получить коксы с различными свойствами. Одним из способов изменения свойств получаемых коксов является введение различных добавок в сырье коксования.

Так, в работе [1] показано, что введение сажевых частиц в тяжелую смолу пиролиза позволяет получить коксы изотропной структуры. Продемонстрировано также, что введение добавок прокаленного кокса различной степени дисперсности в сырье коксования приводит к снижению степени анизотропии получаемых коксов [2].

В настоящей работе изучено влияние введения ультрадисперсных добавок коксов различной природы в сернистый гудрон на морфологию кокса из гудрона.

Структуру коксов определяли в соответствии с ГОСТ 26132-84 «Коксы нефтяные и пековые. Метод оценки микроструктуры». Метод основан на сравнении микроструктур испытуемых образцов кокса с контрольной шкалой микроструктур, где баллом «1» оценивается изотропный кокс, а баллом «10» – анизотропный игольчатый кокс. Наряду со средним баллом оценки микроструктуры, определяемым по 60 полям зрения, для каждого кокса строилась гистограмма распределения структурных составляющих, позволяющая судить о количественном перераспределении последних под влиянием ультрадисперсных добавок.

Исследование проводили с помощью оптического микроскопа Axio Observer.A1m фирмы Carl Zeiss с увеличением $\times 100$.



б)

Рис. 1. Гистограмма распределения структурных составляющих кокса, полученного из гудрона РНПЗ, и его микроструктура.

Наряду с оценкой микроструктуры еще одним параметром, характеризующим изменение структуры кокса, является показатель действительной плотности кокса d_n , определяемый в соответствии с ГОСТ 22898-78 после прокаливания коксов при 1300°C в течение 5 ч. Для изотропных коксов значения d_n находятся в интервале 2.04–2.08 г/см³, для анизотропных эти значения выше 2.13 г/см³, для рядовых коксов изменяются в интервале 2.09–2.13 г/см³.

В качестве сырья для получения кокса исполь-

зовали высокосернистый прямогонный гудрон производства Рязанского НПЗ. При его коксовании образуется рядовой кокс со средним баллом микроструктуры 4.0 (рис. 1) и действительной плотностью $d_n = 2.13$ г/см³. Добавками служили два вида нефтяного кокса – КНПС и КЭП-2 и два вида пекового кокса – игольчатый кокс производства фирмы «Мицубиси», Япония (далее – КИГП) и изотропный непрокаленный кокс производства НИИГрафит (далее – КИЗП). Характеристики данных коксов представлены в табл. 1.

Таблица 1. Характеристики коксов, используемых в качестве добавок.

Название	V ^r , %	A, %	S, %	Микроструктура, балл	d_n , г/см ³
Кокс КНПС, прокаленный	0.36	0.54	<0.2	2.7	2.06
Кокс КЭП-2, прокаленный	0.36	0.30	1.41	3.9	2.13
Кокс пековый изотропный, Непрокаленный, НИИГрафит	2.90	0.44	0.27	2.2	2.07
Кокс Мицубиси, прокаленный	1.56	0.1	0.28	6.8	2.14

Для оценки влияния размера частиц добавок на свойства получаемых коксов, для каждого типа кокса-добавки использовали две разных фракции: <50 мкм и 100÷315 мкм. Количество вводимой в сырье добавки варьировалось от 5 до 10% масс. Смешивание гудрона с добавкой осуществлялось в кубе коксования непосредственно перед началом процесса коксования.

Анализ гистограмм распределения структурных составляющих показывает, что введение грубодисперсной добавки (фракция 100÷315

мкм) не приводит к заметному изменению микроструктуры (средний балл микроструктуры находится в диапазоне 3.6 – 4.2), однако в полученных коксах появляются дополнительные структурные составляющие (рис. 2), которые не были характерны для кокса из исходного сырья.

Таким образом, уже при введении добавок крупной фракции наблюдаются изменения в структуре образующихся коксов, что говорит о влиянии добавок на процесс коксообразования.

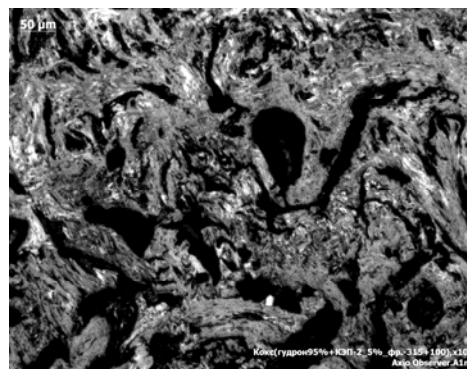
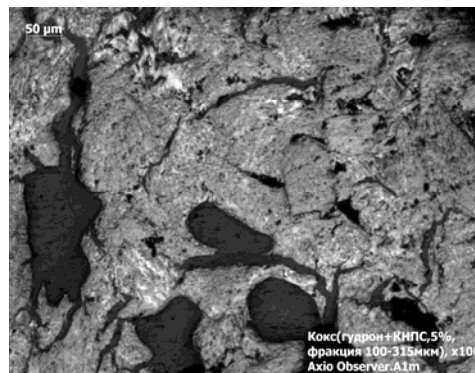
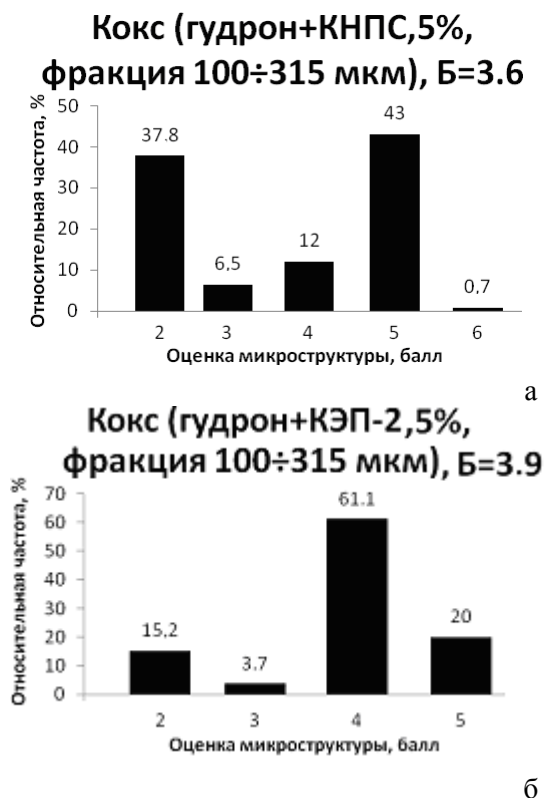


Рис. 2. Гистограммы распределения структурных составляющих коксов, полученных при использовании сырья с 5% добавкой крупнодисперсной фракции (100÷315 мкм) различной природы, и их микроструктура: а) добавка КНПС; б) добавка КЭП-2.

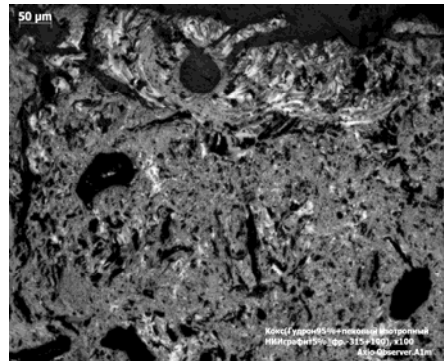
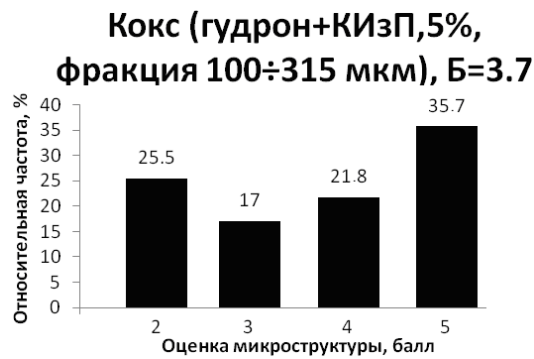
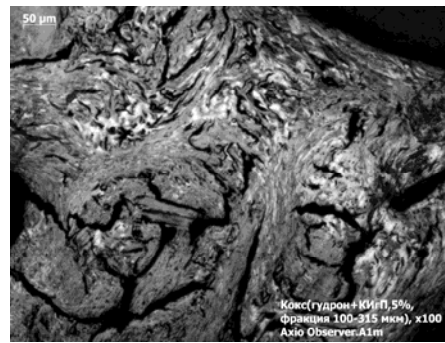
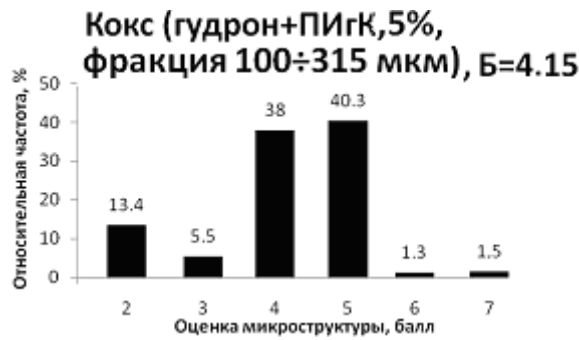


Рис. 2 (продолжение). Гистограммы распределения структурных составляющих коксов, полученных при использовании сырья с 5% добавкой крупнодисперсной фракции (100÷315 мкм) различной природы, и их микроструктура: в) добавка КИГП; г) добавка КИзП.

Введение ультрадисперсной добавки (фракция <50 мкм) в количестве 5% масс. приводит к уменьшению среднего балла микроструктуры на 22–30%, что говорит об образовании коксов с более изотропной структурой. Возможно, это связано с увеличением удельной поверхности вводимой добавки [1].

Однако при этом не наблюдается влияния структуры самой добавки. Независимо от природы кокса-добавки, средний балл микроструктуры полученных коксов примерно равен 2.8 – 3.1, а картина распределения структурных составляющих коксов практически идентична (рис. 3).

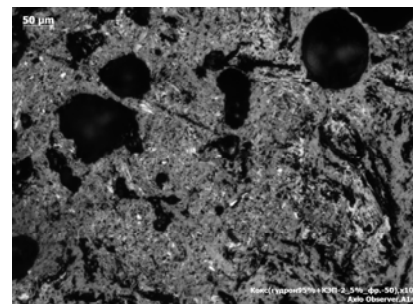
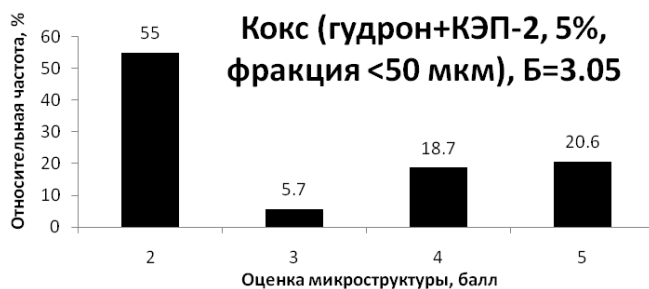
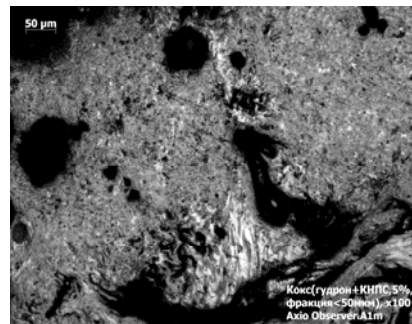
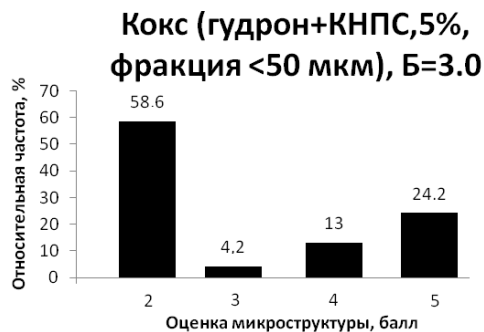


Рис. 3. Гистограммы распределения структурных составляющих коксов, полученных при использовании сырья с 5% добавкой ультрадисперсной фракции (<50 мкм) различной природы, и их микроструктура: а) добавка КНПС; б) добавка КЭП-2.

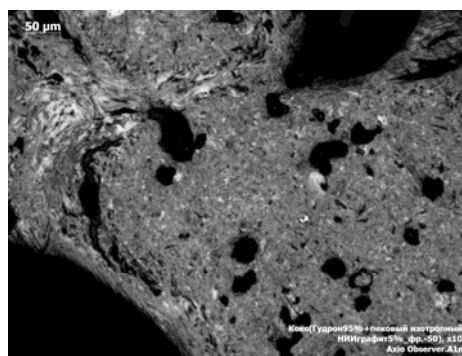
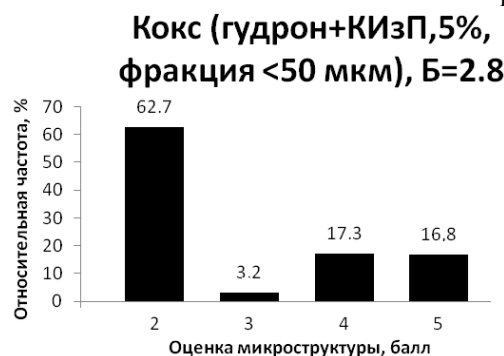
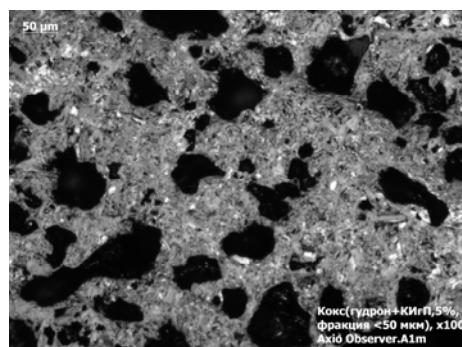
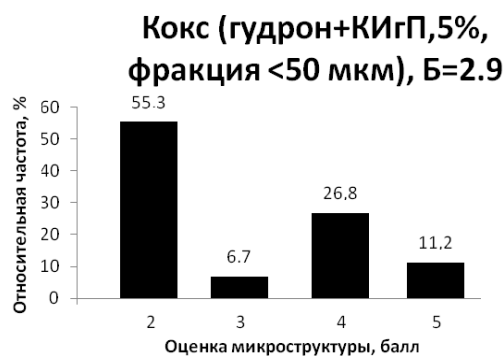


Рис. 3 (продолжение). Гистограммы распределения структурных составляющих коксов, полученных при использовании сырья с 5% добавкой ультрадисперсной фракции (<50 мкм) различной природы и их микроструктура: в) добавка КИгП; г) добавка КИзП.

При увеличении содержания добавки в исходном сырье наблюдается влияние природы кокса-добавки на структуру полученных коксов. Так, при увеличении содержания добавки изотропных коксов (КНПС и КИзП) до 10% масс. средний балл микроструктуры снижается на 35% до 2.6 (рис. 4, табл. 2). Увеличение до 10% содержания добавки игольчатого кокса КИгП приводит к росту среднего балла микроструктуры полученного кокса по сравнению с баллом микроструктуры у кокса на основе сырья с 5% добавкой КИгП. Однако он остается ниже балла микроструктуры кокса, полученного на основе гудрона без добавки (3.7 и 4.0, соответственно).

Действительная плотность всех коксов, полученных из модифицированного сырья, ниже, чем у кокса из гудрона, что говорит об увеличении доли изотропной структурной составляющей в структуре этих коксов (табл. 2). Добавление к сырью коксования кокса КНПС приводит к снижению значений $d_{\text{и}}$ до 2.10–2.11 г/см³. Действительная плотность коксов, полу-

ченных коксованием гудрона с добавками кокса КЭП-2, составила 2.10–2.12 г/см³. Причем наибольшее значение $d_{\text{и}}$ наблюдается при введении крупнозернистой добавки, что характерно и для добавок пекового кокса различной природы (2.12 и 2.10 г/см³ для КИгП и КИзП, соответственно). Добавление к сырью коксования кокса КИгП приводит к небольшому снижению $d_{\text{и}}$ до значений 2.11–2.12 г/см³. Добавка кокса КИзП приводит с ростом ее содержания к снижению действительной плотности до 2.07 г/см³.

Таким образом, показано, что введение добавок кокса в сырье коксования оказывает существенное влияние на морфологию образующегося кокса. В частности, отмечено уменьшение среднего балла микроструктуры кокса на 22–30% при введении ультрадисперсной добавки (фракция <50 мкм) с 4.0 до 2.6–3.0; в случае введения кокса КИзП достигается снижение действительной плотности с 2.13 до 2.07 г/см³. Также показано влияние природы и дисперсности добавки на морфологию образующегося кокса.

Таблица 2. Влияние добавок к сырью на свойства кокса.

Добавка	Действительная плотность $d_{\text{и}}$, г/см ³			Микроструктура, балл		
	фракция <50 мкм		фракция 100÷315 мкм	фракция <50 мкм		фракция 100÷315 мкм
	добавка 5%	добавка 10%	добавка 5%	добавка 5%	добавка 10%	добавка 5%
КНПС	2.11	2.10	2.10	3.0	2.6	3.6
КЭП-2	2.10	2.11	2.12	3.05	2.8	3.9
КИгП	2.12	2.11	2.12	2.9	3.7	4.2
КИзП	2.08	2.07	2.10	2.8	2.6	3.7

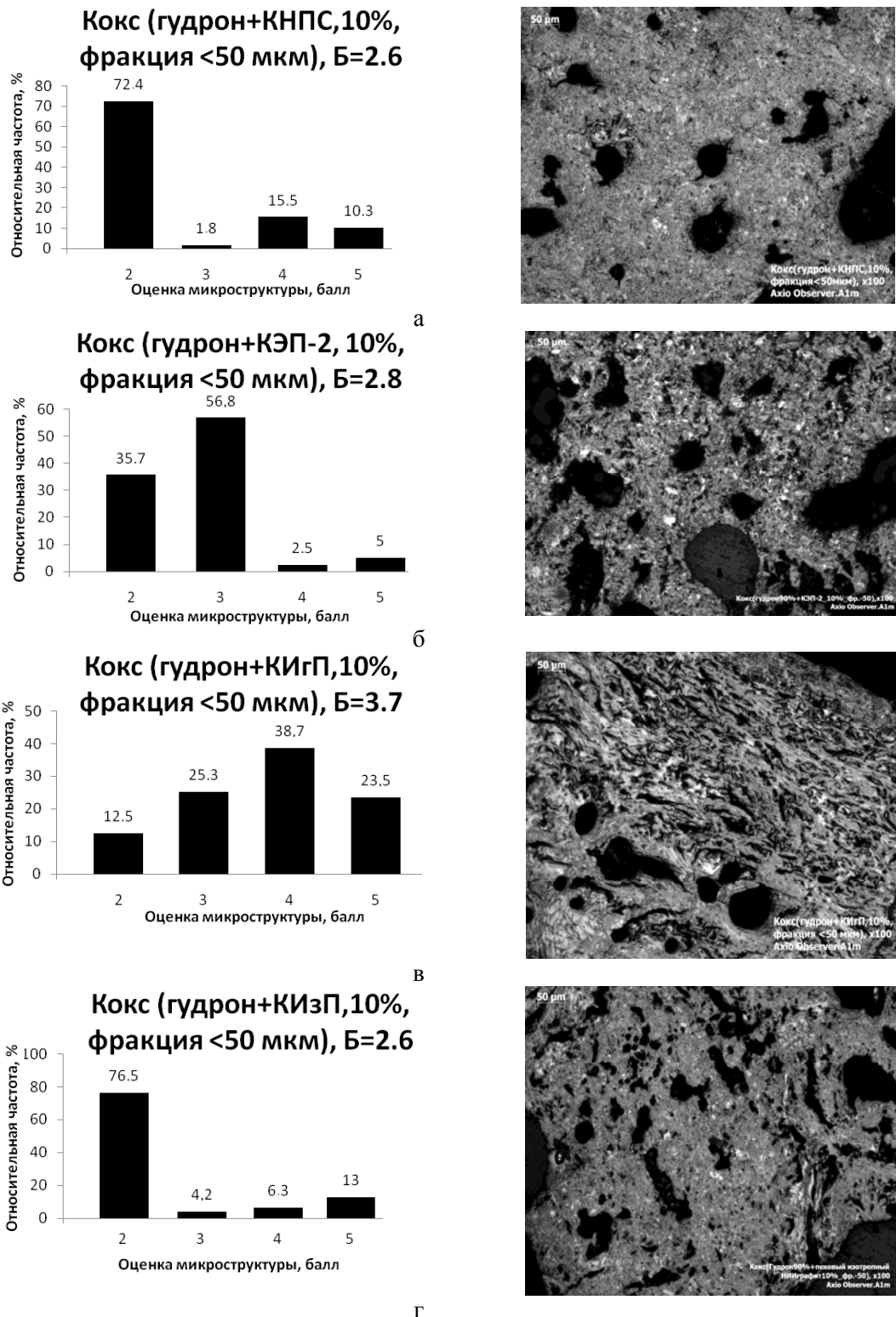


Рис. 4. Гистограммы распределения структурных составляющих коксов, полученных при использовании сырья с 10% ультрадисперсной добавкой (фракция <50 мкм) различной природы, и их микроструктура: а) добавка КНПС; б) добавка КЭП-2; в) добавка КИГП; г) добавка КИЗП.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Запорин, В.П. Новые технологии получения изотропного кокса типа КНПС / В.П. Запорин, С.В. Сухов, Ю.Г. Морошкин и др. // Современные проблемы производства и эксплуатации углеродной продукции: сб. науч. тр. – Челябинск, 2000 – С. 75-78 – Библиогр.: с. 77-78.
2. Патент US005174891. Method for producing isotropic coke / Becraft Lloyd G.; Conoco Inc. – № 785444; 29.10.1991; 29.12.1992. – 7 р.

ЛАТЕКСНЫЕ МИКРОСФЕРЫ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МОРФИНА В ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЯХ ЧЕЛОВЕКА

Н.М. Солодухина, аспирант, *Т.В. Абраменко, старший научный сотрудник,

*М.А. Мяжкова, профессор, И.А. Грицкова, профессор

кафедра Химии и технологии высокомолекулярных веществ им. С.С. Медведева

МИТХТ им. М.В. Ломоносова

*Институт физиологически активных веществ РАН, Черноголовка

e-mail: naaya@mail.ru

Разработана и апробирована диагностическая тест-система полимерная микросфера – биолиганд для качественного и полуколичественного определения морфина в физиологической жидкости человека с помощью метода латексной агглютинации. Метод позволяет быстро (3-5 минут), надежно и с минимальными затратами реагентов определить наличие морфина в моче человека.

A new diagnostic test-system based on the polymer microsphere – bioligand was developed for qualitative and semiquantitative analysis of morphine in human physiologic liquids by the latex agglutination method. The new reliable and quick method of analysis enables detecting morphine in human urine within 3–5 minutes without using any laboratory devices.

Ключевые слова: латексная агглютинация, полистирольные микросферы, морфин, методы диагностики опиатов в моче человека.

Key words: latex agglutination, polystyrene microspheres, morphine, techniques for diagnostics of opiates in human urine.

Для выявления наркотических веществ, в том числе опиатов, используют широкий набор методов. Среди них наиболее важное место занимают методы иммуноанализа, такие как иммунохроматографический анализ, иммуноферментный анализ, а также методы на основе хроматографических исследований, например, флуоресцентно-поляризационный иммуноанализ (ФПИА) [1], метод тонкослойной хроматографии [2].

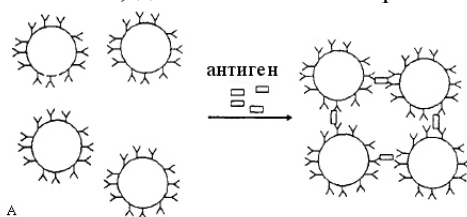
В последние годы для анализа наркотических веществ в крови и других физиологических жидкостях человека все более широкое применение находят иммунные методы [3–8], основанные на специфическом взаимодействии антигена с антителами.

Потребность в простом методе, основанном на визуальной детекции результата без необходимости использовать меченные золотом частицы, привела к возрождению интереса современных ученых к тест-системам, основанным на реакции латексной агглютинации.

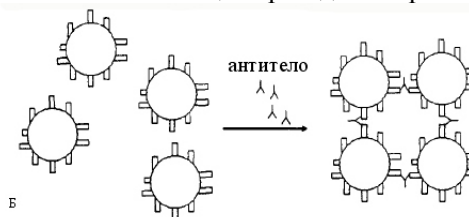
Метод иммунолатексной агглютинации, распространенный в 1970-х и в начале 1980-х годов, в частности, для выявления поверхност-

ного антигена вируса гепатита В (например, препарат «Latex-НАА-reagent» фирмы Pfizer, Behringwerke), был впоследствии почти полностью вытеснен из практики работы лабораторий из-за наличия значительного количества ложноположительных результатов, а также из-за массового внедрения иммуно-ферментного анализа. В настоящее время вновь возник интерес к данному методу [9–12], что, прежде всего, связано с появлением полимерных микросфер разной природы и размера, использование которых позволило снизить уровень неспецифических реакций, а также показать возможность получения диагностикумов с высокой чувствительностью в сочетании с оперативностью и простотой в проведении анализа.

Принцип работы диагностических тест-систем, основанных на методе иммунолатексной агглютинации, заключается в протекании высокоспецифичной иммунохимической реакции между антигеном и антителом. Антиген или антитело предварительно иммобилизуется на полимерный носитель. Схема прямой латексной агглютинации приведена на рис. 1.



Агглютинация полимерных частиц, на которые иммобилизованы антитела, с молекулами низкомолекулярного антигена.



Агглютинация полимерных частиц, на которые иммобилизован антиген, с молекулами антител.

Рис. 1. Схема протекания прямой латексной агглютинации.

В результате протекания реакции латексной агглютинации образуются комплексы, размеры

которых во много раз больше размеров исходных полимерных частиц. Наличие этих комплексов в растворе может быть зарегистрировано различными методами, например методом спектрофотометрии, нефелометрии или простым визуальным наблюдением.

Метод определения опиатов, основанный на системе полимерная микросфера – биолиганд, имеет ряд особенностей и преимуществ. Среди преимуществ метода латексной агглютинации можно указать следующие:

- Оперативность. Позволяет быстро, всего за 5-10 минут провести полуколичественное определение морфина в физиологической жидкости человека.
- Низкая стоимость исследования. Не требует дорогостоящего и громоздкого оборудования. Тест возможно проводить в полевых условиях.
- Тест прост в исполнении и в интерпретации результатов.
- Возможность длительного хранения диагностикума.

Слабой стороной метода считают недостаточно высокий процент надежности результатов.

