

В. В. Свиридов
(1931—2002)

Можно выделить четыре основных направления деятельности академика В. В. Свиридова: ученый, педагог, организатор, создатель крупнейшей научной школы в Республике Беларусь.

Весті НАН Беларусі.
Серыя хімічных навук.
2003. № 1. С. 121.

BELARUSIAN STATE UNIVERSITY
RESEARCH INSTITUTE
FOR PHYSICAL CHEMICAL PROBLEMS
CHEMICAL FACULTY
INORGANIC CHEMISTRY CHAIR

S **VIRIDOV** **READINGS**

A COLLECTION OF PAPERS

Issue 10

MINSK
BSU
2014

БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ ПРОБЛЕМ

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

КАФЕДРА НЕОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

СВИРИДОВСКИЕ ЧТЕНИЯ

СБОРНИК СТАТЕЙ

Выпуск 10

МИНСК

БГУ

2014

УДК 54(082)
ББК 24я43
С24

Сборник основан в 2004 году

Редакционная коллегия:
академик НАН Беларуси, доктор химических наук,
профессор *О. А. Ивашкевич* (председатель);
доктор химических наук, профессор *Т. Н. Воробьева* (отв. редактор);
доктор педагогических наук, профессор *Е. Я. Аршанский*;
доктор химических наук, профессор *Г. А. Браницкий*;
кандидат химических наук, доцент *Е. И. Василевская*;
доктор химических наук, профессор *П. Н. Гапоник*;
доктор педагогических наук, доцент *З. С. Кунцевич*;
доктор химических наук, профессор *Н. В. Логинова*;
член-корреспондент НАН Беларуси, доктор химических наук,
профессор *С. К. Рахманов*;
доктор химических наук, профессор *Д. В. Свиридов*;
доктор химических наук, профессор *Е. А. Стрельцов*

Рецензенты:
академик НАН Беларуси, доктор химических наук,
профессор *А. И. Лесникович*;
доктор химических наук, профессор *А. И. Кулак*

Свиридовские чтения : сб. ст. Вып. 10 / редкол. : О. А. Ивашкевич
С24 (пред.) [и др.]. — Минск : БГУ, 2014. — 343 с. : ил.
ISBN 978-985-518-993-1.

Сборник содержит научные статьи по химии твердотельных макро-, микро- и наноструктурных систем, молекулярных систем и комплексных соединений, а также по проблемам организации учебного процесса и преподавания химии в высшей школе. Тематика сборника определена направлениями научной школы, основанной известным белорусским ученым и педагогом, академиком НАН Беларуси В. В. Свиридовым.

Для специалистов-химиков — ученых, преподавателей, инженеров, а также аспирантов, магистрантов.

УДК 54(082)
ББК 24я43

ISBN 978-985-518-993-1

© БГУ, 2014

ПРЕДИСЛОВИЕ

Выпуск 10 «Свиридовских чтений» посвящен 35-летнему юбилею «Научно-исследовательского института физико-химических проблем БГУ» (НИИ ФХП БГУ) и включает обзорные статьи по результатам научной работы лабораторий института за последние пять лет.

Вадим Васильевич Свиридов, академик НАН Беларуси, доктор химических наук, профессор, создатель крупнейшей в Республике Беларусь научной школы в области неорганической химии и химии твердого тела, один из основателей НИИ ФХП БГУ, 14 лет (1979–1993 гг.) руководил институтом. Сегодня ученики школы В. В. Свиридова работают научными сотрудниками лабораторий химии тонких пленок, нанохимии, химии конденсированных сред, физико-химических методов исследования, огнетушащих материалов НИИ ФХП БГУ; многие из них совмещают научную и преподавательскую деятельность, являясь преподавателями кафедр неорганической химии и электрохимии, общей химии и методики преподавания химии Белорусского государственного университета.

В состав НИИ ФХП БГУ входят 18 научных подразделений, в которых работают научные сотрудники – ученики сформировавшихся и развивающихся школ, основанных доктором химических наук, академиком НАН Беларуси Ф. Н. Капуцким, доктором химических наук, членом-корреспондентом АН БССР Г. Л. Старобинцом, доктором химических наук, профессором О. И. Шадыро, доктором химических наук, профессором Г. Я. Кабо, доктором химических наук, профессором Л. П. Крулем, доктором биологических наук, профессором В. М. Шкуматовым.