Цель настоящей работы заключалась в разработке новой тест-системы для выявления морфина в моче человека, а также в оптимизации условий проведения латексной агглютинации и синтеза конъюгата полистирольный латекс – морфин – овалбумин.

Экспериментальная часть

В работе использовали полистирольные микросферы с диаметром 0.6 мкм, содержащие на поверхности карбоксильные группы. Полистирольные микросферы получены методом гетерофазной полимеризации в присутствии кремнийорганических ПАВ [13]. Антитела кроличьи, специфичные к морфину, с исходным разведением 1:3000 (в дальнейшем At_m), а также конъюгат морфин – овалбумин получены из лаборатории иммунохимии ИФАВ РАН.

Конъюгат полистирольная микросфера (латекс) – морфин – овалбумин (в дальнейшем L-M-Ov) был синтезирован с помощью стандартного карбодимидного метода. Раствор водорастворимого 1-этил-3-(3'-диметиламинопропил)карбодимид с конечной концентрацией в реакционной смеси 1 мг/мл выдерживали с раствором полимерной суспензии (концентрации варьировались от 2 до 8%) в течение 1 ч при перемешивании при комнатной температуре. Полученный раствор отфильтровывали с помощью нитроцеллюлозного одноразового фильтра с диаметром пор 0.2 мкм, фильтрат растворяли в дистиллированной воде и выдерживали с раствором конъюгата морфин – овалбумин (концентрация варьировалась от 1 до 0.01 мг/мл) в течение 1 ч при

умеренном перемешивании.

Выбор рабочего диапазона разведений для антител кроличьих, специфичных к морфину, проводили с помощью прямой латексной агглютинации, для чего на стеклянной пластинке смешивали по 15 мкл предварительно раститрованных At_m с конъюгатом L-M-Ov.

Эффективность каждого выбранного разведения At_m проверяли с помощью агглютинации по торможению, для чего на стеклянной пластинке смешивали по 5 мкл раствора морфина, предварительно раститрованного, и At_m в выбранном разведении, а также по 10 мкл конъюгата L-M-Ov.

Результаты прямой и обратной агглютинации определяли визуально по появлению творожистого белого осадка в каплях, что явно отличалось от картины, наблюдаемой в контрольной капле, где осадка не образовывалось. Фиксировали результат с помощью метода «четырёх плюсов», знак минус ставился в случае полного отсутствия образования осадка.

Результаты и обсуждение

Работа была направлена на создание конъюгата полистирольная микросфера (латекс) – морфин – овалбумин (L-M-Ov) для диагностической тест-системы, а также на поиск оптимальных условий проведения латексной агглютинации по торможению.

Был проведен выбор концентрации полистирольных микросфер с карбоксильными группами на поверхности для ковалентной иммобилизации антигена белковой природы – конъюгата морфин – овалбумин. Иммобилизацию проводили при концентрациях полистирольной суспензии 6, 4 и 2%. Полученные результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1. Оценка эффективности латексной агглютинации.

Рабочая концентрация полистирольной латексной суспензии		
6%	4%	2%
++++	++++	+

Было показано, что оптимальная рабочая концентрация полистирольных частиц с диаметром 0.6 мкм составляет 4%, так как позволяет получить достоверный результат анализа при минимальном расходе вещества.

Следующим этапом работы было проведение серии экспериментов по иммобилизации конъюгата морфин – овалбумин на полистирольные микросферы. Прежде всего, необходимо было выбрать концентрацию белкового лиганда морфин – овалбумин. Исследования проводили в интервале концентраций 0.01 – 1 мг/мл. Полученные результаты представлены в табл. 2.

Таблица 2. Подбор оптимальной концентрации конъюгата морфин – овалбумин при иммобилизации на полистирольные частицы.

Концентрация конъюгата морфин – овалбумин, мг/мл	1	0.5	0.1	0.05	0.01
Оценка эффективности латексной агглютинации	++	++	++++	++	++

В ходе эксперимента было установлено, что наиболее наглядно и четко агглютинация наблюдается при концентрации конъюгата морфин – овалбумин, равной 0.1 мг/мл.

Причина более интенсивного слипания частиц в реакции иммунной агглютинации при увеличении количества антигена (от 0.01 до 0.1 мг/мл), ковалентно иммобилизованного на полистирольные микросферы, связана с тем, что количество антигена пропорционально количеству образующихся связей в конечном конъюгате L-M-Ov.

Менее эффективный процесс слипания частиц в реакции латексной агглютинации при максимальном количестве антигена (1 мг/мл),

возможно, обусловлен тем, что кроличьи антитела, специфичные к морфину, не имеют возможности приблизиться к иммобилизованному на поверхности полистирольных латексных частиц антигену на расстояние, необходимое для образования ковалентной связи.

Следующей стадией работы был выбор рабочего диапазона разведений для кроличьих антител, специфичных к морфину. Такую процедуру проводили для каждого конъюгата L-M-Ov, содержащего различное количество морфин – овалбумина, связанного с полистирольными микросферами. Результаты представлены в табл. 3.

Таблица 3. Подбор рабочего диапазона разведений для кроличьих антител, специфичных к морфину.

Концентрация конъюгата морфин – овалбумин, иммобилизованного на полистирольные частицы, мг/мл	1	0.5	0.1	0.05	0.01
Рабочий диапазон разведений для кроличьих антител, специфичных к морфину	1/64 – 1/256	1/64 – 1/128	1/8 – 1/512	1/32 – 1/128	1/16 – 1/512

Проведенный анализ показывает, что конъюгат, полученный при иммобилизации морфин – овалбумина, взятого в концентрации 0.1 мг/мл, работает в наиболее широком диапазоне разведений At_m .

Поскольку морфин является низкомолекулярным веществом, его невозможно выявить путем проведения реакции прямой латексной агглютинации. Для выявления морфина используют реакцию торможения латексной агглютинации, которая заключается в кон-

курении между латексным конъюгатом и морфином за связывание специфичных к морфину антител.

Заключительным этапом работы явилось проведение агглютинации по торможению для проверки эффективности разработанных диагностикумов. Для этого смешивали растворы морфина, конъюгаты L-M-Ov, At_m в выбранном разведении. Результаты серии экспериментов агглютинации по торможению приведены в табл. 4.

Таблица 4. Проверка эффективности диагностикумов*.

Выбранные разведения для антител кроличьих, специфичных к морфину	Концентрация конъюгата морфин – овалбумин, иммобилизованного на полистирольные частицы, мкг/мл				
	1	0.5	0.1	0.05	0.01
1/8	—	—	125	—	—
1/16	—	—	125	—	250
1/32	—	—	125	250	250
1/64	250	250	125	250	125
1/128	250	250	250	250	250
1/256	250	—	250	—	500
1/512	—	—	500	—	500

* Числа в таблице представляют собой количество морфина (мкг/мл), которое возможно определить с помощью выбранного разведения антител кроличьих, специфичных к морфину, и полистирольных частиц, содержащих указанное количество иммобилизованного конъюгата морфин – овалбумин.

Полученные результаты показывают, что разработанная тест-система может быть использована для определения не менее 125 мкг/мл морфина.

Результаты, полученные с помощью тест-

системы полимерная микросфера – биолиганд, успешно подтверждены независимым методом, для чего были использованы тест-полоски «Иммуно-хром-морфин-экспресс», производство Россия.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Применение метода флуоресцентно-поляризованного иммуноанализа для выявления опиатов в крови / С. С. Катаев, Н. Б. Зеленина, Д. Б. Оборин, Т. Л. Малкова // Судебно-медицинская экспертиза. – 2006. – № 1. – С. 20–24.
2. Идентификация морфина и кодеина методом газовой хроматографии-масс-спектрометрии в химико-токсикологических исследованиях / А. В. Воронин, И. Ф. Шаталаев, Т. В. Воеводина, П. П. Пурегин // Вестник СамГУ. – 2007. – № 6 (56). – С. 385–392.
3. Asselin, W. M. Direct detection of drugs of abuse in whole hemolyzed blood using the EMIT d.a.u. urine assays / W. M. Asselin, J. M. Leslie, B. McKenley // J. Analyt. Toxicol. – 1988. – Vol.12. – P. 207–215.
4. Setting cutoff concentrations for immunoassay screening of post-mortem blood / I. B. Collison, V. R. Spiehler, S. Guluzian, P. R. Sedgwick // J. Forensic Sci. – 1998. – Vol. 43. – P. 390–394.
5. Kaferstein, H. Results of immunochemical and chromatographic investigations of blood samples in suspected drug abuse – Report: opiates, cocaine, cannabinoids, and amphetamines / H. Kaferstein, G. Sticht // Rechtsmedizin. – 1998. – Bd. 8. – P.173–177.
6. Group-selective antibodies based fluorescence immunoassay for monitoring opiate drugs / S. Gandh [et al.] // Analyt. & Bioanalyt. Chem. – 2008. – Vol. 392. – P. 215–222.
7. Lewellen, L. J. A novel procedure for the analysis of drugs in whole blood by homogeneous enzyme immunoassay (EMIT) / L. J. Lewellen, H. H. McCurdy // J. Analyt. Toxicol. – 1988. – Vol.12. – P.260–264.
8. Toennes, S. W. Immunochemical screening of serum samples: comparison of the cannabinoid and opiate assays Mahsan MTP and Abbott FPIA controlled by gas chromatography-mass spectrometry / S. W. Toennes, G. Kauert // Rechtsmedizin. – 2000. – Bd.10. – P. 71–75.
9. Latex particle agglutination test in the diagnosis of *Haemophilus influenzae* type b, *Streptococcus pneumoniae* and *Neisseria meningitidis* A and C meningitis in infants and children / P. A. M. Camargos [et al.] // J. Clinical Epidemiol. – 1995. – Vol. 48, № 10. – P. 1245–1250.
10. Bryden, A. S. The evaluation of a combined ‘dry’ latex agglutination test for detecting rotaviruses and adenoviruses in faeces / A. S. Bryden // Serodiagnosis and Immunotherapy in Infectious Disease. – 1995. – Vol. 7, № 3. – P. 129–131.
11. Enzyme-linked immunosorbent assay and latex agglutination inhibition reaction test for morphine in urine / K. Aoki [et al.] // Forensic Sci. Int. – 1996. – Vol. 81, № 2-3. – P. 125–132.
12. Immunological agglutination kinetics of latex particles with physically adsorbed antigens / A. Kondo [et al.] // J. Immunol. Methods. – 1990. – Vol.135, № 1-2. – P. 111–119.
13. Прокопов, Н. И. Синтез монодисперсных функциональных полимерных микросфер для иммунодиагностических исследований / Н. И. Прокопов // Успехи химии. – 1996. – Т. 65, № 2. – С. 178–192.

N,N'*-БИС(ТРИМЕТИЛСИЛИЛ)КАРБОДИИМИД – ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ И РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИМ.Г. Шамина, студент, А.В. Гаврилова, старший научный сотрудник,**О.А. Литова, студент, А.Д. Кирилин, профессор,***В.Д. Шелудяков, профессор**кафедра Химии и технологии элементоорганических соединений**им. К.А. Андрианова, МИТХТ им. М.В. Ломоносова***Государственный научно-исследовательский институт химии и технологии**элементоорганических соединений**e-mail: aleksandra.gavrilova@rambler.ru*

В работе представлены данные по компьютерному моделированию и расчету молекулярных и электронных структур *N,N'*-бис(триметилсилил)карбодиимида и его *N*-метилзамещенного аналога. Изучена возможность синтеза на основе *N,N'*-бис(триметилсилил)карбодиимида кремнийорганических олигомеров без применения органохлорсиланов, с помощью органоалкокси- и органоацилоксисиланов.

*In this work results on computational modeling and calculating of the molecular and electronic structures of *N,N'*-bis(trimethylsilyl)carbodiimide and of its *N*-methyl-substituted analog are presented. The possibility of synthesizing organosilicon oligomers based on *N,N'*-bis(trimethylsilyl)carbodiimide without application of organochlorosilanes, with the use of organoalkoxy- and organoacyloxysilanes has been studied.*

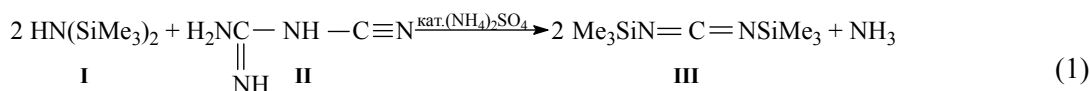
Ключевые слова: карбодиимиды, квантово-химические методы, термодинамические параметры.

Key words: carbodiimides, quantum-chemical methods, thermodynamic parameters.

Полимерные кремнийорганические карбодиимиды находят практическое применение в качестве изоляционных покрытий, компонентов высокотемпературных изделий, то есть в тех случаях, когда требуется высокая термическая устойчивость, а также устойчивость к действию жестких излучений. Кроме того, соединения такого рода являются предшественниками при получении керамических материалов [1–3].

Целью настоящей работы являлось изучение особенностей строения и возможности использования *N,N'*-бис(триметилсилил)карбодиимида в синтезе кремнийорганических олигомеров, содержащих карбодиимидные фрагменты.

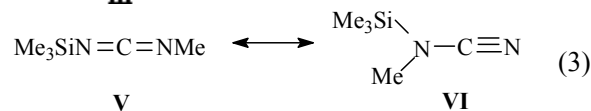
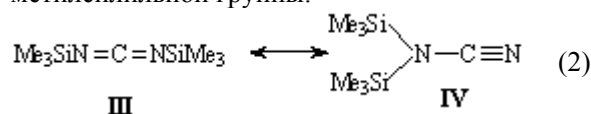
N,N'-Бис(триметилсилил)карбодиимид (III) был синтезирован из гексаметилдисилазана (I) и дициандиамида (II) [4].



Выбор именно этого метода синтеза связан с доступностью дешевого сырья, простотой практической реализации: высокая скорость реакции, практически полная конверсия реагентов, возможность визуального контроля за ходом процесса, легкость выделения целевого продукта простой перегонкой и, наконец, практически полное отсутствие побочных продуктов.

Ранее утверждалось [5], что *N,N'*-бис(триметилсилил)карбодиимид может существовать исключительно в карбодиимидной форме III (реакция 2), в то время как его *N*-метилзамещенный аналог V – и в изомерной нитрильной форме VI тоже (реакция 3). Для уточнения этой информации мы решили осуществить моделирование и расчет молекулярных и электронных структур обоих соединений – *N,N'*-бис(триметилсилил)карбодиимида (III) и *N*-метил-*N'*-(триметилсилил)карбодиимида (V) с целью определения термодинамических и кинетических параметров реакции *N,N'*-переноса три-

метилсилильной группы.



Построение и предварительную оптимизацию структур молекул осуществляли в рамках программного комплекса HyperChem 6.0 в приближении методов молекулярной механики с использованием силового поля ММ+ и полуэмпирического метода PM3.

Основной задачей этого этапа было нахождение начальных геометрических параметров молекул, необходимых для применения в расчетах в программном комплексе Gaussian 98W. Оптимизацию структур всех молекул проводили до достижения минимума потенциальной энергии с точностью по градиенту не менее 10^{-5} ккал/моль для метода молекулярной

механики и 10^{-3} ккал/моль для метода PM3.

Неэмпирические расчеты проведены в рамках ограниченного метода Хартри–Фока с использованием расширенного валентно-расщепленного базиса, включающего диффузные и поляризационные d- и p-функции: 6-31G(d,p).

Учет корреляционных поправок осуществлен по теории функционала плотности с использованием функционала B3LYP. Все молекулярные системы рассчитаны в основном синглетном состоянии в приближении изолированных молекул.

Таблица 1. Термодинамические параметры N,N' -переноса триметилсилильной группы реакции 2.

	Е	Н	Г
$\text{Me}_3\text{Si}-\text{N}=\text{C}=\text{N}-\text{SiMe}_3$ (III)	-966.241010	-965.983531	-966.051471
$(\text{Me}_3\text{Si})_2-\text{NC}\equiv\text{N}$ (IV)	-966.2147544	-965.957748	-966.019299
Δ , ккал/моль (кДж/моль)	+16.48 (+69.22)	+16.18(+67.96)	+20.19(+84.80)

Для более точного определения соотношения изомерных форм в рассматриваемом равновесии был проведен расчет константы равновесия K_p , который показал, что в данном случае равновесие полностью смещено в сторону карбодиимида III.

Еще одним доказательством существования только карбодиимидной формы III служит расчет кинетических параметров реакции N,N' -переноса триметилсилильной группы.

На основании структур реагентов и продуктов было найдено переходное состояние (рис. 1), которому соответствует мнимая частота 313i.

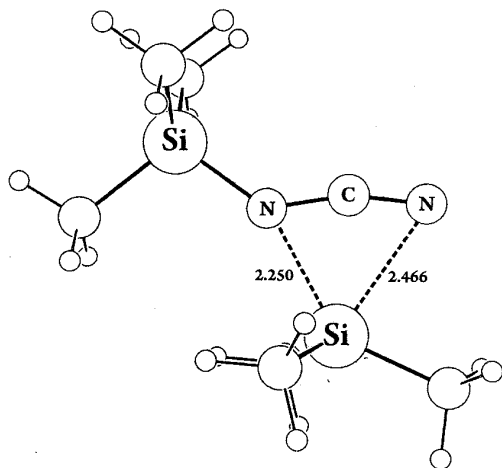


Рис. 1. Молекулярная структура переходного состояния реакции 2.

Установлено, что термодинамические параметры переходного состояния одностадийного процесса N,N' -переноса триметилсилильной группы в молекуле соединения III $\text{Me}_3\text{Si}-\text{N}=\text{C}=\text{N}-\text{SiMe}_3$ равны: $E^\ddagger = -966.141477$ а.е.; $H^\ddagger$

Таблица 2. Термодинамические параметры N,N' -переноса триметилсилильной группы реакции 3.

	Е	Н	Г
$\text{Me}_3\text{Si}-\text{N}=\text{C}=\text{N}-\text{Me}$ (V)	-596.8204015	-596.643278	-596.697082
$(\text{Me}_3\text{Si})\text{Me}-\text{NC}\equiv\text{N}$ (VI)	-596.8099383	-596.631944	-596.684341
Δ , ккал/моль (кДж/моль)	+6.57(+27.6)	+7.11(+29.9)	+8.00(+33.6)

В рамках программного комплекса Gaussian 98W молекулярную оптимизацию проводили с повышенной точностью с использованием опции Tight.

На первом этапе исследования проводились для карбодиимида, имеющего две триметилсилильные группы в молекуле.

Полученные в приближении B3LYP/6-31G(d,p) термодинамические параметры (табл. 1) реакции 2 показывают, что более вероятным является образование изомера III с симметричным расположением триметилсилильных групп.

$= -965.886354$ а.е.; $G^\ddagger = -965.948753$ а.е.

В свою очередь, потенциальный барьер реакции составляет:

$$\Delta E^\ddagger = (-966.141477 + 966.241010) \cdot 627.5095 = +62.5 \text{ ккал/моль} = 262.5 \text{ кДж/моль},$$

$$\Delta H^\ddagger = (-965.886354 + 965.983531) \cdot 627.5095 = +61.0 \text{ ккал/моль} = 256.3 \text{ кДж/моль},$$

$$\Delta G^\ddagger = (-965.948753 + 966.051471) \cdot 627.5095 = +64.5 \text{ ккал/моль} = 270.9 \text{ кДж/моль}.$$

Полученные результаты указывают на то, что потенциальный барьер реакции одностадийного процесса N,N' -переноса триметилсилильной группы в молекуле соединения III $\text{Me}_3\text{Si}-\text{N}=\text{C}=\text{N}-\text{SiMe}_3$ высок, т.е. перенос группы Me_3Si вдоль такой координаты реакции кинетически затруднен.

Подобные расчеты были выполнены и для N -метилзамещенного аналога V.

Термодинамические параметры (табл. 2), полученные в приближении B3LYP/6-31G(d,p) для реакции 3, показывают, что и в этом случае более вероятно образование изомера с расположением триметилсилильной и метильной групп у разных атомов азота, при этом следует отметить, что разность энергий между изомерами значительно меньше, чем в случае $\text{Me}_3\text{Si}-\text{N}=\text{C}=\text{N}-\text{SiMe}_3$.

Согласно расчетам константы равновесия K_p следует, что и в данном случае равновесие практически полностью смещено в сторону изомера V, т.е. в системе присутствует только карбодиимидная форма.

На основании структур реагентов и продуктов было найдено переходное состояние (рис. 2), которому соответствует мнимая частота 342i.

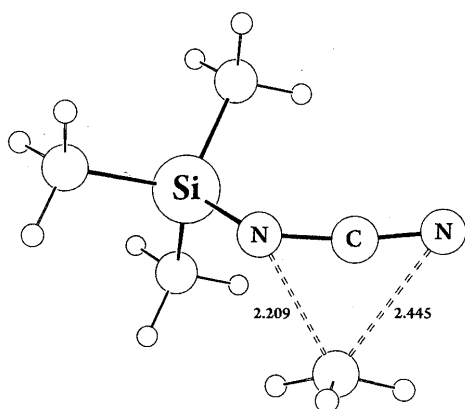


Рис. 2. Молекулярная структура переходного состояния реакции 3.

Проведенные расчеты термодинамических параметров переходного состояния одностадийного процесса N,N' -переноса триметилсилильной группы в молекуле соединения **V** $\text{Me}_3\text{Si}-\text{N}=\text{C}=\text{N}-\text{Me}$ B3LYP/6-31G(d,p):

$$E^\# = -596.7291218 \text{ а.е.};$$

$$H^\# = -596.553233 \text{ а.е.};$$

$G^\# = -596.603001 \text{ а.е.}$ и потенциального барьера реакции:

$$\Delta E^\# = (-596.673267 + 596.820401) \cdot 627.5095 = +57.3 \text{ ккал/моль} = 240.7 \text{ кДж/моль},$$

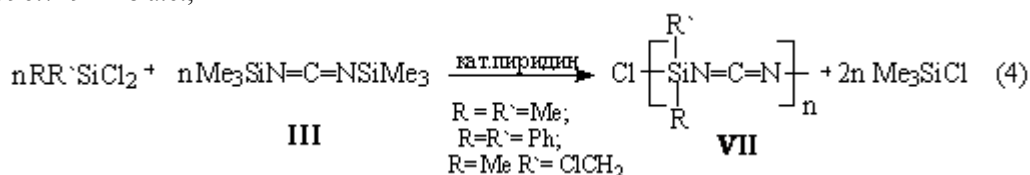
$$\Delta H^\# = (-596.499382 + 596.643278) \cdot 627.5095 = +56.5 \text{ ккал/моль} = 237.3 \text{ кДж/моль},$$

$$\Delta G^\# = (-596.551297 + 596.697082) \cdot 627.5095 = +59.0 \text{ ккал/моль} = 247.8 \text{ кДж/моль}.$$

указывают на то, что и в этом случае процесс N,N' -переноса триметилсилильной группы в молекуле $\text{Me}_3\text{Si}-\text{N}=\text{C}=\text{N}-\text{Me}$ затруднен (~ 239.4 кДж/моль), т.е. по данной координате реакция кинетически запрещена.

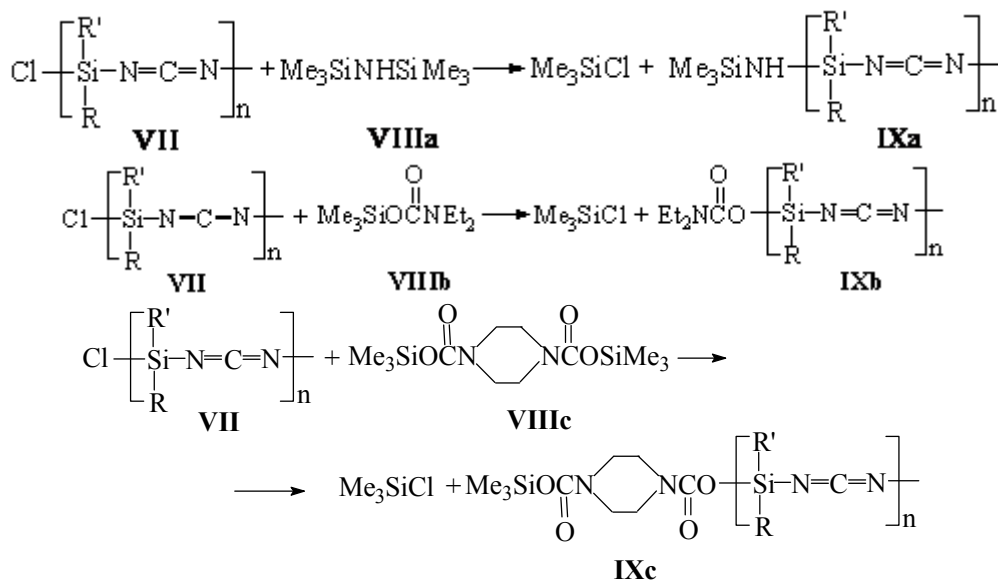
Таким образом, полученные результаты однозначно указывают на то, что как в первом случае (реакция 2), так и во втором (реакция 3) возможно существование лишь карбодиимидных форм **III** и **V**.

Вторая часть работы была посвящена изучению возможности использования N,N' -бис(триметилсилил)карбодиимида в синтезе олигомеров карбодиимидной структуры **VII**. При этом мы столкнулись с проблемой наличия остаточных количеств хлора в получаемых олигомерах.

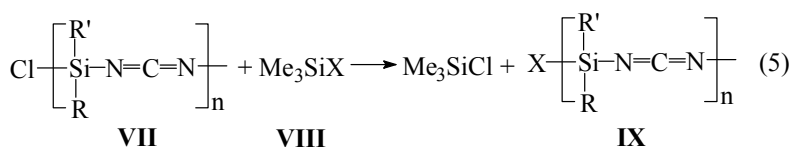


Для ее решения мы использовали реакции пересилилирования с участием высокореакционноспособных гексаметилдисилазана (**VIIIa**), триметилсилилового эфира диэтилкарбиновой кислоты (**VIIIb**) и N,N' -бис(триметилсилилокси)-

карбонил)пиперазина (**VIIIc**). Окончательное удаление образующегося триметилхлорсилана осуществляли в вакууме (1 мм рт. ст.) при нагревании (200°C).



Реакцию в общем виде можно представить следующим образом:



Полученные результаты представлены в табл. 3. Наименьшее количество остаточного хло-

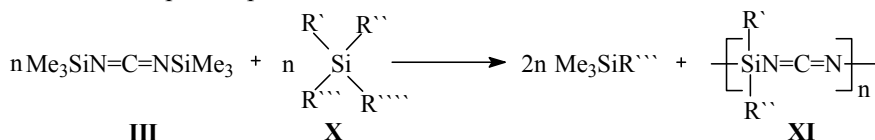
ра в олигоорганосилилкарбодиимидах наблюдалось при использовании гексаметилдисилазана.

Таблица 3. Результаты реакций пересилилирования (растворитель – толуол, количество выделившегося Me_3SiCl определяли с помощью ГЖХ) кремнийорганических олигомеров, содержащих карбодиимидные фрагменты.

№ опыта	X (в реакции 5)	Время реакции, ч	Cl, %	М.м. олигомера IX
1	Me_3SiNH	10	0.03	2220
2	$\text{Et}_2\text{NC(O)O}$	7	2.8	-
3	$\text{Me}_3\text{SiOC(O)N}$  NC(O)O	7	4.27	780

Тем не менее, поскольку полностью избавиться от хлора не удалось, был разработан метод получения олигомеров карбодиимидной

структуры без применения органохлорсиланов, с помощью органоалкокси- и органоацил-оксисиланов X.



$\text{R}' = \text{Me}; \text{R}'' = \text{C}_6\text{H}_5; \text{R}''' = \text{R}'''' = \text{OMe}$ (a)

$\text{R}' = \text{R}'' = \text{R}''' = \text{R}'''' = \text{OEt}$ (b)

$\text{R}' = \text{R}'' = \text{Me}; \text{R}''' = \text{R}'''' = \text{OC(O)Me}$ (c)

$\text{R}' = \text{Me}; \text{R}'' = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3; \text{R}''' = \text{R}'''' = \text{OMe}$ (d)

Реакцию осуществляли путем нагревания эквимольных количеств исходных реагентов до прекращения выделения низкокипящего продукта. Преимуществом данного метода является простота исполнения и априорное получение олигоорганосилилкарбодиимидов, не содержащих хлор.

Экспериментальная часть

ИК-спектры снимали на спектрофотометре Spersord 75 IR в тонком слое (для жидкостей) и в вазелиновом масле (для кристаллических соединений). Спектры ^1H -ЯМР записывали на спектрометре Bruker WP-300 с рабочей частотой 300 МГц, растворитель и внутренний стандарт – трихлорметан-*D*. Элементный анализ выполняли на C,H,N,S-элементном анализаторе Thermo Finnigan (Италия).

Все исходные соединения и растворители перед использованием тщательно очищали и осушали. Синтетические операции, выделение и отбор проб для анализа всех веществ проводили в атмосфере сухого азота. Состав реакционных смесей и чистых соединений контролировали методом ГЖХ на приборе Shimadzu G-8 (колонок 1500×3 мм из нержавеющей стали, неподвижная фаза – SE-30 на Chromaton N-AW, газ-носитель – гелий).

Молекулярно-массовые характеристики

исследовали методом гель-проникающей хроматографии на жидкостном хроматографе, оснащённом колонкой для эксклюзионной хроматографии Waters UltraStyragel 103 A, насосом Knauer WellChom K-120 с фотометрическим детектированием на длине волны 254 нм. В качестве подвижной фазы использовали тетрагидрофуран, градуировку проводили по полистирольным стандартам с молекулярными массами 580, 1700, 5050, 11600 Да.

N,N'-Бис(триметилсилил)карбодиимид (III)

Смесь 42.03 г (0.5 моль) дициандиамида (II) и 177.34 г (1.1 моль) гексаметилдисилазана (I) (в присутствии каталитических количеств сульфата аммония) перемешивали при нагревании в течение 24 ч. Температура в ходе процесса повышалась от 110 до 160°C. Фракционированием выделили 169.50 г (91%) *N,N'*-бис(триметилсилил)карбодиимида (III), т. кип. 163–164°C, n_D^{20} 1.4350. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 2200 (C=N). Спектр ^1H -ЯМР (δ , м.д.): 0.20 (с, 3H, SiCH₃). Найдено, %: C 44.96; H 9.67; N 14.97. $\text{C}_7\text{H}_{18}\text{N}_2\text{Si}_2$. Вычислено, %: C 45.14; H 9.74; N 15.04.

Олигдиметилсилилкарбодиимид (VII)

В колбу, снабжённую мешалкой, термометром, головкой полной конденсации и непрерывной подачей азота, загрузили 39.04 г (0.21 моль) *N,N'*-бис(триметилсилил)-

карбодиимида (**III**), 27.05 г (0.21 моль) диметилдихлорсилана и каталитические количества пиридина. Реакционную массу перемешивали при нагревании до прекращения выделения низкокипящего триметилхлорсилана. Вакуумированием (2 мм рт. ст.) выделили соединение **VII**. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 2080-2160 ($\text{C}=\text{N}$). Спектр ^1H -ЯМР (δ , м.д.): 0.26 (с, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.38 (с, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). $M_n = 1200$ -1500.

Реакции пересилилирования для удаления остаточных количеств хлора были проведены аналогичным образом.

Олигометилфенилсилилкарбодиимид (**XI**)

В колбу, снабженную термометром, головкой полной конденсации и непрерывной

подачей азота, загрузили 25.64 г (0.14 моль) *N,N'*-бис(триметилсилил)карбодиимида (**III**) и 25.07 г (0.14 моль) метилфенилдиметоксисилана (**Xa**). Реакционную массу нагревали до прекращения выделения триметилметоксисилана, вакуумировали (2 мм рт. ст.) для полного удаления низкокипящих продуктов и выделяли олигометилфенилсилилкарбодиимид **XI**. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 2120-2180 ($\text{C}=\text{N}$). Спектр ^1H -ЯМР (δ , м.д.): 0.21 (с, 3H, SiCH_3), 7.27 (5H, SiPh).

Аналогично были проведены эксперименты, где в качестве исходных реагентов использовались тетраэтоксисилан (**Xb**), диметилдиацетоксисилан (**Xc**) и метилтрифторпропилдиметоксисилан (**Xd**), соответственно.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Inorganic solid-state chemistry with main group element carbodiimides / R. Riedel [et al.] // Chem. Mater. – 1998. – Vol. 10. – P. 2964–2979.
2. Синтез и модификация полисилилкарбодиимидов // А. Б. Колесникова, М. Ю. Митрофанов, Е. А. Грузинова, А. М. Музофаров // Высокомолек. соед. Серия А. – 2007. – Т. 49, № 9. – С. 1628–1634.
3. Панкратов, В. А. Поликарбодиимиды / В. А. Панкратов // Успехи химии. – 1993. – Т. 62, № 12. – С. 1185–1203.
4. Востоков, И. А. Взаимодействие Si-, Ge- и Sn-органических соединений с дициандиамином. Новый способ получения кремнийорганических карбодиимидов / И. А. Востоков, Ю. И. Дергунов, А. С. Гордеев // Ж. общей химии. – 1976. – Т. 47, № 8. – С. 1769–1771.
5. Козюков, В. П. Кремнийсодержащие карбодиимиды и цианамиды / В. П. Козюков, С. В. Шелудякова, В. Ф. Миронов. – М.: НИИТЭХИМ, 1976. – 40 с.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ СОРБЦИОННЫХ СВОЙСТВ АФФИННЫХ НОСИТЕЛЕЙ ПО ОТНОШЕНИЮ К БЕЛКУ АНТИТРОМБИНУ III

*М.А. Ажигирова, зав. отделом экспериментальных технологий, Т.Л. Дереза, старший научный сотрудник, *И.С. Кряжевских, аспирант, Н.В. Сергеева, научный сотрудник, *В.И. Швеи, заведующий кафедрой*

**кафедра Биотехнологии и бионанотехнологии МИТХТ им. М.В. Ломоносова*

Гематологический научный центр РАМН

e-mail: kr-ira@blood.ru

Статья посвящена изучению сорбционных свойств аффинных носителей по отношению к белку антитромбину III. Установлено, что емкость сорбента Toyopearl AF-Heparin значительно выше, чем емкость Heparin-Sepharose FF. Сорбция проводилась batch-методом при комнатной температуре и постоянном перемешивании, а специфическая активность антитромбина III оценивалась амидолизическим методом с помощью хромогенного субстрата. Полученные данные могут быть использованы для разработки колонного хроматографического способа выделения антитромбина III из плазмы донорской крови.

This paper reports the chromatographic properties of affinity resins in respect of protein antithrombin III. The capacity of resin Toyopearl AF-Heparin was found to be higher than that of resin of Heparin-Sepharose FF. Sorption was carried out by the batch method at room temperature and constant stirring. The specific activity of antithrombin III was estimated by the amidolytic method with the use of a chromogenic substrate. The obtained results can be used for the development of column chromatographic method of isolation of antithrombin III from human plasma.

Ключевые слова: антитромбин III, хроматографические сорбенты, белки плазмы крови.

Key words: antithrombin III, chromatographic resins, proteins of human plasma.

Антитромбин III (АТ III), белок плазмы донорской крови, играет значимую роль в поддержании баланса между свертывающей и тромболитической составляющими системы гемостаза. Сдвиг баланса в сторону тромбообразования влечет за собой тромбозы, нарушение кровотока и, как следствие, развитие в организме патологических состояний.

Роль АТ III состоит в инактивации тромбина, инициирующего образование тромба, путем связывания двух белковых молекул через активные центры на их поверхностях с образованием эквимольных комплексов [1]. Необратимая инактивация тромбина происходит в несколько этапов с переходом в конечную неактивную латентную форму.

Недостаточность содержания АТ III в организме связана с врожденным снижением его концентрации в крови или с аномалией его структуры. Приобретенное снижение активности АТ III наблюдается при ДВС-синдроме, патологии печени, заболеваниях желудочно-кишечного тракта, сопровождающихся потерей белка, гемодиализе почек. В последнее время в литературе все чаще встречаются рекомендации по использованию АТ III при пересадке искусственных органов и после инфаркта миокарда. При лечении этих заболеваний применяют препараты АТ III, выделенные из плазмы донорской крови.

Особенностью АТ III является его высокое сродство к гепарину, что и используется при разработке хроматографических методов его выделения [2–4].

Целью данной работы было сравнительное изучение сорбционных свойств двух аффинных сорбентов Toyopearl AF-Heparin HC-650M и Heparin-Sepharose FF по отношению к анти-тромбину III, который выделяли из плазмы донорской крови, обедненной факторами свертывания VIII и IX. В настоящее время такая плазма (далее ППУ, плазма после удаления факторов свертывания) используется в качестве сырья при производстве препаратов альбумина и иммуноглобулина.

Полученные результаты будут использованы при оценке возможности разработки хроматографической стадии выделения анти-тромбина III в единой технологической схеме фракционирования плазмы донорской крови.

Экспериментальная часть

В качестве исходного сырья нами использовалась плазма донорской крови, полученная после удаления факторов свертывания VIII и IX (ППУ), содержание АТ III в которой составляло $94.5 \pm 5.8\%$ ($n=6$), концентрация общего белка – $6.1 \pm 0.4\%$ ($n=6$). Удельная активность АТ III в исходном сырье колебалась в интервале 15.6 ± 1.2 МЕ/г белка ($n=6$).

Для проведения сорбции были использованы следующие хроматографические носители: сорбент Heparin-Sepharose FF (фирма GE Healthcare, кат. № 17-0998-25, Швеция), сорбент Toyopearl AF-Heparin HC-650M (фирма Tosoh, кат. № 20031, Япония). Для приготовления растворов использовались следующие реактивы: натрий цитрат трехзамещенный 2-х водный (фирма Fluka, кат. № 71404, Швейцария), ТРИС

(гидроксиметил)аминометан (фирма Fluka, кат. № 93352, Швейцария). Для измерения специфической активности АТ III использовали набор Berichrom Antithrombin III (А) (фирма DADE Behring, кат. № OWWR 17, Германия), а также реактивы фирмы DADE Behring (Германия), а именно, стандартную человеческую плазму (кат. № ORKL 21), контрольную плазму N (кат. № ORKE 41), контрольную плазму P (кат. № OUPZ 17).

Проведение сорбции batch-методом

Перед проведением сорбции сорбенты уравнивали буфером, содержащим 0.01 М ТРИС, 0.06 М тринатрий цитрат, рН 7.8. В центрифужные стаканы вносили сорбент, разводили эквивалентным объемом буфера и центрифугировали в течение 5 мин при комнатной температуре при 1000 об./мин. Надосадочный раствор сливали и добавляли новый буфер, перемешивали и снова центрифугировали. Эта операция была повторена пятикратно. Сорбцию проводили путем постоянного перемешивания сорбента с различными объемами ППУ, при комнатной температуре в течение 1 ч. Сорбент удаляли центрифугированием при комнатной температуре при 1000 об./мин в течение 20 мин. Количество сорбированного белка определяли по разности значений содержания АТ III в растворах до и после сорбции.

Измерение специфической активности АТ III

Измерение специфической активности АТ III проводили амидолитическим методом с помощью хромогенного субстрата на спектрофотометре Cary 100 Bio (фирма-производитель Varianic, Австралия) [4]. Измерения проводили при 405 нм, в пластиковых кюветах шириной 10 мм. За величину международной единицы активности АТ III (МЕ АТ III) принимали активность, соответствующую активности 1 мл нормальной плазмы донорской крови.

Представление результатов

Полученные результаты обрабатывались с помощью компьютерной программы Microsoft Excel. Нами использовались следующие формулы для определения правильности и точности, представленные с помощью доверительных интервалов [5]:

- правильность:

$$E_r = (A_{\text{АТ III ср}} - A_{\text{АТ III ист}}) / A_{\text{АТ III ист}} \cdot 100,$$

где $A_{\text{АТ III ср}}$ – среднее значение специфической активности АТ III, %;

$A_{\text{АТ III ист}}$ – значение специфической активности АТ III, приведенное в инструкции к реактиву и рассчитанное с учетом кратности разведения, %;

E_r – правильность, %;

- точность:

$A_{\text{АТ III ср}} \pm C$ (%), где $C = (t_{p,f} \cdot S) / n^{1/2}$,
где S – стандартное отклонение;

n – число измерений;

C – граница доверительного интервала;

$t_{p,f}$ – табличное значение t -критерия Стьюдента.

Для перевода значений специфической активности из % в МЕ используется следующее выражение:

$$A_{\text{АТ III}} (\text{МЕ}) = [A_{\text{АТ III}} (\%) / 100\%] \cdot V_{\text{ППУ}},$$

где $A_{\text{АТ III}} (\%)$ – специфическая активность АТ III, выражаемая в %;

$A_{\text{АТ III}} (\text{МЕ})$ – специфическая активность АТ III, выражаемая в МЕ;

$V_{\text{ППУ}}$ – объем ППУ, мл.

Обсуждение результатов

Оценка пригодности ППУ в качестве исходного сырья для выделения АТ III определялась по специфической активности АТ III в сравнении со свежемороженой плазмой донорской крови (СЗП).

Проведение сравнительных количественных определений специфической активности АТ III потребовало подтверждения допустимости применения амидолитического метода с помощью хромогенного субстрата, используемого для тестирования СЗП [6], в случае измерения активности АТ III в таком ее полупродукте как ППУ.

Аналитическая составляющая исследования включала два этапа – валидация метода хромогенного субстрата [7] для образцов СЗП и экспериментальное подтверждение пригодности метода его использования для образцов ППУ.

Нами проводилась валидация метода хромогенного субстрата [7] для образцов СЗП по следующим характеристикам – линейность калибровочной кривой, правильность, точность. Стабильность АТ III в образцах СЗП освещена в литературе [8]. Авторы показали, что содержание АТ III в СЗП после отбора крови у доноров и 24 ч хранения при 4°C не изменяется.

Линейность калибровочной кривой, построенная по реактиву стандартной человеческой плазмы с известным содержанием АТ III, характеризуется коэффициентом корреляции, пересечением с осью Y , наклоном линии регрессии и остаточной суммой отклонений. Результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1. Результаты валидации метода измерения специфической активности АТ III с помощью хромогенного субстрата.

Валидационный параметр	Значение
Коэффициент корреляции	0.9917
Пересечение с осью Y	2.0156
Наклон линии регрессии	- 0.0112
Остаточная сумма отклонений	0.3331
Правильность (E_r), %	2.55%
Точность ($A_{\text{АТ III ср}} \pm C$), %	93.3 $\pm$ 11.3%

Подтвердив линейность калибровочной кривой, необходимо установить правильность и точность измерений для СЗП. Для этого мы использовали специальный реактив фирмы DADE Behring контрольная плазма N, имеющий сертификат с указанным значением АТ III. В соответствии с рекомендациями [7, п. IV, В] правильность аналитического метода описывает близость измеренных величин, полученных этим методом, с истинным значением. Точность аналитического метода отражает степень разброса результатов для серии измерений одного и того же образца при определенных условиях и характеризуется доверительным интервалом. Правильность и точность устанавливали по трем измерениям трех концентраций АТ III. Данные представлены в табл. 1.

Полученные значения точности измерений позволили сделать заключение, что методика количественного определения АТ III с использованием набора Berichrom Antithrombin III на спектрофотометре Cary 100 Bio позволяет проводить количественные измерения специфической активности АТ III в СЗП с ошибкой измерения 11,3%, что является допустимым в соответствии с рекомендациями GMP о пригодности биоаналитической методики с точностью <15% [7].

В соответствии с рекомендациями [7, п. II, В] изменение определяемой матрицы со свежемороженой плазмы (СЗП) на плазму после удаления факторов свертывания (ППУ) без изменения остальных параметров методики требует частичной валидации метода измерения специфической активности антитромбина III с помощью хромогенного субстрата. Таким образом, необходимо подвергнуть валидации только некоторые характеристики, способные повлиять на метод измерения специфической активности антитромбина III при изменении биологической матрицы.

Первостепенную роль при смене матрицы играет специфичность методики по отношению к АТ III. Допустимость применения методики хромогенных субстратов для количественного определения АТ III в образцах ППУ устанавливалась с помощью построения прямых, отражающих зависимость оптической плотности экспериментальных образцов при 405 нм от содержания в них АТ III (рис. 1). Параллельность прямых, построенных последовательным разведением исходных образцов ППУ, относительно калибровочной кривой свидетельствует о высокой специфичности методики измерения специфической активности антитромбина III с помощью хромогенного субстрата [7, п. V, А]. Уравнения прямых, представленных в виде зависимости $D_{405} = f(A_{AT\ III})$, для калибровочной кривой (1) и ППУ (2 и 3) имеет вид:

$$y = -0.0112x + 2.0183 \quad (1)$$

$$y = -0.0112x + 2.0183 \quad (2)$$

$$y = -0.0112x + 2.0183 \quad (3)$$

В полученных уравнениях коэффициенты при «х», характеризующие тангенс угла наклона прямой, имеют одинаковую величину, равную -0.0112. Это позволяет утверждать, что прямые зависимости оптической плотности экспериментальных образцов при 405 нм от содержания в них АТ III параллельны. Свободные члены уравнения равны между собой и характеризуют расстояние, на которое смещены прямые относительно «0» при пересечении с осью ординат. Равные величины свободных членов говорят о наложении прямых относительно друг друга, что хорошо видно на рис. 1. Эти факторы свидетельствуют о допустимости применения данного метода количественного измерения специфической активности АТ III в СЗП к ее полупродукту ППУ.

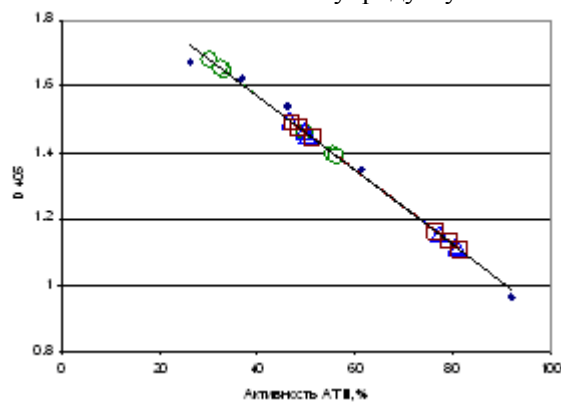


Рис. 1. Зависимость оптической плотности образцов ППУ от содержания антитромбина III.
■ Калибровка ○ ППУ-1 △ ППУ-2 □ ППУ-3

Следующий шаг состоял в определении точности методики количественного измерения специфической активности АТ III в ППУ. Доверительные интервалы определялись для трех экспериментальных серий ППУ. Для каждой серии проводили шесть измерений специфической активности АТ III.

Таблица 2. Доверительные интервалы для опытных образцов ППУ.

№ серии ППУ	Доверительный интервал ($A_{AT\ III\ ср} \pm C$), %
1 серия	64.7 ± 8.2
2 серия	100.4 ± 4.9
3 серия	100.1 ± 4.9

Полученные значения точности измерений, представленные в табл. 2, позволили сделать заключение, что методика количественного определения АТ III с использованием набора Berichrom Antithrombin III на спектрофотометре Cary 100 Bio позволяет проводить количественные измерения специфической активности АТ III в ППУ с ошибкой измерения 4-8%, что является допустимым в соответствии с рекомендациями GMP о пригодности биоана-

литической методики с точностью <15% [2].

В настоящее время в литературе описаны различные методы выделения АТ III, например, ионообменная хроматография [9], иммунно-аффинная хроматография [10] с использованием моноклональных антител и аффинная хроматография. При хроматографическом выделении АТ III из плазмы донорской крови, используют в основном аффинные носители, в частности, Heparin-Sepharose FF и Toyopearl AF-Heparin HC-650M, содержащие в качестве лиганда гепарин [2, 3]. Указанные сорбенты отличаются строением матриц. Однако, именно строение матрицы определяет устойчивость сорбента к скоростям элюции и допустимый интервал значений pH используемых растворов. Мы решили провести сравнительное изучение сорбционных характеристик Toyopearl AF-Heparin (фирма-производитель Tosoh) [11, 12], построенного на основе полимерной матрицы, состоящей из гидроксированного метакрилата, позволяющей вести хроматографический процесс на больших скоростях и в большом интервале значений pH 2 ÷ 13, а также весьма распространенного сорбента Heparin-Sepharose FF, мягкая матрица которого состоит из полисахаридов.

Полученные результаты валидационных исследований количественного определения АТ III в ППУ позволили приступить к экспериментам по сравнительному изучению процесса сорбции на выбранных аффинных носителях по отношению к этому белку.

В качестве стартовых условий проведения сорбции белка были избраны физико-химические характеристики исходной ППУ с целью возможности соблюдения в разрабатываемой технологической схеме принципа непрерывности потока, рекомендуемого для стерильных производств, и исключить необходимость проведения каких-либо подготовительных стадий перед проведением хроматографического выделения АТ III.

Для проведения сравнительного изучения процесса сорбции вышеуказанных носителей был выбран batch-метод [13]. Использование этого метода позволяет сократить время проведения эксперимента, а также необходимые объемы исходного сырья по сравнению с колоночной хроматографией. Объем сырья сокращается за счет использования минимального количества сорбента.

При проведении сорбции (n=3) с использованием равных нагрузок на сорбент в размере 50 МЕ АТ III/г сорб. было установлено, что на Toyopearl AF-Heparin сорбировалось 42.78 ± 2.83 МЕ АТ III/г сорб., а на Heparin-Sepharose 37.43 ± 6.09 МЕ АТ III/г сорб. Уже при минимальных нагрузках емкость Heparin-Sepharose была меньше, чем емкость Toyopearl

AF-Heparin. В связи с полученными результатами представлялось целесообразным построение кривых насыщения обоих аффинных сорбентов при последовательном увеличении нагрузки белка на носитель – от 30 до 300 МЕ АТ III на 1 г сорбента (рис. 2).

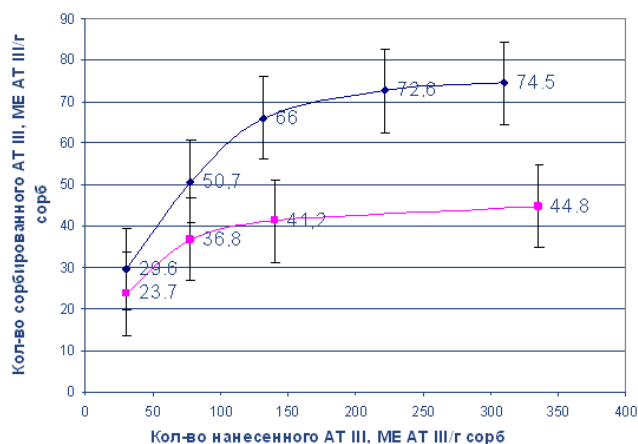


Рис. 2. Кривые насыщения аффинных сорбентов антитромбином III.

♦ Toyopearl AF-Heparin ■ Heparin-Sepharose FF.

Как следует из формы кривой, представленной на рис. 2, плато для Toyopearl AF-Heparin достигается при нагрузке 200 МЕ АТ III на 1 г сорбента, а это означает, что при этой нагрузке на сорбенте заняты все гепариновые группы, доступные для АТ III в данных условиях сорбции. При этом максимальная емкость сорбента достигает значений 74 МЕ АТ III/г сорбента. Для Heparin-Sepharose FF максимальная емкость достигается при нагрузке 100 МЕ АТ III на 1 г сорбента и равна 42 МЕ АТ III/г сорбента.

Данные, полученные при сравнении количеств сорбированного белка на Toyopearl AF-Heparin и на Heparin-Sepharose FF при равной нагрузке в 300 МЕ АТ III /г сорбента, представлены в табл. 3.

Таблица 3. Сорбционные характеристики аффинных сорбентов при нагрузке 300 МЕ АТ III/г сорбента.

Сорбент	Емкость, МЕ АТ III/ г сорб.
Toyopearl AF-Heparin (n=3)	74.00 ± 9.41
Heparin-Sepharose FF (n=3)	48.02 ± 14.47

Как видно из табл. 3, емкость Toyopearl AF-Heparin в 1.5 раза превышает таковую для Heparin-Sepharose FF. Это может быть связано со структурными особенностями матриц сорбентов.

Полученные результаты по изучению сорбции batch-методом свидетельствуют о преимуществах дальнейшего использования Toyopearl AF-Heparin по сравнению с Heparin-

Sephарose FF в качестве сорбента для разработки способа хроматографического выделения АТ III. Кроме того, учитывая синтетическую природу матрицы, можно рассчитывать на возможность проведения хроматографического процесса на высоких скоростях элюции и при давлении до 3 бар, а также осуществлять регенерацию с использованием 6 М раствора мочевины, сильных растворов щелочи и других сильных детергентов. Это допущение очень важно, так как плазма донорской крови и ее фракции представляют собой биологические матрицы, состав которых

не бывает постоянным, и, следовательно, регенерация сорбента является важным этапом хроматографического процесса.