Юбилейный сборник содержит статьи по химии гетерогенных и наноструктурных систем на основе неорганических соединений, химии молекулярных систем и комплексных соединений, химии природных и синтетических полимеров, химии свободнорадикальных процессов, химии биологически важных веществ.

Тематика ряда научных статей отражает современные проблемы химии неорганических материалов, востребованных в микроэлектронике, гальванотехнике, для создания газовых сенсоров, оптических приборов, при разработке средств, используемых в пожаротушении, для дезинфекции.

В статьях сотрудников лаборатории лекарственных средств на основе модифицированных полисахаридов, физической химии и модификации цел-

люлозы, растворов целлюлозы и продуктов их переработки рассматриваются проблемы химии высокомолекулярных природных соединений, которые представляют интерес для создания эффективных инъекционных, имплантационных и пероральных лекарственных препаратов с комплексами пролонгированных лечебных эффектов для хирургии, кардиологии, онкологии, стоматологии. Поиску оптимальных контролируемых способов получения функционализированных полимеров и тонких полимерных покрытий посвящены обзорные статьи лабораторий катализа полимеризационных процессов и структурно-химического модифицирования полимеров. В статьях, представленных лабораторией химии свободнорадикальных процессов, рассмотрены механизмы превращений биологически важных веществ и моделирующих их соединений, что важно для разработки методов направленного синтеза новых фармакологически активных веществ — регуляторов свободнорадикальных процессов.

В обзорной статье сотрудников лаборатории ионометрии и химической метрологии анализируются пути управления селективностью ион-селективных электродов, используемых для фармацевтического анализа. В статье ученых лаборатории топлив масел и кормов содержатся результаты комплексных экспериментальных исследований физико-химических свойств эфиров жирных кислот и их модельных смесей, а также промышленных образцов метиловых эфиров жирных кислот, полученных по различным технологиям. В статье сотрудников лаборатории биохимии лекарственных препаратов исследуются взаимодействия стероидов, содержащих флуоресцирующую группу, со стероид-превращающими ферментами класса оксидоредуктаз, с применением компьютерных и экспериментальных подходов.

В сборнике широко представлены современные методы неорганического синтеза: золь-гель технологии, методы электрохимического и твердофазного синтеза, методы направленного получения металлических и сложнооксидных систем в растворе с использованием ультразвука и УФ-света. Подробно рассмотрены различные способы модификации природных полимеров (целлюлозы, ксиланов) для создания лекарственных препаратов пролонгированного действия, современные подходы к осуществлению процессов контролируемой полимеризации, предложены новые методы анализа, исследования состава и структуры различных материалов.

УДК 54

Т. В. ГАЕВСКАЯ,
Ю. В. НЕЧЕПУРЕНКО

**В НОГУ СО ВРЕМЕНЕМ
(к 35-летию НИИ физико-химических
проблем БГУ)**

*НИИ физико-химических проблем
Белорусского государственного университета, Минск, Беларусь*

Рассмотрены этапы становления и развития института в историческом аспекте, основные направления и результаты фундаментальных и прикладных научных исследований за последние пять лет, итоговые количественные показатели деятельности института за 35 лет его существования.

The main stages of the formation and the development of the Institute in the historical aspect are considered. The major directions and results of fundamental and applied investigations carried out at the Institute for the 5 last years as well as the total quantitative indices of its activities over 35 years of its existence are presented.

Ключевые слова: фундаментальные и прикладные научные исследования, химия и химические технологии.

Keywords: results of fundamental and applied investigations, new chemical technologies and materials.

В 2013 г. исполнилось 35 лет одной из ведущих в республике научных организаций химического профиля – «Научно-исследовательскому институту физико-химических проблем БГУ» (НИИ ФХП БГУ), прошедшему в 2011 г. аккредитацию в Государственном комитете по науке и технологиям Республики Беларусь и Национальной академии наук Беларуси и получившему Свидетельство об аккредитации научной организации № 1. Итоги деятельности института в 1978–2008 гг. обобщены в сборниках трудов [1–5], в настоящей статье рассмотрены результаты его работы за последние пять лет.