Таким образом, установленные в результате проведенного сравнительного изучения значения сорбционных характеристик аффинных носителей по отношению к белку антитромбину III, входящему в состав ППУ, говорят о предпочтительности использования для дальнейших исследований сорбента Toyopearl AF-Heparin, максимальные значения емкости которого в 1.5 раза превышают таковую характеристику для Heparin-Sephарose FF.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Струкова, С. М. Свертывание крови: триггерные механизмы и регуляция / С. М. Струкова // Новое в трансфузиологии. – 2004. – № 38. – С. 51–70.
2. A single-step method for the isolation of antithrombin III / M. Wickerhauser [et al.] // Vox Sang. – 1984. – Vol. 47. – P. 397–405.
3. Three novel high performance affinity chromatographic media for the separation of antithrombin III from human plasma/ Yingxin Zhao [et al.] // Biomed. Chromatography. – 2001. – Vol. 15. – P.487–492.
4. Purification and large-scale preparation of antithrombin III/ D. L. Hoffman [et al.] // Amer. J. Medicine. – 1989. – Vol. 87, № 3B. – P. 23S–26S.
5. Новый справочник химика и технолога. Аналитическая химия. Ч. 1. – С-Пб. : НПО «Мир и Семья», 2002. – 964 с.
6. US Patent Trademark Organization [Электронный ресурс] : [Электронная база патентов]. – Method for measuring antithrombin activity / Hugh W. Hoogendoorn. – № 6423658 ; заявлено 13.09.2000 ; опублик. 13.08.2002.
7. Guidance for industry bioanalytical method validation/ U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, 2001.
8. The quality of fresh-frozen plasma produced from whole blood stored at 4°C overnight / R.Cardigan [et al.] // Transfusion. – 2005. – Vol. 45. – P. 1342–1348.
9. US Patent Trademark Organization [Электронный ресурс] : [Электронная база патентов]. – Method of purification of antithrombin III using an anion exchanger / Y. Linnau. – № 6395880 ; заявлено 26.05.2000 ; опублик. 28.05.2002.
10. Quantification of antithrombin isoform proportions in plasma samples of healthy subjects, sepsis patients, and in antithrombin concentrates / J. Römisch // Pathophysiol. Haemostasis & Thrombosis. – 2002. – Vol. 32. – P. 143–150.
11. Esp@cenet [Электронный ресурс] : [Электронная база патентов]. – Production of proteinic pharmaceutical free of virus / H. Motonori. – № JP 2209814 (A) ; опублик. 21.08.1990.
12. Esp@cenet [Электронный ресурс] : [Электронная база патентов]. – Концентрат FIX системы свертывания крови и метод его выделения / Т. Л. Дереза. – № RU 2163140(C1) ; опублик. 20.02.2001.
13. Optimization of affinity and ion-exchange chromatographic processes for the purification of proteins / Q. M. Mao [et al.] // Biotechnol. & Bioengineer. – 1996. – Vol. 52. – P. 204–222.

РАЗРАБОТКА НОВОГО СПОСОБА ПОЛУЧЕНИЯ ФОТОГРАФИЧЕСКОГО ЖЕЛАТИНА

Э.Ю. Булычев, доцент, В.Е. Гапонова, студент, Б.И. Шапиро, профессор,

А.С. Михайлов, старший преподаватель

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

МИТХТ им. М.В. Ломоносова

e-mail: bulych44@rambler.ru

Разработана новая технология получения фотографического желатина на основе доступного однородного коллагенсодержащего сырья. Проверены фотографические свойства полученного желатина.

A new technology of preparation of photographic gelatin was developed on the basis of an accessible homogeneous raw material containing a collagen. Photographic properties of the obtained gelatin were tested.

Ключевые слова: желатин, обезжиривание, гидролиз, экстракция, гель-электрофорез, молекулярная масса, сенситограмма, сенсibilизация, параметры фотографических эмульсий.

Key words: gelatin, removal of fat, hydrolysis, extraction, gel electrophoresis, molecular mass, sensitogram, sensibilization, parameters of photographic emulsions.

В настоящее время фотожелатин в нашей стране не производится, его полностью заменил импортный продукт, а вместе с тем потребность в отечественном фотографическом желатине по-прежнему сохраняется и по ряду позиций (например, в нанотехнологиях, микроэлектронике, голографии и т.п.) вообще не может быть восполнена поставками из-за рубежа. В связи с этим в настоящей работе исследовалась возможность создания новой технологии получения отечественного фотожелатина.

Требования к качеству последнего довольно жесткие, и для их выполнения пришлось отказаться от традиционной технологии получения желатина [1, 2]. Ее недостатками являются:

1. Неоднородный состав исходного сырья (кожа свиней и кости крупного рогатого скота). Этот фактор влияет на качество и выход готового продукта; кроме того, сильно усложняется подготовка сырья к гидролизу.

2. Многостадийность и большая длительность процесса (до двух месяцев).

3. Высокий материальный индекс и большое количество нереализуемых отходов.

4. Большие капитальные затраты на оборудование.

5. Высокие энергозатраты и трудоемкость процесса.

Нами была предложена и проверена новая технология получения желатина.

Принципиальные отличия предлагаемой нами технологии от существующей состоят в следующем:

1. Отказ от традиционного сырья (кожа, кости) и переход на новое коллагенсодержащее сырье (куриные гребни и кожа цыплят-бройлеров), так как однородность исходного сырья улучшает качество желатина.

2. Предварительное обезжиривание исходного сырья органическими растворителями

(экстракционный бензин БР-1, реактив Фолча и др.). Более полное удаление липидов также улучшает качество получаемого желатина.

3. Более мягкие условия гидролиза, проводимого щелочно-солевым раствором с гидромодулем 5, способствуют сохранению нативной структуры коллагена.

4. Мягкие температурные условия (на стадии гидролиза – не более 25°C, а на стадиях экстракции, выпаривания и сушки не выше 55°C) также положительно сказываются на качестве готового желатина.

5. Общая продолжительность процесса не превышает 7 суток.

6. Процесс экологичен, так как он дает малое количество отходов, большая часть которых используется, регенерируется или обезвреживается.

Блок-схема предлагаемого нами процесса представлена на рис. 1.

Как следует из этой схемы, обработка исходного сырья проходит в мягком, щадящем режиме, состоит из нескольких стадий и при общей продолжительности процесса около 7 суток предлагаемая технология позволяет получать желатин с требуемыми характеристиками, сопоставимыми с таковыми для инертного желатина (рН, рI 0.5% раствора; вязкость и электропроводность 10% раствора). Однако эти характеристики дают только предварительную информацию и не позволяют судить о реакционной способности получаемого желатина по отношению к различным химическим модификаторам, а также относительно его избирательной адсорбции на микрокристаллах галогенидов серебра (AgHal).

В связи с этим возникла необходимость исследования молекулярно-массового состава (ММС) полученного по рассматриваемой технологии желатина в сравнении с обычным

инертным желатином. С этой целью был исследован ММС образцов желатина методом диск-электрофореза в полиакриламидном геле (ПААГ) с додецилсульфатом натрия [3]. При диск-электрофорезе желатина в ПААГ наибольшее распространение получил гель с суммарной концентрацией мономера (акриламида) и сшивки (бисакриламида) 3-15%, при отношении бисакриламида к общей массе обоих мономеров $1\% < C \leq 2\%$. При этих параметрах выдерживаются оптимальные свойства полиакриламидного геля: длина полимерных цепей,

степень сшивки и степень набухания в водной среде.

Для анализа этим методом использовались следующие стандартные растворы: а) буфер для анализируемых растворов; б) электрофоретический буфер; в) буфер для разделяющего геля; г) буфер для концентрирующего геля; д) раствор полиакриламида для получения концентрирующего (4% ПААГ) и разделяющего (12.6% ПААГ) гелей. Полученная гель-электрофореграмма образцов желатина представлена на рис. 2.

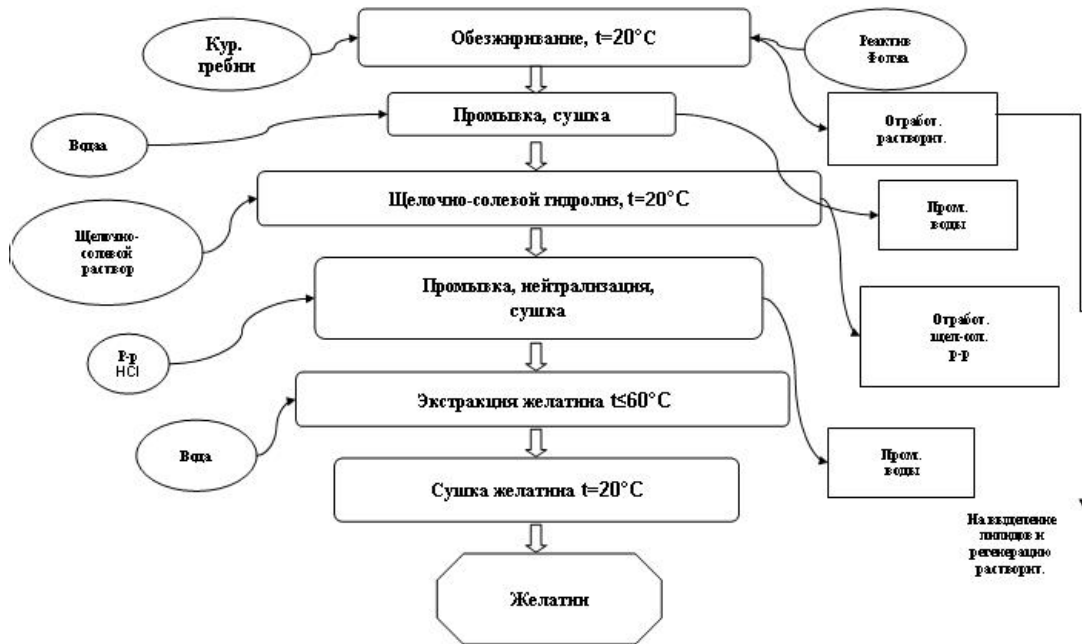


Рис. 1. Блок-схема получения желатина из куриных гребней.

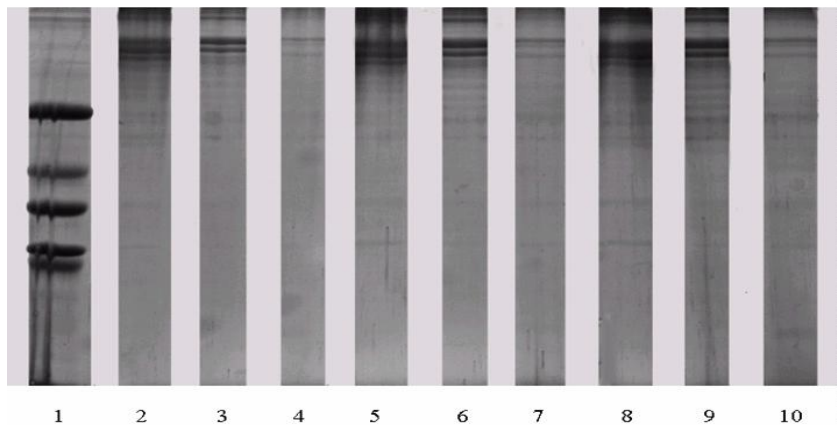


Рис. 2. Гель-электрофореграмма исследуемых образцов желатинов.

1 – маркеры молекулярных масс (24; 29; 36; 45; 66 кДа); 2, 5, 8 – инертный желатин (3, 7, 10 мкг, соответственно); 3, 6, 9 – желатин из куриных гребней (3, 7, 10 мкг); 4, 7, 10 – желатин из куриной кожи (3, 7, 10 мкг).

Как видно из приведенных на рис. 2 данных, молекулярно-массовый состав исследуемых образцов желатина, полученных по новой технологии, практически не отличается от ММС инерт-

ного желатина, получаемого по традиционной технологии. Об идентичности составов исследуемых желатинов можно судить также по близости таких параметров, как изоэлектрическая

точка, рН 0.5% водного раствора, данные элементного анализа и ИК-спектров (данные не приведены). Кроме того, в исследуемом диапазоне концентраций образцов желатина наблюдается линейная корреляция между электрофоретической подвижностью и молекулярной массой белковых фракций желатина, что поз-

волило построить калибровочную кривую для определения молекулярных масс характерных белковых фракций желатинов при диск-электрофорезе в ПААГ (рис. 3) вида:

$$\lg M = a - b \cdot R_f$$

где M – молекулярная масса; R_f – смещение полосы при электрофорезе; a и b – константы.

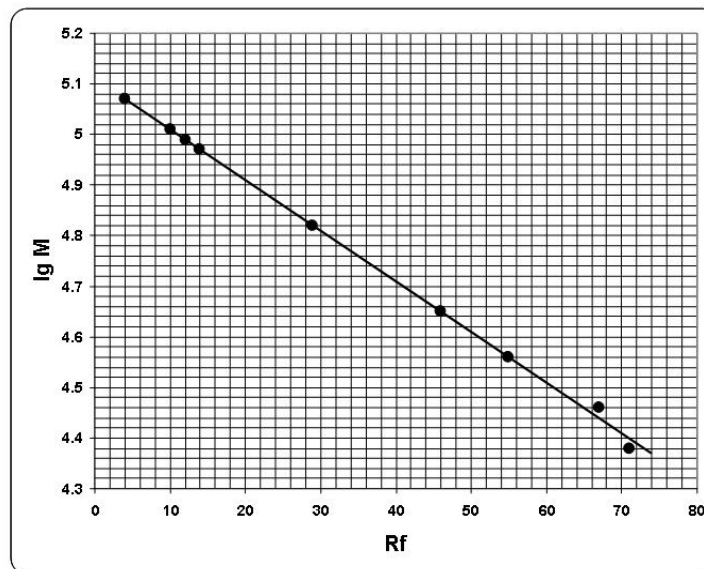


Рис. 3. Калибровочная кривая для определения молекулярных масс белковых фракций желатинов.

Молекулярные массы белков-маркеров и белковых фракций желатина представлены в табл. 1.

Таблица 1. Определение молекулярных масс образцов желатина

R_f	$\lg M$	M , кДа
4	5.07	117.5
10	5.01	102.3
12	4.99	97.7
14	4.97	93.5
Маркеры:		
29	4.82	66
46	4.65	45
55	4.56	36
67	4.46	29
71	4.38	24

По калибровочному графику были определены молекулярные массы полипептидных α -цепей и их фрагментов для инертного желатина и для исследуемых образцов, совпадающие с данными в литературе (α -цепи – 117.5 и 102.3 кДа, фрагменты α -цепей, соответственно, 97.7 и 93.5 кДа) [3].

Поскольку физико-химические свойства полученных образцов и стандартного желатина близки, были исследованы их фотографические свойства. Для этого были приготовлены фотографические эмульсии на основе желатина, полученного из куриных гребней и кожи, а

также для наглядного сравнения – эмульсия на основе инертного желатина. При синтезе эмульсий использовалась одноструйная эмульсификация, т.е. раствор нитрата серебра вливался в раствор желатина и галогенидов. После смешения растворов полученная эмульсия в течение некоторого времени выдерживалась для доведения микрокристаллов галогенидов серебра до определенных размеров, после чего процесс кристаллизации прекращался путем охлаждения эмульсии. Полученные эмульсии подвергались химической сенсibilизации тиосульфатом натрия, поливом наносились на стеклянные пластинки, высушивались и после стандартной фотохимической обработки анализировались на денситометре с целью выявления основных фотографических параметров образцов желатина [4]. На рис. 4 представлены сенситограммы фотографических слоев на основе полученных эмульсий.

Полученные сенситометрические значения позволили построить характеристические кривые фотографических слоев эмульсий на основе инертного и исследуемого желатинов и выявить их основные фотографические параметры. В табл. 2 представлены значения светочувствительности (S), коэффициента контрастности (γ) и плотности вуали (D_0) при оптимальном времени химической сенсibilизации ($\tau = 120$ мин).

Таблица 2. Параметры фотографических эмульсий при оптимальной продолжительности химической сенсibilизации 120 мин.

Образцы эмульсий	$S_{0,9}$	γ	$D_0 + D_{осн.}$	D_{max}
Эмульсия на основе инертного желатина	1.9	5	0.09	>3
Эмульсия на основе исследуемого желатина	0.45	3.4	0.1	>3



Рис. 4. Сенситограммы фотографических слоев на основе эмульсий со стандартным (1 и 2) и исследуемым (3 и 4) желатинами; до (1 и 3) и после (2 и 4) химической сенсibilизации, соответственно.

В результате исследований фотографических свойств полученного желатина можно сделать следующие выводы:

- Получаемый по новой технологии желатин может быть использован в фотографической промышленности.

- Эмульсия на основе исследуемого желатина не дает вуали на стадии кристаллизации AgHal.

- Несколько более низкие сенситометрические характеристики фотографических эмульсий на основе исследуемого желатина по сравнению с инертным (светочувствительность и коэффициент контрастности) могут быть связаны как с меньшим размером зерна, так и с наличием микропримесей, влияющих на процесс химической сенсibilизации, протекающей на поверхности кристаллов AgHal.

- Поскольку исследуемый желатин хорошо адсорбируется на поверхности растущих микрокристаллов AgHal, он может представлять интерес для синтеза мелкозернистых и особо мелкозернистых эмульсий, используемых в микроэлектронике, голографии, материалах для фотобумаг, для регистрации ядерных частиц.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Джафаров, А. Ф. Производство желатина / А. Ф. Джафаров. – М. : Агропромиздат, 1990. – 287 с.
2. Патент 2126434 РФ, МКИ⁴ C09H3/00, 3/02, 1/00, A23J1/10. Способ получения желатина из коллагенсодержащего сырья / М. Лилья, М. Ларссон. – № 95122435/13; заявл.31.01.1994 ; опубл. 20.02.1999. – Бюл. № 1.
3. Сакварелидзе, М. А. Фотографическая желатина процесс ее химической модификации / М. А. Сакварелидзе. – С.-Пб. : Изд-во СПбГУКиТ, 1999. – 94 с.
4. Михайлов, А. С. Технология производства кинофотоматериалов / А. С. Михайлов. – М. : ИПЦ МИТХТ, 2002. – 50 с.

СФЕРИЧЕСКИЕ АМОРФНЫЕ НАНОЧАСТИЦЫ, ЗАГРУЖЕННЫЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ СУБСТАНЦИЕЙ РИФАБУТИНОМ

А.П. Каплун, профессор, Н.И. Пахарькова, магистр, Л.А. Поручикова, аспирант, Д.А. Безруков, ассистент, *В.И. Попенко, профессор,

В.И. Швеи, заведующий кафедрой

кафедра Биотехнологии и бионанотехнологии МИТХТ им. М.В.Ломоносова

*Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН

e-mail: alexander.p.kaplun@gmail.com

Описываются свойства сферических аморфных наночастиц, загруженных рифабутином – противотуберкулезной субстанцией. Показано, что при загрузке 5% от массы носителя рифабутин загружается полностью.

Properties of spherical amorphous nanoparticles loading with antituberculosis substance rifabutin are described. It was shown that rifabutin is loaded completely when content of the substance is 5% from the mass of carrier.

Ключевые слова: сферические аморфные наночастицы, тритерпеноиды, береста, рифабутин.

Key words: spherical amorphous nanoparticles, triterpenoids, birch bark, rifabutin.

Наночастицы, как средства доставки лекарственной субстанции, имеют важные преимущества над традиционными лекарственными формами. В настоящий момент только липосомы и жировые эмульсии используются в качестве лекарственных препаратов [1]. Однако эти наночастицы имеют существенные недостатки: низкая стабильность при хранении, невысокая эффективность включения субстанции, относительно высокая стоимость.

Поэтому актуальным является поиск новых типов нанодисперсий, свободных от перечисленных недостатков. Одним из вероятных кандидатов могут быть нанодисперсии из тритерпеноидов бересты – смесь гидрофобных тритерпеноидов лупанового ряда (рис. 1), основным компонентом которой является бетулин (~65%). Это дает основание предположить, что такие наночастицы могут служить переносчиками гидрофобных лекарственных субстанций.

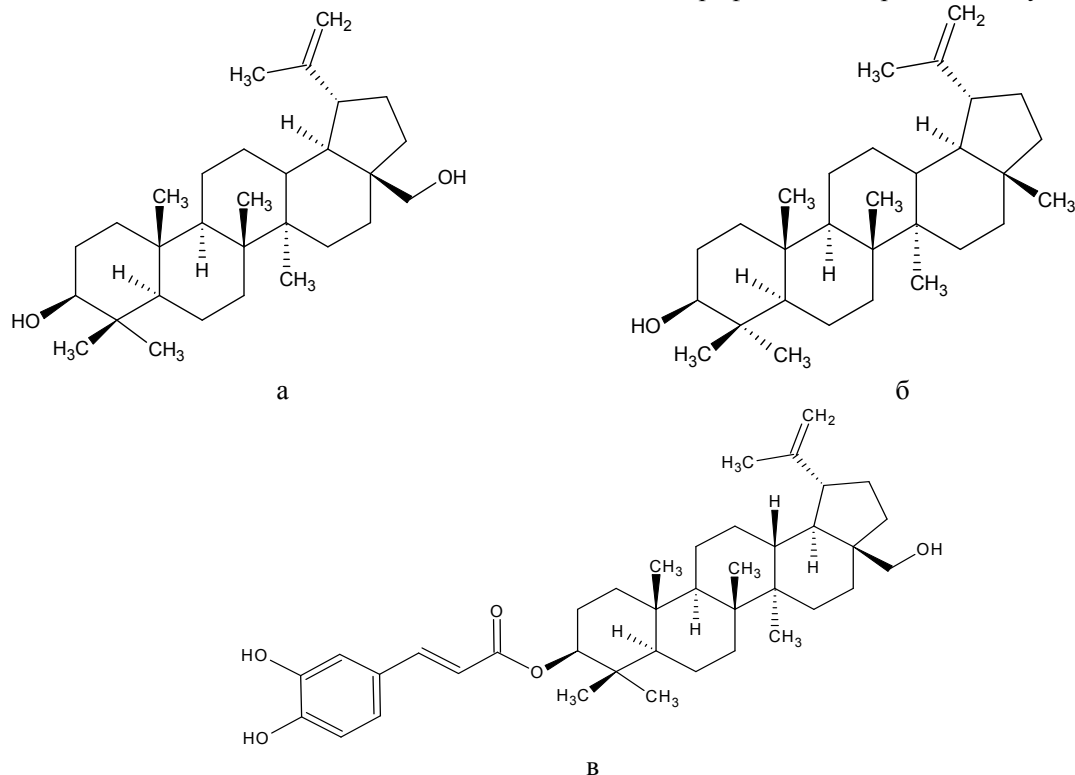
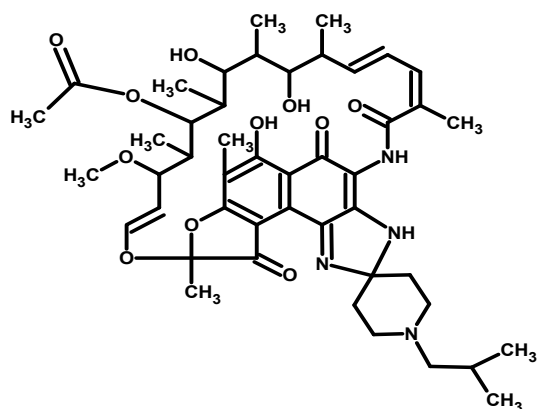


Рис. 1. Основные компоненты тритерпеноидов бересты: бетулин (а), лупеол (б), кофеат бетулина (в).

Метод получения сферических аморфных наночастиц, разработанный в нашей лаборатори [2, 3], позволяет включать в них гидрофобные вещества. Мы исследовали

включение гидрофобной противотуберкулезной субстанции рифабутина ($\text{Log } P = 4.13 \pm 1.00$).



Лечение туберкулеза осложнено, во многом, тем, что микобактерии локализуются в макрофагах. С другой стороны, поскольку макрофаги охотно поглощают наночастицы [4], именно наночастицы могут служить удобным средством доставки противотуберкулезных субстанций.

Полученные дисперсии на основе тритерпеноидов бересты исследовали по нескольким параметрам: размер частиц, агрегационная устойчивость, эффективность включения субстанции, морфология полученных частиц. Размер частиц определяли турбидиметрически, агрегационную стабильность – по доле осевших частиц после центрифугирования; долю включившейся субстанции – по результатам гель-фильтрации дисперсий (табл. 1).

Таблица 1. Физико-химические свойства сферических аморфных наночастиц, загруженных рифабутином.

Доля рифабутина от массы тритерпеноидов, %	Диаметр, нм	Свойства	
		Стабильность (уменьшение мутности после центрифугирования, %)	Доля включившегося вещества, %
0	140	50	-
2	153	95	100
5	155	90	100
10	145	90	56
20	888	70	65

Исследовали пять дисперсий с различным содержанием субстанции: 0, 2, 5, 10 и 20%. Диаметр наночастиц существенно не изменялся, за исключением последней дисперсии. Загрузка наночастиц рифабутином существенно уменьшала агрегационную стабильность. При начальной загрузке 2 и 5% вещество полностью включалось в наночастицы; добавление к тритерпеноидам бересты 10 и 20% рифабутина приводило к тому, что включалось около 60% взятого вещества, оставшаяся часть образовывала отдельные кристаллы.

Исследование морфологии позволяет определить форму загруженных рифабутином нано-

частиц и присутствие несферических наноструктур и не включившегося гидрофобного вещества.

Так, на представленной микрофотографии (рис. 2) видно, что основную массу частиц представляют сферические наночастицы со средним размером 100-200 нм с небольшим числом крупных кристаллов (возможно, рифабутина). Отделение этих кристаллов от основной массы представляет большую сложность, поэтому получать следует нанодисперсии с 5% рифабутина, так как в этом случае эффективность включения составляет 100%, и на электронных фотографиях не наблюдаются никакие отличные от сферических частицы.

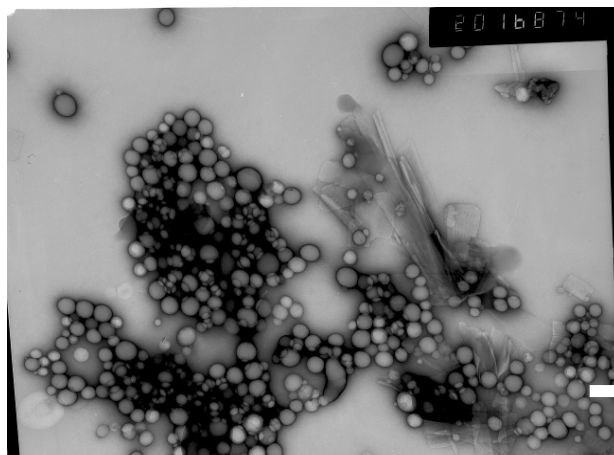


Рис. 2. Электронные микрофотография дисперсии наночастиц тритерпеноидов бересты с 10% рифабутина. Масштабный отрезок 500 нм.

Таким образом, разработан простой способ получения сферических аморфных наночастиц, загруженных не менее чем 5% рифабутин. Данные наночастицы планируется использовать в биологических исследованиях.

Экспериментальная часть

Тритерпеноиды бересты были любезно предоставлены ООО «Березовый мир», остальные реактивы квалификации ч.д.а. или х.ч.

В работе использовались: испаритель ротационный Laborota 4000 (Heidolph Instruments, Германия), магнитная мешалка Ika RN basic (Ika Labortechnik, Германия), ультразвуковая баня Sonorex TK-52 (Bandelin, Германия), спектрофотометр DU®-7 (Beckman, США). Для гель-хроматографии использовали колонку NAP-5 Sephadex G-25 (Amersham Biosciences, США). Образцы для электронных микрофотографий получали негативным контрастированием 1% водным раствором уранилацетата. Микрофотографии получали с помощью электронного микроскопа Joel 100CX (Япония) при инструментальном увеличении 10 или 20 тыс.

Приготовление сферических аморфных наночастиц, загруженных рифабутином

В колбу с раствором 5 мг тритерпеноидов и 2, 5, 10 или 20% рифабутин в 1 мл ТГФ при интенсивном перемешивании впрыскивали 25 мл воды. Дисперсию перемешивали еще в течение 5 мин. Растворитель упаривали на роторном испарителе до объема 9 мл при температуре не

выше 40°C.

Определение эффективности включения рифабутин в сферические аморфные наночастицы

На колонку со слоем сорбента Sephadex G-25 высотой 2 см наносили 200 мкл дисперсии наночастиц, загруженных рифабутином. Элюировали дистиллированной водой, собирали 12 фракций по 0.5 мл. Измеряли оптическую плотность каждой фракции, строили профиль элюции. Объединяли фракции с вышедшим рифабутином, измеряли их объем и поглощение. Объединяли фракции с вышедшими наночастицами. По этим данным рассчитывали эффективность включения рифабутин.

Агрегационная стабильность загруженных наночастиц

Из дисперсии отбирали по две пробы, объемом 100 мкл, добавляли по 900 мкл дистиллированной воды к каждой. Одну из проб центрифугировали 10 мин при ускорении 11000 g. Затем измеряли оптическую плотность пробы до и после центрифугирования. Долю осевших частиц вычисляли по формуле:

$$\omega = \frac{D_{нач.} - D_{конеч.}}{D_{нач.}} 100\%$$

Работа проводилась при финансовой поддержке Федерального агентства по науке и инновациям (госконтракт № 02.512.11.2328.

ЛИТЕРАТУРА:

1. От липосом семидесятых к нанобиотехнологии XXI века / В. И. Швец, А. П. Каплун, Ю. М. Краснопольский, А. Е. Степанов, В. П. Чехонин // Российские нанотехнологии. – 2008. – Т. 3, № 11-12. – С. 52–66.
2. Патент РФ 2322091. Композиция биологически активных веществ и способ получения её нанодисперсии / А. Н. Чистяков, Г. А. Преснова, В. В. Балакшин, А. П. Каплун. – № 2006127735/13 ; заявл. 01.08.2006 : опубл. 20.04.2008. – Бюл. № 11.
3. Солубилизация тритерпеноидов лупанового ряда, выделенных из бересты / А. Н. Бастрин, В. В. Красильникова, Т. Н. Лыу, В. И. Попенко, А. П. Каплун, В. В. Балакшин, Г. А. Преснова, А. Н. Чистяков / Биотехнология. – 2008. – № 6. – С. 51–59.
4. Oh, Y.-K. Impact of *Mycobacterium avium* infection on macrophage-liposome interaction / Y.-K. Oh, R. M. Straubinger / J. Liposome Res. – 1997. – Vol. 7. – P. 101–114.

ПОЛУЧЕНИЕ ПОЛИСЛОЙНЫХ КАПСУЛ НА ОСНОВЕ ХИТОЗАНА И СОЛЕЙ АЛЬГИНОВОЙ КИСЛОТЫ ДЛЯ ИНКАПСУЛИРОВАНИЯ ФОСФОЛИПИДНЫХ МИЦЕЛЛ

Манаенков О.В., доцент, Сидоров А.И., профессор,

Молчанов В.П., доцент

кафедра Биотехнологии и химии

Тверской государственной технической университет

e-mail: ovman@yandex.ru

В работе представлен способ получения капсул с оболочками на основе хитозана и кальцеевой или бариевой соли альгиновой кислоты, содержащих фосфолипидные мицеллы. Капсулы могут использоваться при создании систем доставки лекарств орального применения, средств вакцинации и т.д.
A method of obtaining capsules with coats based on chitosan and alginic acid calcium or barium salts containing phosphatidylcholine micelles is described. These capsules can be used to create oral drug delivery systems, means of vaccination, etc.

Ключевые слова: альгинаты, хитозан, полисахаридная матрица, гидрогель, фосфолипидные мицеллы, системы доставки лекарств.

Key words: alginates, chitosan, polysaccharide matrix, hydrogel, phospholipid micelles, drug delivery systems.

Полисахариды природного происхождения (альгинаты, хитозан, пектин и т.п.) всё чаще находят применение для создания так называемых систем доставки лекарств направленного действия. Это различные микросферы и микрокапсулы на основе полисахаридных гидрогелей, которые изначально считались хорошими потенциальными носителями различных лекарств, обеспечивающие постоянный и длительный терапевтический эффект. Полисахаридные гидрогели подвержены биodeградации, малотоксичны до и после деградации, не являются антигенами.

Альгинаты – соли альгиновой кислоты – были впервые выделены более 100 лет назад из бурых водорослей Стэнфордом [1]. Альгиновые кислоты являются полиуронидами, т.е. полисахаридами, молекулы которых построены из остатков уроновых кислот. В составе альгиновых кислот были найдены *D*-маннуриновая и *L*-гулуриновая кислоты (рис. 1).

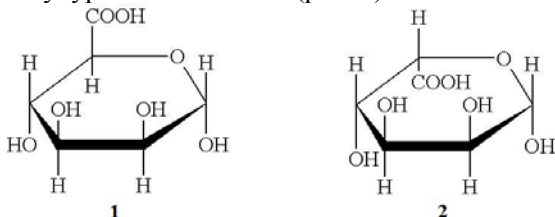


Рис. 1. Химическая структура

D-маннуриновой (1) и *L*-гулуриновой кислот (2).

С помощью частичного гидролиза и выделения соответствующего дисахарида было установлено, что остатки обеих уроновых кислот входят в состав одной и той же молекулы полимера. Молекулы альгиновых кислот линейны и построены из остатков β -*D*-маннуриновой (М-блок) и α -*L*-гулуриновой кислот (G-блок), находящихся в пиранозной форме и связанных 1→4-связями [2]. Координация G-блоков с бивалентными катионами металлов (например, с кальцием) приводит к

кооперативному связыванию друг с другом разных молекул полимера, следствием чего является образование иотропных гелей (рис. 2) [2, 3].

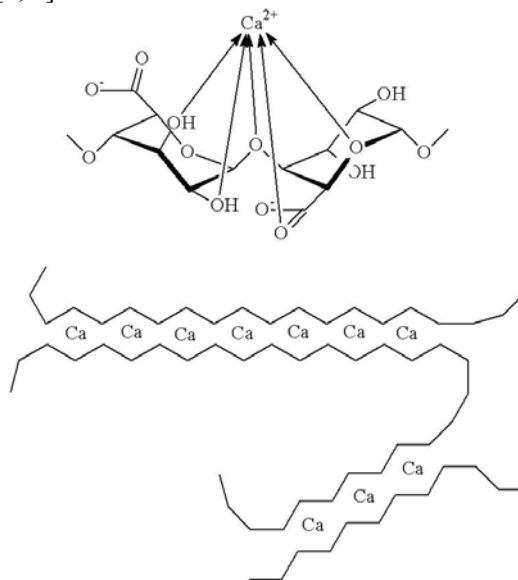


Рис. 2. Координация ионов кальция с остатками α -*L*-гулуриновой кислоты в молекуле альгината и кооперативное связывание полимерных цепей альгинатов с участием этих ионов при гелеобразовании.

Хитозан представляет собой аминополисахарид (рис. 3) – аморфно-кристаллический полимер, белый порошок без запаха и вкуса, нерастворимый в воде и обычных органических растворителях. Хитозан обладает высокой плотностью положительных зарядов, растворим в разбавленных органических и некоторых неорганических кислотах. Хитозан образует гель с многовалентными анионами, в частности, с альгинатами [4, 5].

Все эти полисахариды используются при конструировании систем доставки лекарств,

обладающих различными свойствами, из которых одним из важнейших является способность защитить иммобилизованное в полисахаридной матрице лекарственное вещество от воздействия деструктивных факторов. Особенно важным это становится при использовании лекарств пептидной природы, которые в среде желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) подвергаются активному ферментативному расщеплению.

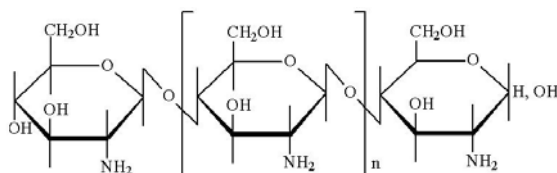


Рис. 3. Химическая структура хитозана.

К настоящему времени разработано и продолжает разрабатываться значительное количество липосомальных лекарственных препаратов различного применения, в частности, липосомальные формы пептидных препаратов и вакцин [6–11]. Иммобилизация фосфолипидных мицелл и липосом в полисахаридных матрицах может сыграть важную роль при конструировании лекарственных препаратов перорального применения, особенно если действующее вещество является белком или пептидом. Матрицы на основе альгинатов и хитозана, в силу своих физико-химических особенностей, наиболее предпочтительны. Полисахаридный гидрогель, в котором предлагается иммобилизовывать фосфолипидные мицеллы, не подвергается ферментативному расщеплению в верхних отделах ЖКТ и не растворяется в кислой среде желудка. В слабощелочной среде кишечника происходит медленное растворение гидрогеля. Скорость растворения зависит от

состава матрицы. Изменяя состав, можно контролировать скорость высвобождения фосфолипидных мицелл и, соответственно, заключенного в них лекарственного вещества на определенных участках кишечника, в частности там, где происходит активное всасывание [12–14].

Целью данного исследования являлась разработка методики получения капсул на основе солей альгиновой кислоты и хитозана различной вязкости, предназначенных для иммобилизации фосфолипидных мицелл и обладающих способностью высвобождать последние на определенных участках ЖКТ.

Результаты и обсуждение

Альгинаты и хитозан, используемые в работе, относятся к некрахмальным полисахаридам, которые в большинстве своем являются пребиотиками. Они неизменными перемещаются в толстый кишечник, где подвергаются частичному или полному гидролизу ферментами кишечной микрофлоры [15]. Таким образом, данные некрахмальные полисахариды не подвергаются ферментативному воздействию в верхних отделах желудочно-кишечного тракта (в желудке и тонком кишечнике). Следовательно, при моделировании сред этих отделов ЖКТ, ферментной составляющей можно пренебречь. Вместе с тем, в процессе последовательного прохождения желудка, двенадцатиперстной кишки и тонкого кишечника полисахариды растворяются. Хитозан набухает в кислой среде желудка, альгинаты сравнительно быстро растворяются в щелочной среде тонкого кишечника. Таким образом, в толстый кишечник данные полисахариды поступают уже в виде гидроколлоидов. Из этого следует, что важнейшим фактором, влияющим на растворение полисахаридных матриц, является pH среды. В табл. 1 указаны составы сред, использовавшихся в экспериментах.

Таблица 1. Состав и pH сред, имитирующих условия различных участков ЖКТ человека.

Участок ЖКТ	Значение pH	Модельный раствор
«Желудок»	1.0	0.1 н. раствор соляной кислоты
«Двенадцатиперстная кишка»	6.0	Фосфатный буфер
«Тонкий кишечник»	7.4	Фосфатный буфер

Для определения оптимального состава альгинатного гидрогеля был изучен процесс растворения капсул на основе Са-альгината, Ва-альгината и Al-альгината в указанных средах. На рис. 4 показаны результаты этих экспериментов. Как видно из представленных снимков, все три типа матриц устойчивы в кислой среде. В среде фосфатного буфера с pH 6.0 капсулы на основе Са-альгината не претерпели значительных изменений, имел место лишь не-

значительный набор массы за счет набухания. В буфере с pH 7.4 Са-альгинатные капсулы растворились приблизительно за 20 мин. Ва-альгинатные капсулы оказались устойчивыми во всех использованных средах. Худшие результаты показали капсулы на основе Al-альгината. За 30 мин нахождения в среде фосфатного буфера с pH 6.0 капсулы потеряли форму, началось их частичное растворение. В фосфатном буфере с pH 7.4 капсулы полностью растворились за 3–5 мин.

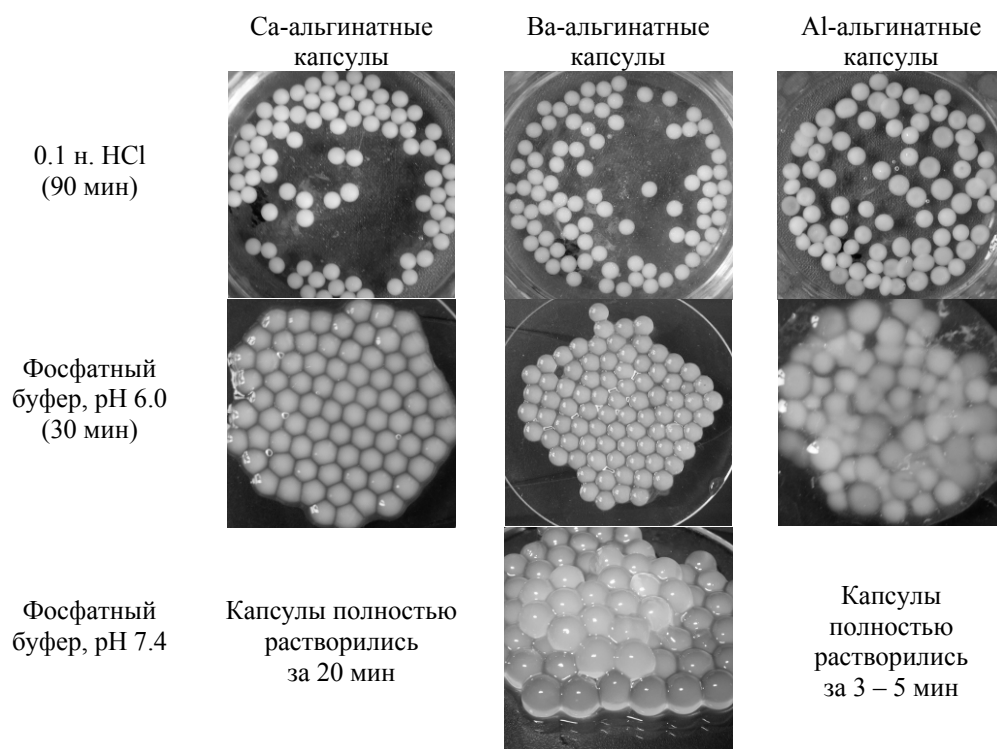


Рис. 4. Фотографии капсул на основе альгинатов на разных стадиях эксперимента.

Таким образом, было показано, что при использовании катионов алюминия в качестве сшивающего агента устойчивость гидрогеля к растворению резко ухудшается. Al-альгинатные капсулы при формировании принимают не сферическую, а двояковыпуклую форму. В связи с этим Al-альгинатная матрица не может рассматриваться в качестве основы для носителя фосфолипидных мицелл, поэтому в дальнейших исследованиях она не использовалась.

Са-альгинатная матрица устойчива в кислой среде и в фосфатном буфере при pH 6.0. В этих средах выход инкапсулированных фосфолипидных мицелл может быть обусловлен только диффузионными процессами, тогда как при pH более 7.0 скорость выхода будет лимитироваться скоростью растворения (эро-

зии) капсул. Ва-альгинатная матрица в силу своих физико-химических особенностей устойчива во всех трех средах. Данный факт объясняется тем, что катионы бария связываются с остатками маннуриновой кислоты (М-блоками), входящими в состав альгинатов, практически столь же эффективно, как и с остатками гулуриновой кислоты (G-блоками) [16]. В результате связь между соседними макромолекулами альгината становится прочнее, как и вся структура гидрогеля в целом.

Матрицы на основе кальциевой и бариевой соли альгиновой кислоты применялись в дальнейшем в качестве основы для приготовления хитозан-альгинатных капсул. Хитозан различной вязкости вводился в их состав для увеличения стойкости в щелочных средах.

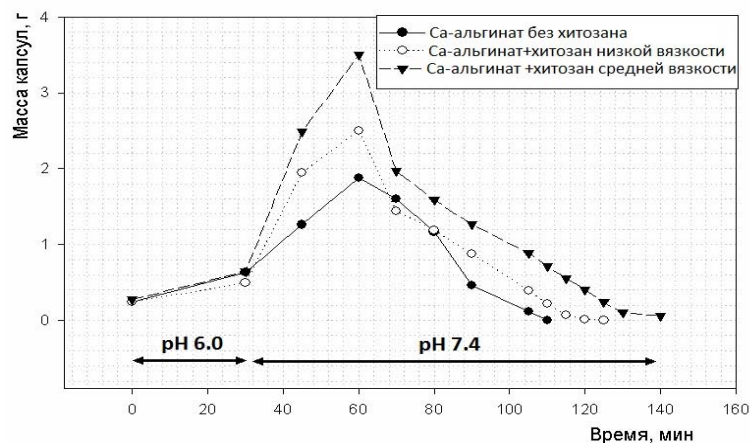


Рис. 5. Профили изменения массы капсул на основе Са-альгината и хитозана различной вязкости в фосфатном буфере с pH 6.0 (до 30-й минуты) и 7.4 (до полного растворения).

На рис. 5 представлены профили изменения массы капсул на основе Са-альгината и хитозана различной вязкости в фосфатных буферах с pH 6.0 и 7.4. В соляной кислоте изменение массы капсул не происходило или происходило на незначительную величину. Набухание капсул (увеличение массы за счет набора жидкости) начинает происходить в среде фосфатного буфера с pH 6.0. Увеличение массы довольно незначительно, но резко возрастает при помещении капсул в среду фосфатного буфера с pH 7.4. В дальнейшем происходит постепенное снижение массы капсул за счет растворения полисахаридов и потери набранной жидкости. Как видно из графиков, быстрее всего (приблизительно за 110 мин) растворяются капсулы на основе чистого альгината кальция. Матрица с добавлением хи-

тозана низкой вязкости растворяется приблизительно за 125 мин; хитозана средней вязкости – приблизительно за 140 мин.

Иммобилизацию фосфолипидных мицелл в полислойные капсулы на основе кальций(барий)-альгината и хитозана различной вязкости осуществляли по методике, приведенной в «Экспериментальной части». Для изучения процесса высвобождения фосфолипидных мицелл из полислойных капсул высушенные капсулы последовательно помещали в среды, указанные в табл. 1.

Эксперименты по исследованию выхода фосфолипидных мицелл из хитозан-альгинатных капсул показали, что на профиль выхода влияет не только вязкость хитозана, но и природа сшивающего катиона. Результаты исследований отображены на рис. 6 и 7.

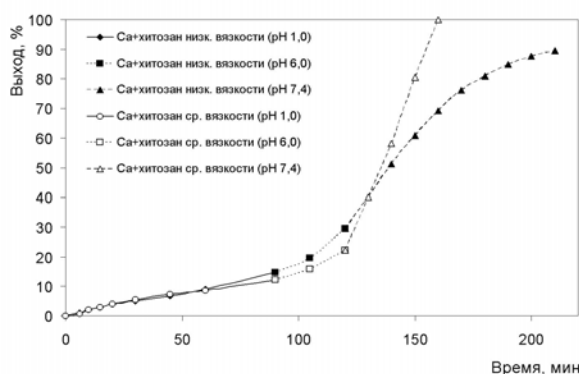


Рис. 6. Выход фосфолипидных мицелл из капсул на основе Са-альгината и хитозана низкой и средней вязкости при различных значениях pH.

Введение в состав альгинатных капсул хитозана улучшает их характеристики, так как хитозан является поликатионитом и с повышением pH резко теряет способность к растворению. Кроме того, на процесс эрозии капсул оказывает влияние слоистая структура капсул. В кислой среде изменений в капсулах не происходит по причине наличия на их внешней поверхности слоя альгината кальция, который устойчив при значениях $pH < 7.0$. Растворение этого слоя начинается в фосфатном буфере при pH 6.0. В ходе этого обнажается слой хитозан-альгината, и процесс растворения замедляется (см. рис. 5). Таким образом, становится возможным контролировать выход инкапсулированных фосфолипидных мицелл на разных участках ЖКТ. С этой целью при формировании альгинатного гидрогеля были использованы образцы хитозана разной вязкости (разной молекулярной массы) в комбинации с катионами кальция и бария в качестве сшивающих агентов.

Из полученных данных видно, что наиболее предпочтительна комбинация Са-альгината и хитозана низкой вязкости. Такие

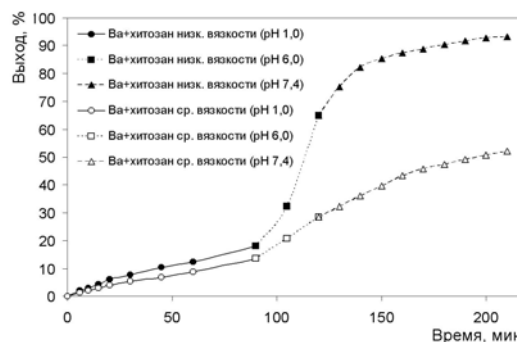


Рис. 7. Выход фосфолипидных мицелл из капсул на основе Ва-альгината и хитозана низкой и средней вязкости при различных значениях pH.

капсулы растворяются в среднем за 210 – 215 мин (при последовательной смене сред). Высвобождение фосфолипидных мицелл из таких капсул резко усиливается в фосфатном буфере и в дальнейшем протекает достаточно равномерно. По всей видимости, лимитирующим фактором в этом процессе является диффузия мицелл, а не эрозия матрицы. Противоположная картина наблюдается при использовании хитозана средней вязкости. В данном случае очевидна зависимость количества высвобожденных фосфолипидных мицелл от скорости растворения капсул.

При использовании комбинации Ва-альгината и хитозана низкой вязкости профиль выхода мицелл сходен с таковым для Са-альгината. В случае введения в состав матрицы хитозана средней вязкости выход мицелл из капсул обусловлен только диффузионным процессом, так как растворения капсул не наблюдалось. За 200 мин выход составил приблизительно 50%.

С помощью фотонно-корреляционной спектроскопии было показано, что структурных

изменений с фосфолипидными мицеллами, после их инкапсулирования и выхода из капсул, не происходит.

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

- для создания матриц-носителей препаратов на основе фосфолипидных мицелл лучше использовать в качестве основы кальциевую или бариевую соль альгиновой кислоты. Некоторыми исследователями [17] отмечается, что Ва-альгинат предпочтительнее, так как ионы кальция могут оказывать дестабилизирующее действие на фосфолипидную мембрану;

- введение в состав матриц хитозана различной вязкости, в соответствии с методикой получения капсул со слоистой структурой, позволяет замедлить растворение капсул в кислых или щелочных средах и оказывает влияние на профиль выхода инкапсулированных фосфолипидных мицелл;

- комбинирование разных альгинатных гидрогелей и хитозана разной вязкости позволяет получать матрицу с определенными свойствами, что в перспективе может обеспечить пролонгированное высвобождение и адресную доставку лекарственного препарата, загруженного в фосфолипидные мицеллы.

Экспериментальная часть

В работе использовались натриевая соль альгиновой кислоты (Fluka, BioChemika, влажность – менее 15%, pH (10 мг/мл H₂O) 6.0 – 8.0), хитозан низкой вязкости (Fluka, BioChemika, влажность – менее 10%, вязкость 1% раствора в 1% уксусной кислоте при 20°C ≤ 200 мПа·с); хитозан средней вязкости (Fluka, BioChemika, влажность – менее 10%, вязкость 1% раствора в 1% уксусной кислоте при 20°C 200 – 400 мПа·с). Для образования альгинатного гидрогеля применялись 3% растворы хлоридов кальция, бария и алюминия (ч.д.а). В качестве модельного вещества для инкапсулирования использовался препарат «Нанофосфолип» (Институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича РАМН), представляющий собой стабильный при хранении лиофильно высушенный порошок фосфолипидных наночастиц (мицелл), диаметром 20-30 нм.

Получение капсул альгинатного геля проводили посредством внесения по каплям с помощью шприца с иглой 2% раствора альгината натрия в 3% растворы сшивающих агентов: хлорида кальция, хлорида бария или хлорида алюминия. Капсулы выдерживали в растворе сшивающего агента в течение 30 мин, затем отделяли на сетке, промывали дистиллированной водой и использовали в экспериментах. С целью увеличения времени растворения капсул в условиях щелочной среды в состав оптимальных матриц вводили хитозан различной вязкости (см. следующую методику).

Получение полислойных капсул на основе хитозана и кальций(барий)-альгинатов с фосфолипидными мицеллами. В 10 мл 2% раствора альгината натрия диспергируют 1.0 г фосфолипидных мицелл. Полученную дисперсию по каплям (с помощью шприца) добавляют в 1% раствор хитозана в 1% уксусной кислоте. При этом следует избегать контакта капель друг с другом в растворе альгината во избежание слипания капсул. Время нахождения формирующихся капсул в растворе хитозана составляет 30 мин. За это время происходит взаимодействие ионного характера между полисахаридами, в результате чего образуются сферические структуры с ядром из вязкого раствора альгината натрия и наружного слоя хитозан-альгинатного гидрогеля. По истечении 30 мин в раствор хитозана, содержащий капсулы, вносят навеску порошка хлорида кальция или бария в количестве, необходимом для получения 3% раствора при полном растворении реагента. После растворения CaCl₂ или BaCl₂, капсулы выдерживают в полученном растворе еще в течение 25 мин. При этом, в результате диффузии катионов кальция или бария и ионотропного кооперативного взаимодействия молекул альгинатов, происходит образование кальций (барий)-альгинатного гидрогеля в ядре капсулы с одновременным насыщением объема гидрогеля избыточным количеством катионов Ca²⁺ или Ba²⁺.