НИИ ФХП БГУ был создан на базе исследовательских групп химического факультета БГУ в соответствии с постановлением Совета Министров БССР от 22 ноября 1977 года № 371 с целью организации и проведения научно-исследовательских, опытно-конструкторских и технологических работ, развития инновационной и производственной деятельности по наиболее актуальным проблемам химических и смежных наук и подготовки совместно с учебными подразделениями БГУ высококвалифицированных специалистов с высшим образованием по химическим специальностям, а также научно-педагогических кадров высшей квалификации – кандидатов и докторов наук для научно-технической и производственной сферы Республики Беларусь. Институт начал функционировать 1 марта 1978 года, в октябре этого же года была утверждена его структура. Первым директором НИИ ФХП БГУ был назначен профессор (ныне академик НАН Беларуси) Ф. Н. Капуцкий (1978–1979 гг.), в дальнейшем институт возглавляли академик НАН Беларуси В. В. Свиридов (1979–1993 гг.), член-корреспондент НАН Беларуси С. К. Рахманов (1993–1997 гг.), академик НАН Беларуси О. А. Ивашкевич (1997–2009 гг.), а с мая 2009 г. директором института является кандидат химических наук, доцент Т. В. Гаевская.

В разные годы научные подразделения института возглавляли академик НАН Беларуси А. И. Лесникович, члены-корреспонденты АН БССР Г. Л. Старобинец и И. Г. Тищенко, доктора химических наук, профессора Г. А. Браницкий, А. А. Вечер, А. М. Звонко, Г. Я. Кабо, П. А. Матусевич, Е. П. Петряев, Л. С. Станишевский и другие.

С момента организации круг решавшихся в институте научно-технических задач был обусловлен как интересами государства, так и ведущего вуза страны – БГУ, тем более что НИИ ФХП БГУ является его структурным подразделением и в своей деятельности должен учитывать интересы учебного процесса и научные интересы кафедр химического факультета, определяемые их специализацией. Поэтому значительная часть научных исследований химического факультета и НИИ ФХП БГУ выполняется по единой тематике, заведующие кафедрами и профессора факультета возглавляют научные подразделения института, многие сотрудники читают лекции, принимают активное участие в проведении на базе института лабораторных и практических занятий, руководят аспирантами, магистрантами, студентами.

В институте проводятся научные исследования по следующим направлениям:

- физико-химические процессы формирования нанокристаллических, аморфных, высокодисперсных, а также композиционных материалов с особыми свойствами и разработка технологий их получения;
- создание новых композиционных материалов технического, медицинского и сельскохозяйственного назначения на основе химической модификации природных и синтетических полимеров;

- разработка способов модификации природных полисахаридов в целях придания им биологической активности и создание на их основе новых лекарственных средств;
- изучение свободнорадикальных превращений биологически важных веществ и моделирующих их соединений; разработка методов направленного поиска и получение новых фармакологически активных веществ на основе регуляторов свободнорадикальных процессов;
- разработка энерго- и ресурсосберегающих технологий производства органических веществ, материалов и топлив;
- синтез и модификация неорганических материалов на основе фосфатов и оксидов многовалентных металлов в целях разработки сорбентов и дезинфектантов нового поколения;
- разработка эффективных методов синтеза новых органических соединений (полиазотистых, ациклических, гетероциклических, фосфорорганических);
- исследование взаимосвязи «структура – функция» для лекарственных препаратов и фармакологически активных веществ белково-пептидной и стероидной природы; создание трансгенных штаммов микроорганизмов для направленного синтеза биологически активных веществ;
- разработка новых методов разделения, выделения, концентрирования и определения веществ, а также создание новых материалов, наборов, устройств и методик для медицинской диагностики, экологического мониторинга, контроля качества и сертификации продукции на основе исследования экстракционных и сорбционных процессов;
- квантовохимическое исследование структуры и свойств малых кластеров переходных металлов, полупроводников и соединений ряда азолов;
- выполнение научно-исследовательских работ по обеспечению деятельности республиканских органов государственного управления в сфере научно-технической и инновационной деятельности.

Сегодня в институте функционируют 18 научных подразделений: отдел физико-химии полисахаридов в составе трех лабораторий – физической химии и модификации целлюлозы (заведующий – академик Ф. Н. Капуцкий), лекарственных средств на основе модифицированных полисахаридов (канд. хим. наук, доцент Т. Л. Юркштович) и катализа полимеризационных процессов (канд. хим. наук, доцент С. В. Костюк); лаборатории: химии тонких пленок (канд. хим. наук, доцент Т. В. Гаевская), нанохимии (доктор хим. наук М. В. Артемьев), химии конденсированных сред (канд. хим. наук Ю. В. Григорьев), свободнорадикальных процессов (доктор хим. наук, профессор О. И. Шадыро), структурно-химического модифицирования полимеров (доктор хим. наук, профессор Л. П. Круль), биохимии лекарственных препаратов (доктор биол. наук, профессор В. М. Шкуматов), растворов целлюлозы