Далее капсулы извлекаются из раствора и переносятся в 0.5% раствор альгината натрия, в котором выдерживаются в течение 5 мин. В течение этого времени избыточные катионы кальция или бария выходят из капсул и реагируют с макромолекулами альгината, образуя на поверхности капсул слой кальций (барий)-альгинатного гидрогеля. Для закрепления этого слоя, капсулы повторно вносят в 3% раствор хлорида кальция или бария, в котором выдерживают в течение 10 мин. Далее капсулы извлекают из раствора, трижды промывают дистиллированной водой и сушат в сушильном шкафу при температуре 30–40°C до сохранения постоянной массы. Высушенные капсулы хранят в герметичных стеклянных или пластиковых боксах.

Изучение процесса высвобождения фосфолипидных мицелл из капсул. Высушенные капсулы последовательно помещали в среды, указанные в табл. 1. Среда предварительно нагревали в стеклянной ячейке с рубашкой до температуры 37°C. Время нахождения капсул в 0.1 н. соляной кислоте – 90 мин, в фосфатном буфере с pH 6.0 – 30 мин и фосфатном буфере с pH 7.4 – до достижения концентрационного равновесия или до полного растворения капсул. Перемешивание сред осуществляли на магнитной мешалке при минимальном

числе оборотов (не более 100 об/мин).

Выход фосфолипидных мицелл из капсул оценивали по их концентрации в жидкой фазе. Концентрация мицелл определялась на фотоколориметре КФК-2 при длине волны 315 нм по предварительно построенной градуировочной зависимости.

Для **определения сохранности структуры фосфолипидных мицелл** при инкапсулировании и после их выхода из капсул в различных средах проводили анализ образцов методом динамического лазерного светорассеяния (фотонно-

корреляционной спектроскопии) с использованием оборудования ZetaSizer Nano (ZEN 3600). Относительная ошибка измерений составляла менее 2%. Анализ корреляционной функции флуктуаций интенсивности рассеянного света осуществлялся автоматически с помощью встроенного программного обеспечения.

Работа была выполнена в рамках реализации ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 годы.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Сливкин, А. И. Полиурониды. Структура, свойства, применение (обзор) / А. И. Сливкин // Вестник ВГУ. Серия химия, биология. – 2000. – С. 30–46.
2. Усов, А. И. Альгиновые кислоты и альгинаты: методы анализа, определения состава и установления строения / А. И. Усов // Успехи химии. – 1999. – Т. 68, № 11. – С. 1051–1061.
3. Biological interactions between polysaccharides and divalent cations: the egg – box model / G. T. Grant [et al.] // FEBS Lett. – 2003. – № 32 – P. 195–198.
4. Гальбрайх, Л. С. Хитин и хитозан: строение, свойства, применение / Л. С. Гальбрайх // Соросовский образовательный журнал. – 2001. – Т. 7, № 1. – С. 51–56.
5. Хитин и хитозан: получение, свойства и применение / Под ред. К. Г. Скрябина, Г. А. Вихорева, В. П. Варламова. – М.: Наука, 2002. – 315 с.
6. Immunogenicity of orally-delivered lipid-formulated BCG vaccines and protection against *Mycobacterium tuberculosis* infection / J. Vipond [et al.] // Microbes Infect. – 2008. – № 10. – P. 1577–1581.
7. Nanotechnology in vaccine delivery / L. J. Peek [et al.] // Adv. Drug Deliv. Rev. – 2008. – Vol. 60, № 8. – P. 915–928.
8. Oral vaccination with liposome-encapsulated recombinant fusion peptide of urease B epitope and cholera toxin B subunit affords prophylactic and therapeutic effects against *H. pylori* infection in BALB/c mice / W. Zhao [et al.] // Vaccine. – 2007. – Vol. 25, № 44. – P. 7664–7673.
9. Oral vaccination with modified vaccinia virus Ankara attached covalently to TMPEG-modified cationic liposomes overcomes pre-existing poxvirus immunity from recombinant vaccinia immunization / T. Naito [et al.] // J. Gen. Virol. – 2007. – Vol. 88, № 1. – P. 61–70.
10. Preparation of double liposomes and their efficiency as an oral vaccine carrier / S. Ogue [et al.] // Biol. Pharm. Bull. – 2006. – Vol. 29, № 6. – P. 1223–1228.
11. Particulate systems as adjuvants and carriers for peptide and protein antigens / M. T. Liang [et al.] // Curr. Drug Deliv. – 2006. – Vol. 3, № 4. – P. 379–388.
12. Lipoinsulin encapsulated alginate-chitosan capsules: intestinal delivery in diabetic rats / M. Ramadas [et al.] // J. Microencapsul. – 2000. – Vol. 17, № 4. – P. 405–411.
13. Oral colon-specific drug delivery for bee venom peptide: development of a coated calcium alginate gel beads-entrapped liposome / L. Xing [et al.] // J. Control Release. – 2003. – Vol. 93, № 3. – P. 293–300.
14. Preparation and characterization of liposomes-in-alginate (LIA) for protein delivery system / C. Dai [et al.] // Colloids Surf. B. Biointerfaces. – 2006. – Vol. 47, № 2. – P. 205–210.
15. Фармакология некрахмальных полисахаридов / Ю.С. Хотимченко [и др.] // Вестник ДВО РАН. – 2005. – № 1. – С. 72–82.
16. Hydrogel-based encapsulation of biological, functional tissue: fundamentals, technologies and applications / H. Zimmermann [et al.] // Appl. Phys. – 2007. – Vol. A 89. – P. 909–922.
17. Lipid-alginate interactions render changes in phospholipid bilayer permeability / S. Cohen [et al.] // Biochim. Biophys. Acta. – 1991. – Vol. 1063, № 1. – P. 95–102.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ФЕРМЕНТАТИВНЫХ ГИДРОЛИЗАТОВ ИЗОЛИРОВАННОГО СОЕОВОГО БЕЛКА И СОЕОВОЙ МУКИ МЕТОДОМ SE-HPLC

Е.В. Милорадова, доцент, П.А. Иванушкин, аспирант, А.А. Ананьев, студент,

С.Е. Траубенберг, профессор, *А.В. Софьин, старший научный сотрудник

Московский государственный университет пищевых производств

кафедра Аналитической химии

*Институт биохимии им. А.Н.Баха РАН

e-mail: emiloradova@gmail.com

В работе методом SE-HPLC (эксклюзионной ВЭЖХ) показано различное действие протеолитических ферментных препаратов различного происхождения и их мультисубъединичных композиций на фракционный состав гидролизатов соевой муки и соевого изолированного белка.

The paper presents the results of an investigation by SE-HPLC (size-exclusion HPLC) of the fractional composition of hydrolyzates of soy flour and isolated soy protein obtained under the action of proteolytic enzymes of different origin and of their multienzyme blends.

Ключевые слова: соевая мука, изолированный соевый белок, ферментативный гидролиз, SE-HPLC, фракционный состав, протеолитические ферментные препараты.

Key words: soy flour, isolated soy protein, enzymatic hydrolysis, SE-HPLC, fractional composition, proteolytic enzymes.

Продукты, обогащенные соевым белком, такие как мука, концентраты и изоляты сои, используются в пище из-за их функциональности, питательной ценности и низкой стоимости. Соевые белки могут быть модифицированы путем физических, химических и ферментативных воздействий. Одним из способов изменения функциональных свойств соевых белков является ограниченный ферментативный гидролиз.

Белки в сое представлены, главным образом, запасными белками, которые обладают характерными особенностями запасных белков высших растений, описанными Осборном еще в 1898 г. [1]. В настоящее время основные запасные белки сои (*Glycine max*) классифицируются в соответствии с их седиментационными свойствами [2–4]. Около 70% белков сои в основном представлены запасными белками глицинином и β -конглицинином, имеющими коэффициенты седиментации 11S и 7S, соответственно.

Глицинин (11S-глобулин) является белком с компактной четвертичной структурой, стабилизированной за счет дисульфидных, электростатических и гидрофобных взаимодействий. Имеет молекулярную массу 360 кДа, представляет собой олигомер из 6 субъединиц, каждая из которых состоит из кислой (А-) и основной (В-) компонент. Различные комбинации А- и В-полипептидных цепей лежат в основе полиморфизма глицининовых белков.

В зависимости от рН и ионной силы глицинин диссоциирует с образованием различных субъединиц: 7S, 3S и 2S. При определенных условиях около изоэлектрической точки и при низкой ионной силе глицининовые молекулы агрегируют в димеры 16S и в более крупные высокомолекулярные агрегаты. Влияние различных внешних воздействий на кон-

формационное состояние глицинина изучено очень тщательно, так как этот вопрос связан со способностью соевых белков образовывать гели, обладающие различными свойствами, от чего зависит их применение в пищевой технологии.

β -Конглицинин – основной белок 7S-фракции с молекулярной массой 150 – 180 кДа [2]. Он состоит из трех субъединиц (α 76 кДа, α' 72 кДа, β 53 кДа), которые взаимодействуют, образуя 7 изомеров. β -Конглицинин – это гликопротеид, он содержит углеводы, связанные с N-концевым остатком аспарагиновой кислоты. Углеводная часть β -конглицинина состоит из 38 маннозных и 12 глюкозаминных остатков на одну молекулу белка [3].

Оставшаяся часть белков сои представлена 15S-белками, имеющими молекулярную массу 600 кДа, их в соевых семенах обнаружено около 11%. Альбуминов в бобовых еще меньше, их относительная молекулярная масса находится в пределах 10 – 100 кДа. Альбумины представлены в форме изолектинов, имеющих четвертичную структуру с 2 – 4 субъединицами [4].

Анализ литературных источников показал, что ферментативному гидролизу соевых белков уделялось недостаточное внимание. Описан гидролиз белков сои с помощью различных протеолитических ферментов животного и растительного происхождения (пепсин, трипсин, химотрипсин, папаин), а также бактериальных и грибных протеаз [5–7] при использовании различных субстратов, включая обезжиренную и тостированную соевую муку, изоляты и концентраты сои. Поэтому сравнить описанные в литературе данные достаточно трудно.

Устойчивость к протеолиту пептидных связей основных соевых белков зависит, в основном, от степени денатурации белков:

нативные (высокая устойчивость, интактная структура) > тостированные (средняя устойчивость, разрушенные нековалентные связи) > экструдированные (низкая устойчивость, разрушенные нековалентные и дисульфидные связи). В тостированной муке β -конглицинин эффективно деградирует под действием различных эндопротеаз. Подвергнутый термообработке, он также эффективно разрушается протеазами микроорганизмов [5]. Полипептид В глицинина более устойчив к протеолизу, чем полипептид А, возможно из-за более «упакованной» структуры белковой молекулы.

Для изолятов соевых белков протеолиз также значительно коррелирует со степенью денатурации β -конглицинина и глицинина [6]. Как показали исследования с ферментными препаратами Алькалаза и Флавозим, деградация белков протекает наиболее быстро в течение первых 5 ч инкубирования, и высокую скорость гидролиза можно наблюдать при комбинировании двух ферментов. Бактериальные протеазы в целом более эффективно, чем грибные протеазы, гидролизуют изоляты [7].

Деградация очищенного глицинина и β -конглицинина протеазами субтилизинового типа имеет много общего с деградацией этих белков в муке под действием микроорганизмов рубца [6]. После нагрева в слабощелочной среде гексамерная полипептидная структура консервируется и В-полипептиды остаются, в основном, интактными [8]. В β -конглициине α - и α' -цепи легко деградируют под действием трипсина [9].

Жидкостная хроматография высокого давления (HPLC) в настоящее время рассматривается как один из основных методов качественного и количественного анализа большинства классов химических соединений, включая такие биополимеры как белки, полипептиды, углеводы и нуклеиновые кислоты. Один из видов такой хроматографии – эксклюзионная жидкостная хроматография (ситовая хроматография, size-exclusion, SE-HPLC), которая основана на различной способности молекул разного размера проникать в поры неионогенного геля, служащего неподвижной фазой – это предпочтительный метод определения молекулярных масс и молекулярно-массовых распределений природных полимеров [9].

Ионообменную жидкостную хроматографию высокого давления ранее использовали для исследования пептидов, полученных в результате гидролиза соевых белков [10]. Однако применение метода SE-HPLC известно лишь для дифференцирования сортов сои путем оценки распределения ее белков по молекулярной массе [11].

Целью настоящей работы была сравнительная оценка фракционного состава полученных под действием различных ферментных препаратов и их композиций гидролизатов изолированного соевого белка «Майсол» и обезжиренной соевой муки методом SE-HPLC.

Результаты и обсуждение

Для проведения исследований использовались обезжиренная соевая мука, полученная из отборных экологически чистых и генетически не модифицированных очищенных соевых бобов, выращенных в Казахстане, и изолированный соевый белок (ИСБ) «Майсол», любезно предоставленный компанией «Могунция-Интеррус» (Германия – Россия).

Для гидролиза белков применяли различные ферментные препараты: Бирзим П7 «ERB-SLOH» (Германия), Флавозим и Нейтраза («Novozymes», Дания). Основная гидролитическая активность ферментных препаратов Нейтраза (получен из *Bacillus amyloliquefaciens*) и Бирзим П7 (получен из *Bacillus subtilis*) обусловлена действием протеиназ, а ферментного препарата Флавозим (получен из микроскопического гриба *Aspergillus oryzae*) – действием протеиназы и аминопептидаз.

Методом SE-HPLC нами исследован фракционный состав ИСБ, а также продуктов его гидролиза, полученных обработкой исследуемыми ферментными препаратами в течение 6 ч (рис. 1). Фракционирование образцов осуществляли в 3 повторностях.

Для полученных хроматограмм рассчитывали площади под кривыми распределения фракций, а затем процентное содержание каждой фракции. Расчеты осуществляли с использованием программного обеспечения хроматографа. Среднее отклонение не превышало 5%. В табл. 1 представлены усредненные результаты расчета фракционного состава ИСБ и гидролизатов ИСБ, полученных с помощью различных протеолитических препаратов.

Фракционный состав ИСБ представлен главным образом высокомолекулярными белками с молекулярной массой более 130 кДа (51.9%) и белками с молекулярной массой 25-130 кДа (32.1%), остальная часть белков имеет молекулярную массу 10-25 кДа (рис. 1А).

Анализ полученных хроматограмм гидролизатов ИСБ (рис. 1Б–Г) показывает, что Нейтраза достаточно эффективно расщепляет высокомолекулярные белки ИСБ – так, в ходе гидролиза ИСБ в течение 6 ч под действием Нейтразы высокомолекулярные белки гидролизуются практически полностью. В результате преимущественно образуются белки и пептиды с молекулярной массой около 25-45 кДа (58.2%), а также олигопептиды с молекулярной массой 15-25 кДа (24.8%).

Таблица 1. Фракционный состав ИСБ и гидролизатов ИСБ, полученных обработкой различными протеолитическими препаратами в течение 6 ч.

Время удерживания, мин	Молекулярная масса, кДа	ИСБ	Содержание фракции, %		
			Гидролизаты ИСБ		
			Нейтраза	Бирзим	Флавозим
5.2	Более 130	51.9	0.3	0.4	0.9
7.2-8.5	45-130	15.6	7.5	20.4	20.1
8.5-10.2	25-45	16.5	58.2	30.9	38.1
10.2-13.3	15-25	10.0	24.8	38.5	26.8
14.1	5-15	3.3	5.8	4.7	3.7
15.7	1.5-5	2.4	3.3	4.9	10.2

При гидролизе ИСБ под действием Бирзима в течение 6 ч образуются более крупные, чем под действием Нейтразы, белки с молекулярной массой 45-130 кДа (20.4%), а также белки и пептиды с молекулярной массой 25-45 кДа (30.9%) и 15-25 кДа (38.5%).

Под действием Флавозима в течение 6 ч высокомолекулярные фракции ИСБ частично гидролизуются и образуются практически такое же, как и в случае Бирзима, количество высокомолекулярных белков с молекулярной массой 45-130 кДа (20.1%), соотношение белков с молекулярными массами 25-45 и 15-25 кДа наблюдается несколько другое (38.1 и 26.8%), кроме того, присутствует достаточно большая доля свободных аминокислот (10.2%). Полученное распределение продуктов гидролиза обусловлено наличием как эндо-протеиназы, так и аминопептидазы в составе ферментного препарата.

Таким образом, методом SE-HPLC показан различный результат действия исследуемых ферментов Нейтраза, Бирзим и Флавозим на ИСБ. Установлено, что более глубокий гидролиз высокомолекулярных белков осуществляется с участием ферментного препарата Нейтраза. В отличие от Нейтразы, ферментные препараты Бирзим и Флавозим осуществляют частичный гидролиз высокомолекулярной фракции изолированного соевого белка. Полученные результаты фракционирования продуктов гидролиза ИСБ показали возможность и целесообразность совместного применения ферментных препаратов для получения гидролизатов соевых белков с заданным составом и функциональными свойствами.

Методом SE-HPLC нами также исследован экстракт соевой муки и ее гидролизаты, полученные под действием исследуемых ферментных препаратов и их мультиэнзимных композиций после гидролиза в течение 8 и 17 ч (рис. 2 и 3). Результаты фракционирования представлены в табл. 2.

По сравнению с ИСБ, в водном экстракте исследуемой соевой муки (рис. 2А) содержание

высокомолекулярных белков с молекулярной массой более 130 кДа значительно меньше (14.1% против 51.9% в ИСБ), соотношение белков с молекулярными массами 45-130 и 25-45 кДа также отличается от такового в ИСБ (соответственно 41.2 и 23.5% против 15.6 и 16.5% в ИСБ).

Обезжиренная соевая мука представляет собой сложный субстрат, содержащий не только белки, но и высоко- и низкомолекулярные вещества, так называемые экстрактивные вещества (растворимые углеводы, органические кислоты, низкомолекулярные соединения), при этом основные фракции белков остаются в нерастворимом состоянии. Высокомолекулярные комплексы представлены главным образом белками, находящимися в связанном состоянии со сложными полисахаридами – целлюлозой и гемицеллюлозой, содержащимися в сое в виде ксилоглоулана, а также пектинами в виде арабогалактанов.

При исследовании экстракта соевой муки под действием ферментных препаратов наблюдаются два одновременно происходящих процесса – экстракция белков и их гидролиз. То есть, с одной стороны, белок из связанного состояния переходит в свободное, образуя агрегаты с большой молекулярной массой, а с другой стороны, ферменты гидролизуют высокомолекулярные белки до низкомолекулярных.

Полученные нами результаты свидетельствуют о различных скоростях этих процессов.

В течение первых 8 ч действия Нейтразы на экстракт соевой муки образуются белки с молекулярной массой 45-130 кДа (27.7%), с молекулярной массой 25-45 кДа (18.4%) и больше всего белков с молекулярной массой 15-25 кДа (40.8%). В течение следующих 9 ч доля белков и пептидов с молекулярной массой 25-45 кДа увеличивается до 51.1%, а содержание белков с молекулярной массой 15-25 кДа несколько снижается (36.2%). Полученные данные подтверждают характер действия

Нейтразы как эндопептидазы, расщепляющей внутренние связи в молекулах белка (рис. 2Б).

При действии ферментного препарата Бирзима (рис. 2В) на экстракт соевой муки в течение первых 8 ч гидролиза содержание фракции с молекулярной массой более 130 кДа составило 16.4%, 45-130 кДа – 12.9%, 25-45 кДа – 27.4% и 15-25 кДа – 37.1%. В течение последующих 9 ч гидролиза под действием Бирзима накапливаются белки с молекулярной массой 25-45 кДа (37.5%) и 15-25 кДа (39.9%). Таким образом, Бирзим имеет существенные отличия от Нейтразы в характере протеолитического действия на белки сои, данный фермент медленнее расщепляет высокомолекулярные белки.

При действии Флавозима (рис. 2Г) на экстракт соевой муки в течение первых 8 ч гидролиза наблюдалось иное соотношение фракций: с молекулярной массой более 130 кДа 23.6%, 45-130 кДа 14.8%, 25-45 кДа 27.7% и 10-25 кДа 25.5%. В течение последующих 9 ч характер распределения белков и пептидов сохраняется при увеличении доли белков с молекулярной массой 15-25 кДа (до 34.2%). Таким образом, Флавозим, обладая эндо- и экзопептидазными активностями, осуществляет достаточно глубокий гидролиз белков соевой муки. Сохранение характера кривой распределения белков и пептидов в течение 17 ч свидетельствует о балансе эндо- и экзопептидазных активностей Флавозима.

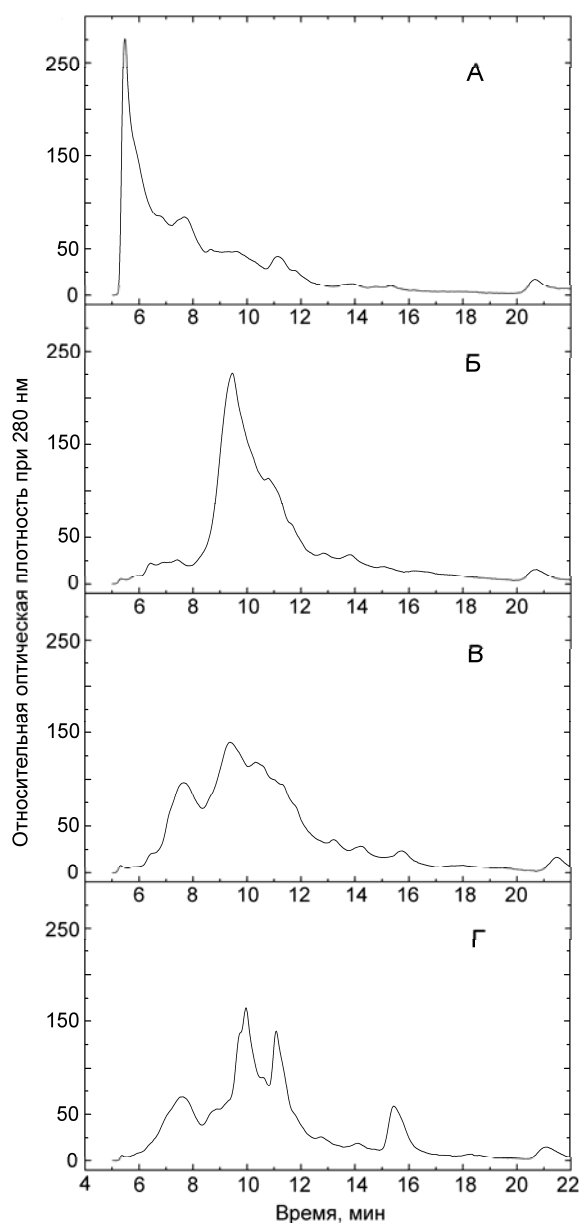


Рис. 1. SE-HPLC-хроматограммы ИСБ до (А) и после обработки в течение 6 ч ферментными препаратами Нейтраза (Б), Бирзим (В) и Флавозим (Г).

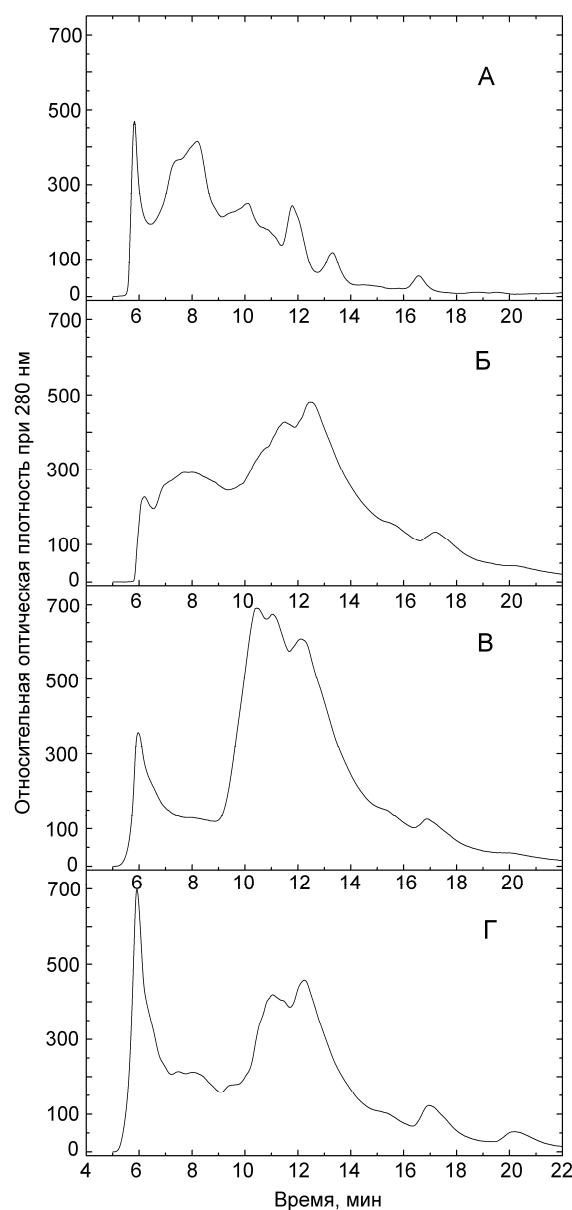


Рис. 2. SE-HPLC-хроматограммы экстракта обезжиренной соевой муки (А) и ее гидролизатов, полученных обработкой в течение 8 ч ферментными препаратами Нейтраза (Б), Бирзим (В) и Флавозим (Г).

Из представленных на рис. 3А данных видно, что благодаря Нейтразе в составе МЭК-1 Нейтраза + Флавозим гидролизат, полученный за 8 ч гидролиза, содержит небольшую долю высокомолекулярных белков соевой муки с молекулярной массой более 130 кДа (12.2%), в его составе преобладают белки и пептиды с молекулярной массой 25-45 кДа (30.4%) и 15-25 кДа (45.8%). В течение последующих 9 ч под действием МЭК-1 Нейтраза + Флавозим в

гидролизате продолжают накапливаться белки и пептиды с молекулярной массой 25-45 кДа (49.7%) и 15-25 кДа (36.8%), а также короткие олигопептиды с молекулярной массой 5-15 кДа. Таким образом, благодаря сочетанию в составе МЭК-1 Нейтраза + Флавозим указанных ферментов образуется гидролизат, в составе которого преобладают продукты глубокого гидролиза соевых белков – белки и олигопептиды.

Таблица 2. Фракционный состав белков экстракта соевой муки и ее гидролизатов, полученных обработкой различными протеолитическими препаратами в течение 8 и 17 ч.

Время удерживания, мин	Молекулярная масса, кДа	Экстракт соевой муки	Содержание фракции, %									
			Гидролизаты соевой муки									
			Нейтраза		Бирзим		Флавозим		МЭК-1 Нейтраза+ Флавозим		МЭК-2 Бирзим + Флавозим	
			8 ч	17 ч	8 ч	17 ч	8 ч	17 ч	8 ч	17 ч	8 ч	17 ч
5.8	Более 130	14.1	4.9	2.9	16.4	12.7	23.6	21.7	12.2	2.7	8.9	8.5
7.5	45-130	41.2	27.7	2.3	12.9	3.6	14.8	12.2	1.7	0.0	9.7	9.2
10.8	25-45	23.5	18.4	51.1	27.4	37.5	27.7	23.4	30.4	49.7	28.6	29.9
12.2	15-25	11.7	40.8	36.2	37.1	39.9	25.5	34.2	45.8	36.8	42.3	41.6
16.8	5-15	9.4	8.2	7.5	6.1	6.2	5.5	6.1	7.8	10.7	7.7	8.2
20.2	Менее 1.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	2.7	2.3	1.9	0.0	2.7	2.5

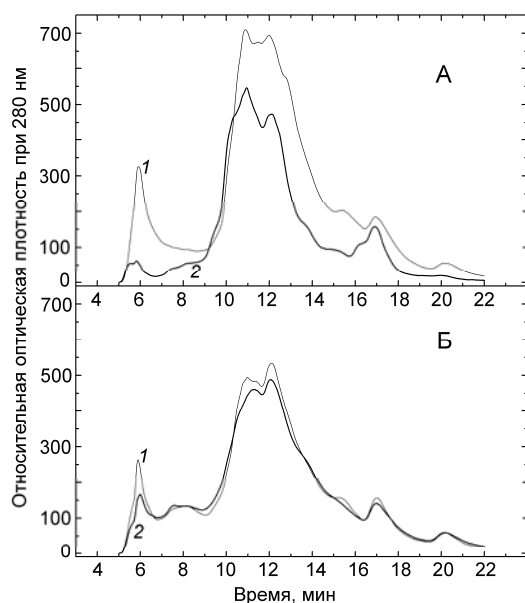


Рис. 3. SE-HPLC-хроматограммы гидролизатов обезжиренной соевой муки, полученных обработкой в течение 8 (1) и 17 (2) ч МЭК-1 Нейтраза + Флавозим (А) и МЭК-2 Бирзим + Флавозим (Б).

Благодаря Бирзиму, входящему в состав МЭК-2 Бирзим + Флавозим (рис. 3Б), за первые 8 ч гидролиза образуются белки с молекулярной массой 45–130 кДа (9.7%), в составе гидроли-

зата преобладают белки и пептиды с молекулярной массой 25-45 кДа (28.6%) и 15-25 кДа (42.3%). В течение последующих 9 ч под действием МЭК-2 Бирзим + Флавозим продолжается гидролиз и в гидролизате сохраняется достигнутое соотношение фракций.

Выводы

Методом SE-HPLC показан различный характер действия исследуемых ферментов Нейтраза, Бирзим и Флавозим и мультиэнзимных композиций на их основе Нейтраза + Флавозим и Бирзим + Флавозим на изолированный соевый белок и белки соевой муки. Более глубокий гидролиз высокомолекулярных белков осуществляется с участием ферментного препарата Нейтраза и МЭК-1 Нейтраза + Флавозим. В отличие от Нейтразы, ферментный препарат Бирзим и МЭК-2 Бирзим + Флавозим осуществляют частичный гидролиз высокомолекулярного изолированного соевого белка и белков соевой муки.

Таким образом, можно констатировать, что разработанные условия и режимы получения белковых гидролизатов ИСБ и соевой муки позволяют получить гидролизаты, существенно различающиеся фракционным составом, что, в свою очередь, обуславливает в дальнейшем их различные технологические функциональные

свойства (растворимость, вспениваемость, эмульгируемость и др.), что дает возможность использовать их в производстве различных продуктов питания.

Экспериментальная часть

Гидролиз ИСБ и обезжиренной соевой муки проводили при температуре 45°C и pH 6.0 – 6.5. Ферментные препараты вносили в количестве 0.6 ед. ПС (протеолитической активности) на 1 г муки, при составлении мультиэнзимных композиций дозировки ферментных препаратов составляли 0.35 ед ПС на 1 г муки. Ферментные препараты вносили одновременно.

Белково-полипептидный состав полученных гидролизатов анализировали методом SE-HPLC. В работе использовали жидкостной хроматограф «Стайер-SYSTEM» фирмы «Аквилон»

(Россия), оборудованный системой внесения образцов Rheodyne 7725i («Rheodyne», США) и сопряженный со спектрофотометрическим детектором UVV104 («Аквилон»). Применяли аналитическую колонку BioSep-SEC-S2000 («Phenomenex», США) размером 7.8×300 мм. Подвижная фаза в изократическом разделении – 0.05 М К-Na-фосфатный буфер, pH 7.0, содержащий 0.3 М NaCl, скорость потока 1 мл/мин. Разделение проводили при температуре 25°C. Поглощение света детектировали при 280 нм. Колонка была предварительно откалибрована с использованием набора белков-маркеров «LMW Calibration Kit» фирмы «Phenomenex» (США): бычьего сывороточного альбумина (БСА – 67 кДа), овальбумина (43 кДа), химотрипсина (25 кДа), рибонуклеазы (13.7 кДа), бацитрацина (1.45 кДа).

ЛИТЕРАТУРА:

1. Osborne, T. B. Proteids of soybean / T. B. Osborne, G. F. Campbell // J. Am. Chem. Soc. – 1898. – Vol. 20. – P. 419–428.
2. Thanh, V. H. Major proteins of soybean seeds. A straight forward fractionation and their characterization / V. H. Thanh, K. Shibasaki // J. Agric. Food Chem. – 1976. – Vol. 24. – P. 1117–1121.
3. Kinsella, J. E. Functional properties of soy proteins / J. E. Kinsella // J. Am. Oil Chem. Soc. – 1979. – Vol. 56. – P. 242–258.
4. Влагова, Р. Резервны белтъци на соята / Р. Влагова // Генетика и селекция. – 1988. – Т. 21, № 4. – С. 367–373.
5. Marzmann, G. J. R. *In vitro* accessibility of untreated, toasted and extruded soybean meals for proteases and carbohydrases / G. J. R. Marzmann, H. Gruppen, A. G. J. Voragen // J. Agric. Food Chem. – 1997. – Vol. 45. – P. 4088–4095.
6. Selective proteolysis of the glycinin and beta-conglycinin fractions in a soy protein isolate by pepsin and papain with controlled pH and temperature / K. Tsumura [et al.] // J. Food Sci. – 2004. – Vol. 69. – P. 363–367.
7. Bernardi-Don, L. S. Enzymatic modification of soy protein concentrates by fungal and bacterial proteases / L. S. Bernardi-Don, A. M. R. Pilosof, G. B. Batholomai // J. Am. Oil Chem. Soc. – 1991. – Vol. 68. – P. 102–105.
8. Action of trypsin on glycinin: Mixed-type proteolysis and its kinetics; molecular mass of glycinin T / A. D. Shutov [et al.] // Eur. J. Biochem. – 1991. – Vol. 199. – P. 539–544.
9. Limited proteolysis of beta-conglycinin and glycinin, the 7S and 11S storage globulins from soybean (*Glycine max* (L.) Merr.): structural and evolutionary implications / A. D. Shutov [et al.] // Eur. J. Biochem. – 1996. – Vol. 241. – P. 221–228.
10. Брун, Е. Жидкостная хроматография полимеров: настоящее и будущее / Е. Брун // Рос. хим. журн. (Журн. Рос. Хим. Об-ва Д.И. Менделеева). – 2003. – Т. XLVII, № 1. – С. 90–101.
11. Oomah, B. D. Characterization of soybean proteins by HPLC / B. D. Oomah, H. Voldeng, J. A. Fregeau-Reid // Plant Foods for Human Nutrition. – 1994. – Vol. 45. – P. 251–263.

МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЯ МЕТАЛЛОПОРФИРИНОВ.

1. МАСС-СПЕКТРЫ ОКТАЭТИЛПОРФИРИНАТОВ МЕДИ, НИКЕЛЯ И КОБАЛЬТА

А.А. Перов, ведущий научный сотрудник, Д.С. Лутохина, аспирант,

А.В. Бахтин, аспирант, Ю.М. Киселев, профессор

кафедра Аналитической химии им. И.П. Алимарины МИТХТ им. М.В. Ломоносова

e-mail: darya_lutohina@mail.ru

Масс-спектры октаэтилпорфиринов (ОЭП) меди, никеля, кобальта получены при ионизации электронами. Наибольшую интенсивность имеют молекулярные ионы с изотопными пиками и пиками, образующиеся при отрыве атомов водорода от порфиринового остова. Определены энергии появления некоторых ионов из ОЭП меди и его энергия ионизации. Для ОЭП меди получены масс-спектры электронной ионизации при температуре вплоть до 400°C, а также масс-спектры при энергиях ионизирующих электронов от 70 до 20 эВ. Энергия ионизации ОЭП меди составляет 6.8 ± 0.2 эВ. Сделан вывод, что ОЭП меди, никеля и кобальта в газовой фазе устойчивы, по крайней мере, до 400°C.

Mass spectra of octaethylporphyrines of cobalt, nickel, copper with electron ionization were obtained. Molecular ions with isotope peaks and the peaks formed by separation hydrogen atoms from porphyrins core have maximum intensity. Appearance energies of some ions from OEP copper and its ionization energy have been determined. Electron ionization mass spectra at temperature up to 400°C and mass spectra at energies of ionizing electrons from 70 to 20 eV have been obtained for OEP copper. Ionization energy of OEP copper is 6.8 ± 0.2 eV. It was concluded that OEP of copper, nickel, and cobalt in the gas phase are stable at least until 300°C.

Ключевые слова: масс-спектрометрия, металлопорфирины, электронная ионизация, тонкопленочные сенсоры.

Key words: mass spectrometry, metalloporphyrins, electron ionization, gas sensors.

Макроциклические тетрапиррольные комплексы металлов или, иными словами, металлопорфирины (МП) – интенсивно изучающийся класс координационных соединений. Он интересен химикам и биологам с точки зрения фотосинтеза, катализа процессов внутриклеточного окисления, внутриклеточной дезактивации пероксида водорода и синглетного кислорода, образующегося при деструкции биологических объектов, и с других позиций [1, 2]. В последнее время МП привлекают внимание исследователей в качестве базовых пленочных материалов фотовольтаических приборов [3–6], газовых сенсоров [7–10], а также приборов микроэлектроники [11, 12].

Использование МП в качестве тонкопленочных сенсоров предполагает разнообразные способы получения пленочных покрытий, и, в первую очередь, через газовую фазу. Применение этого способа обусловлено летучестью МП, которая неоднократно рассматривалась, в том числе, масс-спектрометрически: методами химической ионизации, полевой ионизации и десорбции, ионизации электрораспылением, матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации – MALDI (см. например, [13]). Правда в таких работах ставились преимущественно задачи идентификации соединений, установления их строения в газовой фазе и проведения разнообразных ион-молекулярных реакций.

Для приготовления пленок МП, пригодных в качестве сенсоров, акцент должен быть поставлен на состоянии собственно МП в газовой фазе, на их термической стабильности и на оп-

ределении давления пара для установления оптимальных условий осаждения пленок различной толщины. Отметим, что в литературе вопрос о термической стабильности металлопорфиринов практически не разработан и слегка затрагивается лишь в препринте [14].

Именно эти вопросы и являются целью настоящего исследования, а первое сообщение данной серии касается изучения поведения октаэтилпорфиринов (ОЭП) кобальта, никеля, меди в масс-спектрометре при электронной ионизации.

Экспериментальная часть

В работе использовали высокоразрешающий масс-спектрометр MAT-731 (фирма Finnigan) с двойной фокусировкой. Изучаемые образцы помещали в стандартный тигель, изготовленный из золота. Масс-спектры регистрировали в условиях прямого ввода при энергии ионизирующих электронов 70 эВ и температуре в интервале 130–150°C, хотя молекулярные пики в спектре появляются уже при 50°C. Для ОЭП меди также были получены масс-спектры при температуре тигля вплоть до 400°C (максимально возможная температура для данной аппаратуры). Температура ионизационной камеры составляла 300°C.

Изучали поведение при нагревании ОЭП кобальта, никеля и меди.

В работе использовали октаэтилпорфирины кобальта, меди и никеля фирмы Aldrich. Чистота изученных металлопорфиринов в газовой фазе проверялась методом MALDI, традиционно применяемым к такого рода объектам в раз-

личных исследованиях (см., например, [10]), и установлено практическое отсутствие в газовой фазе посторонних примесей (не более 3%).

На рис. 1–3 представлены полученные масс-спектры, которые имеют одинаковые особенности. Так, максимальную интенсивность имеют пики молекулярных ионов. В этой области наблюдается группа пиков с разницей масс около 1 Да, которые являются либо изотопными пиками, либо образуются за счет отрыва атомов водорода, связанных с порфириновым кольцом. Расчетные изотопные распределения для соответствующих молекулярных ионов

согласуются с экспериментальными результатами.

Фрагментация возбужденных молекулярных ионов, кроме отрыва атомов водорода, связанных с порфириновым кольцом, происходит путем последовательного отрыва групп CH_3 от C_2H_5 , расположенных по периметру порфиринового кольца. В соответствии с числом групп C_2H_5 в исследуемых МП в масс-спектрах (рис. 1–3) наблюдается группа пиков, отличающихся по массе на 15 Да, которые повторяют структуру группы пиков в области молекулярного иона.

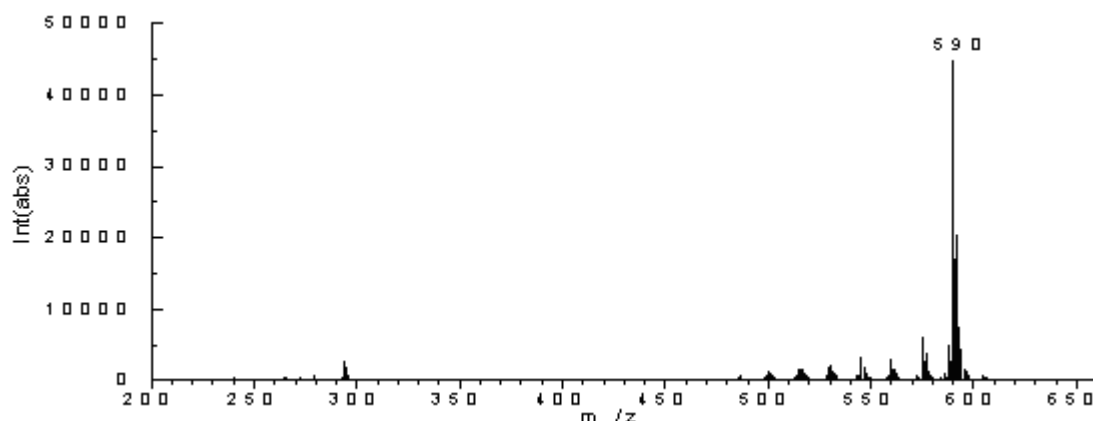


Рис. 1. Масс-спектр октаэтилпорфирина никеля при ионизации электронами с энергией 70 эВ.

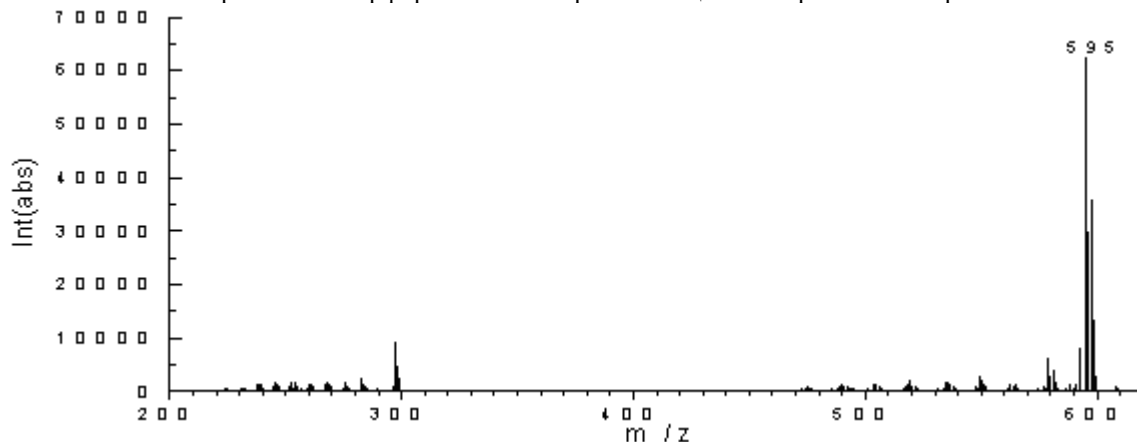


Рис.2. Масс-спектр октаэтилпорфирина меди при ионизации электронами с энергией 70 эВ.

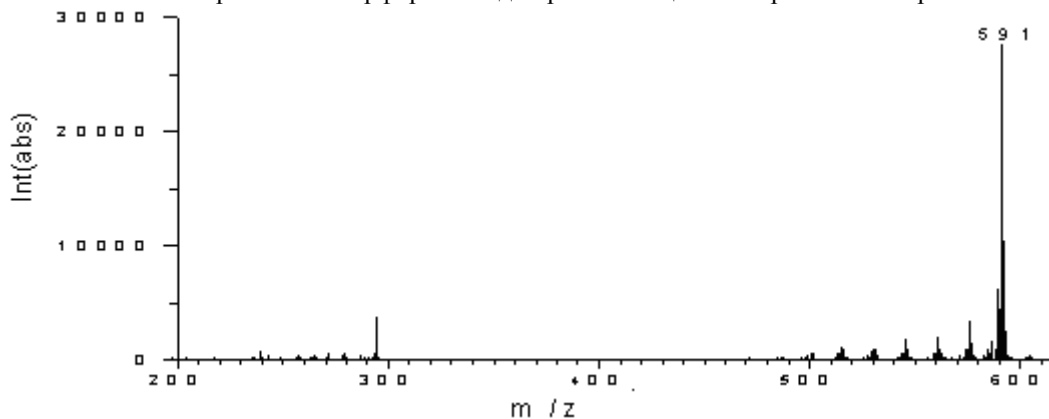


Рис. 3. Масс-спектр октаэтилпорфирина кобальта при ионизации электронами с энергией 70 эВ.

Группы пиков с $m/z < 300$, которые подобны группам пиков в области больших масс, относятся к двухзарядным ионным фрагментам. Сколько-нибудь интенсивных пиков фрагментов, соответствующих разрыву порфиринового кольца, не зарегистрировано. Как видно из приведенных масс-спектров, центральный атом металла в исходной молекуле МП не оказывает существенного влияния на характер фрагментации возбужденного молекулярного иона. Большая интенсивность молекулярного иона в масс-спектрах электронной ионизации, а также образование двухзарядного иона в изученных МП, в согласии с [1, 2], свидетельствует об устойчивости порфиновой структуры.

На примере ОЭП меди изучена зависимость вида масс-спектров от энергии ионизирующих электронов в ионном источнике и определены энергии появления некоторых ионов. Для калибровки шкалы энергий электронов использовали энергию ионизации азота N_2 [13]. Энергия ионизации ОЭП меди, оцененная таким образом, составила 6.8 ± 0.2 эВ. В работе [15] методом фотоэлектронной спектроскопии получена величина энергии ионизации ОЭП меди в газовой фазе, равная 6.31 эВ. Учитывая оценочный характер полученного нами значения

энергии ионизации ОЭП меди, согласие можно считать удовлетворительным. Мы оценивали также энергии появления (E) других фрагментов. Для фрагмента с $m/z = 584$ (образуется при отрыве от молекулярного иона группировки CH_3) $E = 10.0 \pm 0.2$ эВ. Для двухзарядного иона с $m/z = 297.5$ $E = 14.0 \pm 0.2$ эВ.

Поскольку интенсивность молекулярных ионов в масс-спектрах существенно превышает интенсивности ионов-фрагментов и в масс-спектрах отсутствуют фрагменты, соответствующие разрыву порфиринового кольца, можно говорить о высокой термической стабильности исследованных ОЭП.

Для ОЭП меди, использованного в качестве модельного, получены масс-спектры электронной ионизации при температуре тигля $400^\circ C$, максимально возможной для данной аппаратуры, а также масс-спектры при энергиях ионизирующих электронов от 70 до 20 эВ. При понижении энергии электронов до 20 эВ, а также при максимальной температуре в масс-спектре наблюдается только молекулярный ион металлопорфирина, что говорит об отсутствии пиролиза при этой температуре.

Работа поддержана РФФИ (проекты 08-03-00686, 09-03-01041).

ЛИТЕРАТУРА:

1. Березин, Б. Д. Координационные соединения порфиринов и фталоцианина / Б. Д. Березин. – М.: Наука, 1973. – 280 с.
 2. Березин, Б. Д. Металлопорфирины / Б. Д. Березин, Н. С. Ениколопан. – М.: Наука, 1988. – 159 с.
 3. Симон, Ж. Молекулярные полупроводники / Ж. Симон, Ж. Ж. Андре. – М.: Мир, 1998. – 379 с.
 4. Photoconductivity/dark conductivity studies of chlorogallium phthalocyanine thin films on iterdigitated microcircuit arrays / J. W. Pankow, C. Arbour, J. P. Dobelet, N. R. Armstrong // J. Phys. Chem. – 1993. – Vol. 97. – P. 8485–8488.
 5. Photosensitization of TiO_2 semiconductor with porphyrin / H. Mao [et al.] // J. Photochem. & Photobiol. A: Chemistry. – 1998. – Vol. 114. – P. 209–212.
 6. Tetrachelate porphyrin chromophores for metal oxide semiconductor sensitization: The effect of spacer length and anchoring group position / J. Rochford, D. Chu, A. Hagfeldt, E.A. Gallipini // J. Am. Chem. Soc. – 2007. – Vol. 129. – P. 4655–4658.
 7. Metalloporphyrins as basic material for volatile sensitive sensors/ A. D'Amico [et al.] // Sens. Actuators B. – 2000. – Vol. 65, № 1. – P. 209–215.
 8. Salleh, A. M. Enriching the selectivity of metalloporphyrins chemicals sensors by means of optical technique / A. M. Salleh, M. Yahaya // Sensors Actuators B Chemical. – 2002. – Vol. 85. – P. 191–196.
 9. Газочувствительные свойства тонких пленок металлокомплексов этиопорфирина-II / М. А. Гольдштрах, Н. Н. Кононов, С. Г. Дорофеев, А. А. Ищенко // Журн. аналит. химии. – 2009. – Т. 64, № 12. – С. 1276–1280.
 10. Сравнительный анализ влияния фото- и термоактивации на сенсорные свойства пленок этиопорфирина кобальта (II) / М. А. Гольдштрах, Н. Н. Кононов, Ю. М. Киселев, С. Г. Дорофеев, А. А. Ищенко // Журн. физ. химии. – 2009. – Т. 83, № 10. – С. 1960–1962.
 11. Length and temperature dependence of electrical conduction through dithiolated porphyrins arrays / B. K. Kang [et al.] // Chem. Phys. Lett. – 2005. – Vol. 412. – P. 303–306.
 12. Hydrogen chemical ionization mass spectrometry of metalloporphyrins / R. P. Evershed, G. A. Wolff, G. J. Shaw, G. Ellington // Org. Mass Spectrom. – 2005. – Vol. 20, № 7. – P. 445–453.
 13. Mass spectrometric investigation of gallium and zirconium complexes with octaethylporphyrin and tetraphenylporphyrin / J. Witowska-Jarosz, L. Gorski, E. Malinowska, M. Jarosz // J. Mass. Spectrom. – 2002. – Vol. 37. – P. 1236–1240.
 14. Звездина, В. В. Вопросы атомной науки и техники / В. В. Звездина, Л. В. Опарин, Е. А. Виноградова. – М.: Ин-т атомной энергии им. И.В. Курчатова, 1981. – 321 с.
- Quantitative vibrational dynamics of iron in carbonyl porphyrins / S. Kitagawa, I. Morishima, T. Yonezawa, N. Sato // Inorg. Chem. – 1979. – Vol. 18. – P. 1345–1348.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АССОЦИАТИВНОГО АНАЛИЗА ДЛЯ ОБРАБОТКИ НАУЧНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ В ОБЛАСТИ СИСТЕМ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ

О.А. Угольников, ассистент, *Ю.А. Демич, научный сотрудник,
А.В. Лисица, заместитель директора по научной работе, *В.Ю. Кистанова,
ведущий специалист, *В.Ф. Корнюшко, заведующий кафедрой, **А.И. Арчаков,
директор, В.И. Швеи, заведующий кафедрой
кафедра Биотехнологии и бионанотехнологии, МИТХТ им. М.В. Ломоносова
*Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н.Ореховича РАМН
**кафедра Информационных технологий, МИТХТ им. М.В. Ломоносова
***Научно-исследовательская компания «Куб»
e-mail: ovman@yandex.ru

В данной работе был использован ассоциативный анализ для обработки более 600 тыс. научных статей, посвященных системам доставки лекарств. Ассоциативную взаимосвязь между двумя объектами, которыми являлись наименования лекарств, устанавливали в том случае, если они совместно встречались в реферате статьи. Совокупность взаимосвязей, полученных для 2358 фармацевтически активных соединений, отображали в виде сетевой диаграммы (семантической сети). В составе диаграммы были выявлены кластеры веществ, характеризующиеся общностью химической структуры или сходными биологическими свойствами. Показано, что в составе доминирующего по количеству узлов кластера преобладают вещества, используемые для адресной доставки лекарственной субстанции при помощи какой-либо транспортной системы.

In this paper the associative analysis of terms' co-occurrences in the abstracts of scientific articles (more than 600 thousands publications) in the field of drug delivery system was used. The associations between 2358 biologically active chemicals were depicted as a network diagram (semantic network). In the diagram clusters were found, which included compounds similar either in chemical structure or in biological properties. Most of the members of a certain cluster were investigated in relation to the problems of drug delivery.

Ключевые слова: доставка лекарств, семантический анализ, PubChem, PubMed.

Key words: drug delivery, semantic analysis, PubChem, PubMed

Введение

Разработка систем доставки лекарств является актуальной и быстро развивающейся областью биотехнологии. В основе данного направления лежит комплекс биотехнологических подходов, позволяющих встраивать молекулы лекарственного вещества в состав носителя [1]. В результате встраивания изменяется фармакокинетика и фармакодинамика препарата. При этом происходит повышение эффективности действия и снижение побочных эффектов лекарственного вещества как за счет увеличения биодоступности, так и за счет избирательной концентрации вещества в пораженных тканях и органах [2].

Высокий уровень активности научно-исследовательских коллективов, работающих в области создания систем транспорта лекарств, отражается в значительном количестве опубликованных работ. В биомедицинской электронной библиотеке PubMed за последние 20 лет размещено более 600 тыс. публикаций, непосредственно описывающих создание и испытание систем транспорта, и более 1.5 млн. публикаций, имеющих косвенное отношение к разработке систем транспорта и посвященных биологическим свойствам лекарственных компози-

ций. Такой объем информации невозможно систематизировать без привлечения автоматических средств интеллектуальной обработки данных.

В данной работе обработка опубликованной информации проводится с использованием ассоциативного анализа [3]. Суть метода заключается в выявлении совместного упоминания терминов в текстах рефератов статей. Этот метод был успешно применен для решения задач, связанных с выявлением взаимодействующих белков [3], установлением связи генов и белков с заболеваниями [4], в создании автоматической классификации веществ природного происхождения [5]. Опираясь на указанные примеры, можно полагать, что ассоциативный анализ окажется эффективным при систематизации опубликованных данных с целью создания базы знаний, содержащей сведения об экспериментах по включению различных химических соединений в системы доставки лекарств.

Материалы и методы исследования

В качестве источника публикаций использовали доступную в сети Интернет электронную библиотеку PubMed/MEDLINE [6], в которой на 01 октября 2009 года содержалось более 19 млн. рефератов научных статей в области биомедицины и биотехнологии. Авто-

матическое извлечение информации из ресурсов сети Интернет и ее обработку проводили с использованием программного пакета «Biblio-Engine» (ООО «Куб», Москва). Поисковыми средствами сервера PubMed отобрали 646 тыс. рефератов, соответствующих тематике доставки лекарств. Публикацию считали соответствующей тематике, если в ней встречался хотя бы один термин из сформированного экспертом перечня ключевых слов.

Выборку из 6500 наименований химических соединений формировали согласно разделу «PharmacologicalAction» контролируемого словаря терминов MeSH (Medical Subjects Headings), загруженного с сайта Национального центра биотехнологической информации США [7]. С использованием сервера PubChem [8] для каждого химического соединения были получены регистрационные номера CID и варианты синонимичных названий и аббревиатур. Контекстным поиском из 6500 химических соединений отобрали 2358 веществ, наименования или номера CID которых встречались в ранее созданной выборке рефератов по тематике доставки лекарств.

По методике, предложенной в работе [9], для каждого (из отобранных 2358) химического соединения проводили библиографическое картирование [10], то есть поиском PubMed отбирали релевантные публикации, в которых встречается наименование вещества, либо одно из его синонимичных названий, либо регистрационный номер CID. Для каждой релевантной публикации определяли 5 родственных по смыслу документов, используя данные из поля «Related Articles» системы PubMed, и включали их в состав родственного библиографического профиля.

Ассоциативные связи рассчитывали между каждой парой химических соединений. Принимая за k количество ссылок, совпадающих в библиографических профилях родственных публикаций двух соединений, индекс сходства r вычисляли по формуле [11]:

$$r = k / (m + n - k), \quad (1)$$

где m и n – количество статей в библиографических профилях одного и другого соединения. Для построения сетевой диаграммы отбирали только те пары соединений, для которых выполнялось условие: $r > 0.018$.

Для визуализации результатов использовали программу построения сетевых диаграмм GVedit [12]. Программа размещает на диаграмме наименования соединений так, чтобы наиболее оптимальным образом отразить существующие между этими соединениями попарные ассоциативные взаимосвязи.

Результаты и обсуждение

Химические соединения отбирали для работы из контролируемого словаря терминов MeSH, в

раздел «PharmacologicalAction» которого входят вещества, обладающие фармакологическим действием. Семантические взаимосвязи между каждой парой химических соединений устанавливали с использованием рефератов родственных публикаций, родственность между которыми вычисляется сервером PubMed автоматически с использованием встроенного алгоритма частотного анализа [13]. Всего в анализ было включено более 1.5 млн. родственных публикаций, соответствующих 646 тыс. рефератов релевантных статей.

Для каждой пары соединений индекс ассоциативного сходства вычисляли с использованием формулы (1) для нормализации количества совпадающих для двух соединений статей с учетом количества статей, найденных для каждого соединения в отдельности. Это позволяет выровнять значения ассоциативного сходства между хорошо изученными и недавно появившимися соединениями.

При выбранном пороге $r > 0.018$ между 1087 соединениями (из 2358) наблюдали выраженную степень ассоциативной связности. Такие пары отображали в виде ненаправленного циклического графа – сетевой диаграммы. Узлами сетевой диаграммы являются наименования химических соединений, а ребра отражают степень ассоциативной связи между каждой парой соединений.

В составе полученной сетевой диаграммы выявили 18 кластеров (подграфов). Кластерами считали такие подграфы, в которых узлы соединены ребрами, а между узлами из разных подграфов ребер нет.

Сведения о полученных кластерах приведены в табл. 1. Видно, что в составе семантической сети образовался один доминирующий по количеству узлов кластер №1, а также существенно меньшие кластеры, насчитывающие от 7 до 20 узлов. В табл. 1 для каждого кластера, кроме первого, указана принадлежность к одной из терапевтических групп. Во всех кластерах присутствуют выраженные ассоциативные связи, обусловленные сходством биологической активности входящих в них соединений. Например, в кластер №2 вошло 20 соединений, которые образуют 27 ассоциативных связей между веществами транквилизирующего действия. Сходные результаты были получены ранее в работе [5], в которой также было отмечено, что природные вещества распределяются по семантическим кластерам в соответствии со спецификой своего биологического действия.

Кластер №1, содержащий 766 соединений, анализировали более детально. Прежде всего, было отмечено, что в этот кластер вошли разнородные по своей химической структуре и биологическим свойствам соединения. С наибольшей частотой в кластере №1 встречаются

статьи, относящиеся к антибиотикам и соединениям с противоопухолевой или противовоспалительной активностью. Например, на рис. 1 показан центральный фрагмент кластера №1,

где отмечены химиотерапевтические антинеопластические агенты: доксорубин, винкристин, цисплатин и др., а также антибиотики: рифампицин, изониазид, рифабутин.

Таблица 1. Характеристика терапевтических свойств соединений в составе кластеров, выявленных на семантической диаграмме.

№ кластера	Кол-во узлов	Примечание
1	766	
2	20	транквилизирующие средства
3	15	антибактериальные и антипротозойные средства
4	14	гипогликемические средства
5	10	допаминовые средства
6	8	антиконвульсивные и успокаивающие средства
7	8	допаминовые антагонисты
8	8	анаболические средства и андрогены
9	8	никотиновые антагонисты
10	8	адренергические альфа-антагонисты
11	8	витамины группы А
12	7	опиатные алкалоиды
13	7	антинеопластичные средства и ингибиторы ароматазы
14	7	антинеопластичные средства и андрогенные антагонисты
15	7	гормоны гипофиза и их производные
16	7	ингибиторы протеазы
17	7	нейромедиаторные средства
18	7	антиинфекционные средства и вспомогательные вещества

Исходя из рис. 1, можно отметить, что в кластер №1 объединены соединения, для многих из которых выполнены экспериментальные работы по встраиванию в систему транспорта. В частности, липосомальные формы доксорубина, кверцетина, цисплатина, фторурацила, доцетаксела, дофамина, рифампицина, изониазида, рифабутина, даунорубина, амикацина, винкристина, цисплатина, нистатина являются либо коммерческими препаратами, либо проходят испытания различных уровней. Это означает, что наиболее крупный кластер отражает тематическую направленность, согласно которой производили отбор публикаций из библиотеки PubMed.

В составе кластера №1 было проанализировано выборочно 35 соединений. Из них 24 соединения (69%) опубликованы в статьях в связи с повышением эффективности их доставки с использованием систем транспорта. Немногим менее половины соединений (11 наименований) исследовались при встраивании в липосомы. Кроме того, в качестве носителей фигурировали полимерные наночастицы и

мицеллы. В некоторых случаях были представлены сложные нетипичные системы, например, система доставки пропанолаола основана на наночастицах-на-микросферах [14], а система доставки преднизона — на магнитомицеллах [15]. Наряду с системами, являющимися продуктами биотехнологии, в двух случаях доставку осуществляли с использованием естественных механизмов проникновения веществ в организм: за счет осмотического давления [16] и в виде раствора в диметилсульфоксиде (ДМСО) [17].

В табл. 2 приведены сведения по 20 (из 35 проанализированных) соединениям из кластера №1 с высоким индексом ассоциативной связи с веществами, встраиваемыми в систему транспорта. Видно, что значения индекса распределились от 0.037 для бримонидина до 0.587 для лопрессора. При этом в таблицу вошли 7 соединений, для которых не удалось установить по соответствующим публикациям, что они были экспериментально проверены в направлении систем доставки лекарственных субстанций. В частности, к таким соединениям отно-

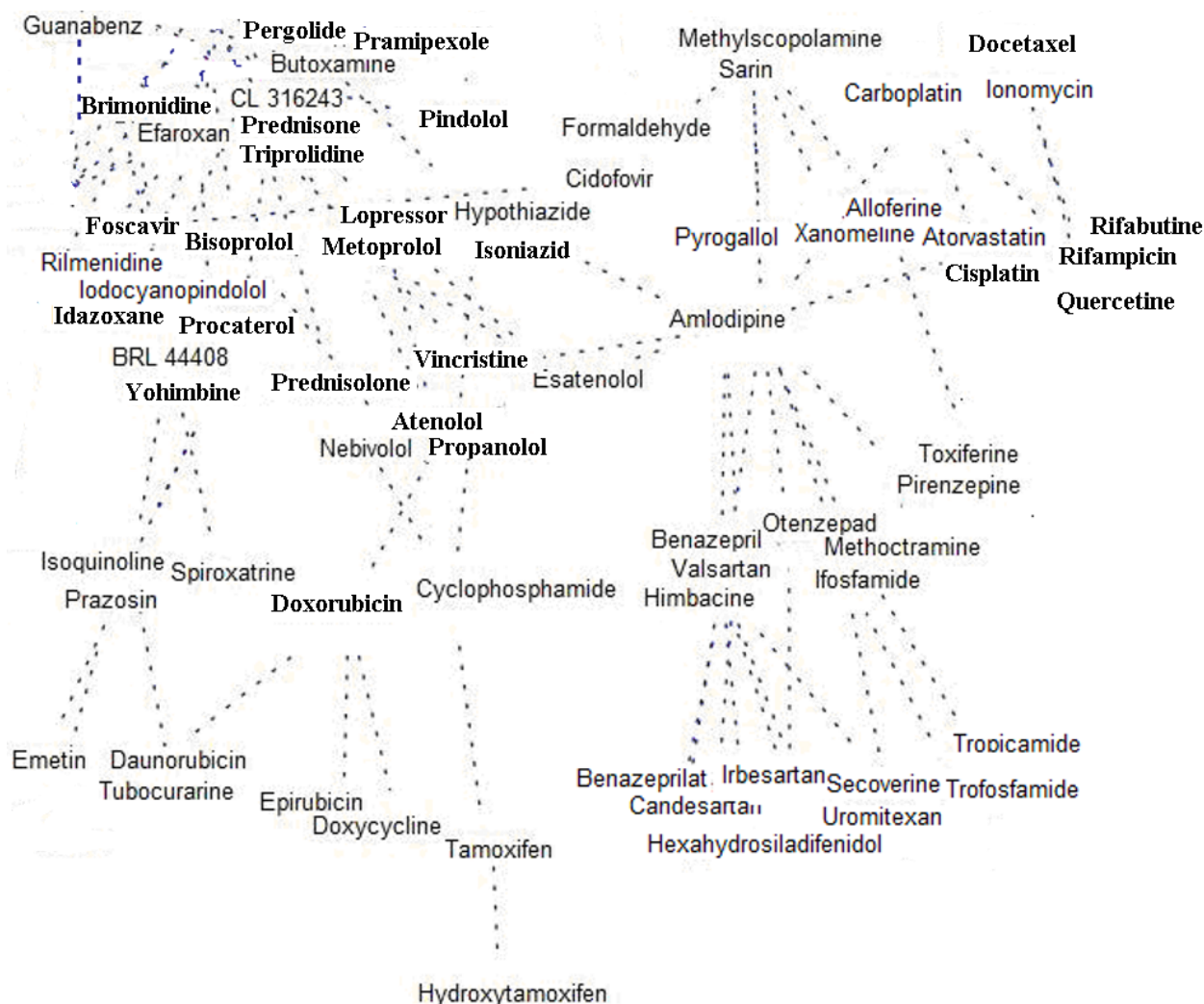


Рис. 1. Центральный фрагмент сетевой диаграммы кластера №1. Пунктиром соединены соединения, индекс ассоциативной связи между которыми превышает 0.018. Полу жирным шрифтом отмечены соединения, исследовавшиеся в составе систем доставки лекарств.

сятся BRL-44408 и изохинолин, для которых значение индекса составляет довольно высокую величину – 0.175. Высокое значение индекса ассоциативного сходства для веществ, не использовавшихся в системах транспорта, возможно связано с использованием их в качестве контроля. Например, BRL-44408 является широко используемым в научных целях соединением с выраженным антипсихотическим действием – эталоном, по которому оценивают возросшую эффективность лекарства, снабженного системой доставки.

Таким образом, высокие значения индекса ассоциативного сходства необязательно указывают на то, что соединение испытывалось в составе системы транспорта. Это видно из рис. 2, на котором показано, как изменяется относительное количество (в процентах) соединений, свойства которых были изучены при включении в системы доставки, по отношению к общему количеству соединений, с приблизительно таким же индексом семанти-

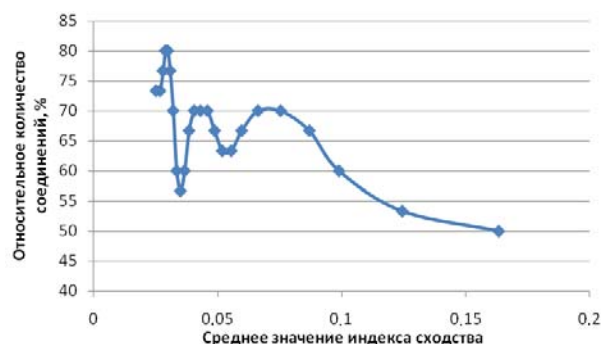


Рис. 2. Зависимость относительного количества соединений, изучавшихся в составе системы доставки лекарств, от среднего значения индекса сходства.

ческого сходства. При низких значениях индекса ассоциативного сходства (от 0.01 до 0.034) наблюдается высокая степень обогащения выборки целевыми соединениями, то есть соединениями, свойства которых анализировались после встраивания в систему транспорта. По мере приближения к высоким значе-

Таблица 2. Системы доставки, применяемые для изменения фармакологических свойств 20 химических соединений, обладающих наибольшим значением ассоциативного сходства.

Химическое соединение	Тип носителя	Ссылка	Релев. статьи	Родств. статьи	Индекс
лопрессор	карбопол 974Р-порошки	[18]	512	2151	0.587
метопролол	липосомы	[14]	512	2151	0.587
BRL 44408	-	-	125	528	0.175
изохинолин	-	-	211	954	0.175
атенолол	липосомы	[14]	134	562	0.166
рифампицин	липосомы	[19]	792	3557	0.149
CL 316243	-	-	116	498	0.095
прамипексол	осмотическая доставка	[16]	172	634	0.085
эфароксан	-	-	147	469	0.07
рилменидин	-	-	160	511	0.07
доксорибуцин	липосомы	[20]	1327	4941	0.061
преднизон	магнитомицеллы; полимерные наночастицы	[15]	1046	4506	0.061
преднизолон	магнитомицеллы; полимерные наночастицы; микрочастицы	[15]	1046	4506	0.061
изониазид	липосомы	[21]	1930	7671	0.05
перголид	ПЭГ-везикулы; мицеллы	[22]	344	1303	0.047
кверцетин	липосомы	[23]	532	2184	0.046
йодоциано-пиндолол	-	-	228	1006	0.044
гипотиазид	-	-	1283	5014	0.041
бутоксамин	-	-	102	443	0.038
бримонидин	поликарбоксильные наночастицы	[24]	509	2008	0.037
прокатерол	гелевая система доставки	US Patent 4788064	249	1226	0.034

ниям индекса (0.07 и выше) резко возрастает количество соединений, для которых отсутствуют экспериментальные сведения о встраивании в транспортные системы (т.н. ложноположительные результаты). Наблюдаемая закономерность позволяет предположить, что существуют три области значений семантического сходства. При высоких значениях индекса наблюдается увеличение ложноположительных результатов, при средних – достоверность ассоциативной идентификации лекарственной композиции с системой доставки может достигать 70-80%. Наконец, при низких значениях индекса можно ожидать, что в составе семантической сети будут наблюдаться соединения, для которых целесообразно планировать исследования по оценке эффективности встраивания в систему доставки. Таким образом, полученные результаты позволяют предложить ассоциативный анализ в качестве алгоритмической

основы для создания экспертной системы в области доставки лекарств.

Выводы

Ассоциативные связи между химическими соединениями, установленные путем сопоставления библиографических профилей, отражают распределение в соответствии с фармакологическими группами, а также позволяют выявить сходство по характеру экспериментальных исследований, направленных на улучшение фармакологических свойств биологически активных веществ. Показано, что такое сходство может коррелировать с вероятностью использования веществ в составе системы доставки к тканям и органам, что может использоваться для создания экспертных систем и баз знаний в данной области.

Основные результаты получены в рамках Государственного контракта № П2215 с Федеральным агентством по образованию.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Шве́ц, В. И. Фосфолипиды в биотехнологиях / В. И. Шве́ц // Вестник МИТХТ. – 2009. – Т. 4, № 4. – С. 4–25.
2. Гельперина, С. Э. Системы доставки лекарственных веществ на основе полимерных наночастиц / С. Э. Гельперина, В. И. Шве́ц // Биотехнология. – 2009. – № 3. – С. 8–23.
3. Stapley, B. J. Biobibliometrics information retrieval and visualization from co-occurrence of gene names in Medline abstracts / B. J. Stapley, G. Benoit // Pac. Symp. Biocomput. – 2000. – P. 529–540.
4. Extraction of semantic biomedical relations from text using conditional random fields / M. Bundschuh [et al.] // BMC Bioinformatics. – 2008. – Vol. 9. – P. 207.
5. Малько, А. М. Группирование природных соединений с использованием ассоциативного библиометрического анализа / А. М. Малько, В. Ю. Кистанова, С. А. Гусев // Известия ТСХА. – 2009. – Вып. 4. – С. 158–163.
6. www.pubmed.org
7. nlmpubs.nlm.nih.gov/online/mesh/xmlmesh/pa2009.xml
8. <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
9. Создание семантических сетей белков с использованием Pubmed/Medline / Е. А. Пономаренко [и др.] // Молек. биология. – 2010. – Т. 44. – С. 1–11.
10. iProLINK: an integrated protein resource for literature mining / Z. Z. Hu [et al.] // Comput. Biol. Chem. – 2004. – Vol. 28, № 5-6. – P. 409–416.
11. Rogers, D. J. A computer program for classifying plants / D. J. Rogers, T. T. Tanimoto // Science. – 1960. – Vol. 132. – P. 1115–1118.
12. www.graphviz.org
13. Lin, J. PubMed related articles: a probabilistic topic-based model for content similarity / J. Lin, W. J. Wilbur // BMC Bioinformatics. – 2007. – Vol. 8. – P. 423.
14. Keratinized epithelial transport of beta-blocking agents. III. Evaluation of enhancing effect on percutaneous absorption using model lipid liposomes / T. Kai [et al.] // Biol. Pharm. Bull. – 1993. – Vol. 16, № 8. – P. 801–805.
15. Self-assembled polypeptide-block-poly(vinylpyrrolidone) as prospective drug-delivery systems / L. Wang [et al.] // Colloids Surf. B Biointerfaces. – 2009. – Vol. 74, № 1. – P. 284–292.
16. Wakode, R. Development and evaluation of push-pull based osmotic delivery system for pramipexole / R. Wakode, R. Bhanushali, A. Bajaj / PDA J. Pharm. Sci. Technol. – 2008. – Vol. 62, № 1. – P. 22–31.
17. Horita, A. Skin penetrating property of drugs dissolved in dimethylsulfoxide (DMSO) and other vehicles / A. Horita, L. J. Weber // Life Sci. – 1964. – Vol. 3. – P. 1389–1395.
18. Influence of heat treatment on spray-dried mixtures of Amioca starch and Carbopol 974P used as carriers for nasal drug delivery / D. Coucke [et al.] // Int. J. Pharm. – 2009. – Vol. 378, № 1-2. – P. 45–50.
19. *In situ* formation of liposome of rifampicin: better availability for better treatment / P. K. Gaur [et al.] // Curr. Drug Deliv. – 2009. – Vol. 8. – P. 25–28.
20. Obata, Y. Evaluation of pH-responsive liposomes containing amino acid-based zwitterionic lipids for improving intracellular drug delivery *in vitro* and *in vivo* / Y. Obata, S. Tajima, S. Takeoka // J. Control Release. – 2009. – Vol. 90, № 10. – P. 185–189.
21. Gürsoy, A. Co-encapsulation of isoniazid and rifampicin in liposomes and characterization of liposomes by derivative spectroscopy / A. Gürsoy, E. Kut, S. Ozkirimli // Int. J. Pharm. – 2004. – Vol. 271, № 1-2. – P. 115–123.
22. Honeywell-Nguyen, P.L. The *in vitro* transport of pergolide from surfactant-based elastic vesicles through human skin: a suggested mechanism of action / P. L. Honeywell-Nguyen, J. A. Bouwstra // J. Control Release. – 2003. – Vol. 86, № 1. – P. 145–156.
23. Liposomal quercetin efficiently suppresses growth of solid tumors in murine models / Z. P. Yuan [et al.] // Clin. Cancer Res. – 2006. – Vol. 12, № 10. – P. 3193–3199.
24. Polycarboxylic acid nanoparticles for ophthalmic drug delivery: an *ex vivo* evaluation with human cornea / T. K. De [et al.] // J. Microencapsul. – 2004. – Vol. 21, № 8. – P. 841–855.

МОСКОВСКАЯ МЕЖДУНАРОДНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «БИОТЕХНОЛОГИЯ: ЭКОЛОГИЯ КРУПНЫХ ГОРОДОВ» В РАМКАХ МОСКОВСКОГО МЕЖДУНАРОДНОГО КОНГРЕССА «БИОТЕХНОЛОГИЯ: СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ»

В.И. Швец, заведующий кафедрой

кафедра Биотехнологии и бионанотехнологии, МИТХТ им. М.В. Ломоносова

e-mail: biotechnology@mtu-net.ru

15-17 марта 2010 года в Москве состоялась международная конференция «Биотехнология: экология крупных городов» в рамках Московского международного конгресса «Биотехнология: состояние и перспективы развития». Программа конференции охватывала широкий круг вопросов: проблемы экологии крупных городов: биоразнообразие и устойчивость городских экосистем, экология воды мегаполисов, воздушная среда мегаполисов, экология почвогрунтов мегаполиса: биоремедиация загрязненных почв и грунтов; препараты и удобрения для городских ландшафтов, биотехнологическая переработка отходов, экологические и инженерные проблемы мегаполисов: инженерно-экологические проблемы мегаполисов; биотехнологическая переработка отходов, биотопливо, био-разлагаемые полимеры и биоповреждения, экологическое образование и просвещение, проблемы аллергии в мегаполисе, мониторинг водных потоков, атмосферы, почв, связь экологии и эпидемиологии, биотехнологии и устойчивое развитие мегаполиса: критерии и показатели, энергоэффективность и климатические изменения в больших городах: развитие нормативной правовой базы и другие. В конференции приняло участие свыше 2000 ученых, представителей промышленности, бизнесменов, общественных и государственных деятелей и других.

Широко были представлены Российская академия наук, Российская академия медицинских наук, Российская академия сельскохозяйственных наук, вузы, отраслевые организации, коммерческие структуры из различных регионов России, средств массовой информации, государственные структуры. Активно участвовали в конференции зарубежные ученые из 22 стран. Дальнее зарубежье было представлено следующими странами: США, Китай, Индия, Германия, Франция, Канада, Бельгия, Голландия, Норвегия, Швейцария, Финляндия, Куба, Иран, Польша, Аргентина; ближнее зарубежье:

Украина, Казахстан, Узбекистан, Белоруссия. В подготовке и проведении конференции принимал участие В.И.Швец, как член оргкомитета конференции. Достоинство была представлена на конференции наша академия. На секции «Био-разлагаемые полимеры и биоповреждения» с докладом «Наночастицы из биodeградируемых полимеров как носители лекарственных веществ» выступила докторант кафедры биотехнологии и бионанотехнологии С.Э.Гельперина. На различные секции конференции кафедры биотехнологии и бионанотехнологии, информационных технологий подготовили 9 стендов сообщений. В период работы конференции проходил конкурс молодых ученых (председателем конкурсной комиссии был В.И.Швец). Всего в конкурсе участвовало 86 молодых ученых. Наша академия выдвинула для участия в конкурсе 9 человек. Одним из победителей конкурса с денежной премией стал аспирант кафедры биотехнологии и бионанотехнологии Н.Е.Беликов с работой «Синтез и спектральные характеристики диарилэтиновых производных ретиналя». Остальные наши участники также выступили очень достойно и были награждены Почетными дипломами и памятным медалями.

В период работы конференции проходила 8-ая международная специализированная выставка «Мир биотехнологии, 2010». На выставке экспонировались стенды свыше 100 организаций, которые принимали участие в конференции. Нашу академию представляли стенды научного управления, кафедр химии и технологии биологически активных соединений, биотехнологии и бионанотехнологии.

По результатам конкурса этой выставки «Лучшая продукция специализированной выставки «Мир биотехнологии, 2010» стенд кафедры биотехнологии и бионанотехнологии «Водорастворимые формы витамина А. Синтез и комплексное использование свойств» оказался в числе призеров и был награжден дипломом.

Вестник МИТХТ

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 им. М.В. Ломоносова (МИТХТ).

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, 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:

1. Теоретическим основам химической технологии
2. Химии и технологии органических веществ
3. Химии и технологии лекарственных препаратов и биологически активных соединений
4. Синтезу и переработке полимеров и композитов на их основе
5. Химии и технологии неорганических материалов
6. Химии и технологии редких и рассеянных элементов
7. Математическим методам и информационным технологиям в химии и химической технологии
8. Эколого-экономическим проблемам химических технологий.

- С правилами для авторов можно ознакомиться по адресу: www.mitht.ru
 - Электронная версия журнала выходит с февраля 2006 г.
 - Хорошо подготовленные статьи выходят в свет не более чем через 4 месяца после поступления в редакцию.
 - Плата за публикации, в том числе с аспирантов 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.