и продуктов их переработки (доктор хим. наук, профессор Д. Д. Гриншпан), физико-химических методов исследования (канд. хим. наук Л. С. Ивашкевич), ионометрии и химической метрологии (доктор хим. наук, профессор В. В. Егоров), огнетушащих материалов (доктор хим. наук, профессор В. В. Богданова), неорганических сорбентов и антикоррозионных покрытий (канд. хим. наук В. О. Шабловский), конверсии биомассы (канд. хим. наук В. В. Смирский) и аккредитованная в Госстандарте лаборатория топлив, масел и кормов (канд. хим. наук, доцент З. А. Антонова); сектор термодинамики органических веществ (доктор хим. наук, профессор А. В. Блохин), а также научно-инновационный отдел (канд. хим. наук Ю. В. Нечепуренко). В штате – 158 человек, включая 117 научных сотрудников, из которых 5 докторов наук (из них 4 имеют ученое звание «профессор»), в том числе один академик НАН Беларуси, и 62 кандидата наук (из них 16 имеют ученое звание «доцент»). В институте на постоянной основе работают по совместительству и осуществляют научное руководство подразделениями и исследованиями 13 докторов наук, в том числе 2 академика НАН Беларуси.

Деятельность НИИ ФХП БГУ осуществляется в соответствии с приоритетными научными направлениями Республики Беларусь и ориентирована на решение практических задач республиканских органов государственного управления, таких как Министерство здравоохранения, Министерство промышленности, Министерство внутренних дел, Министерство по чрезвычайным ситуациям, Министерство сельского хозяйства и продовольствия, концерны «Белнефтехим» и «Белгоспищепром» и др. Проводится политика сбалансированного развития фундаментальных и прикладных научных исследований. На 2011–2015 гг. институт определен головной организацией-исполнителем государственной научно-технической программы «Химические технологии и производства» (подпрограмма «Малотоннажная химия»), государственной научно-технической программы «Фармацевтические субстанции и лекарственные средства» (подпрограмма «Лекарственные средства»), государственной программы «Инновационные биотехнологии» (подпрограмма «Биоэнергетика (энергоресурсы)»), государственной программы научных исследований «Химические технологии и материалы, природно-ресурсный потенциал».

Институт занимает лидирующие позиции в Республике Беларусь в области разработки технологий получения нанокристаллических и аморфных покрытий из металлов, сплавов и композитов на различных подложках; технологий получения ультрадисперсных и композиционных материалов; лекарственных средств на основе полисахаридов; технологий структурной и химической модификации природных и синтетических полимеров; технологий комплексной переработки растительного сырья с целью получения моторного дизельного биотоплива и других видов топлива; технологий переработки техногенных отходов, содержащих драгоценные металлы. Результаты деятельности института

по указанным направлениям существенно влияют на развитие химико-фармацевтической и химической промышленности, здравоохранения, машино- и приборостроения.

Перечислим наиболее значимые результаты фундаментальных исследований за последние годы.

- Проведено систематическое исследование и выявлены закономерности протекания различных типов химических реакций с участием твердых веществ, исследованы свойства продуктов и установлена их структура. Созданы новые неорганические материалы, металлические и оксидные покрытия, активные элементы химических газовых сенсоров, оксидные материалы с высокой ионной и электронной проводимостью, огнеретарданты.

- С использованием коллоидно-химических подходов разработаны методы синтеза ультрадисперсных порошков сложнооксидных систем для получения сцинтилляционных нанокерамик для применения в ядерной медицине, а также корректоров цвета для светодиодных источников; методы синтеза люминесцентных полупроводниковых нанокристаллов различного состава для использования в качестве флуоресцентных меток в биомедицине, люминесцентных чернил и пигментов, электролюминесцентных материалов, фотоэлектрических структур для преобразования солнечного света, оптических затворов.

- Разработаны научные принципы получения нового поколения нанокристаллических и аморфных химически и электрохимически осаждаемых функциональных покрытий, химические и физико-механические свойства которых (микротвердость, трибологические, оптические, антикоррозионные) достигаются за счет управления структурой и фазовым составом формирующихся покрытий, комбинирования в составе металлических, неметаллических и оксидных фаз.

- Экспериментально обнаружено и теоретически обосновано неизвестное ранее явление – сильное влияние стерической доступности обменного центра жидких анионообменников на обменную и потенциметрическую селективность, открывающее принципиально новые возможности для совершенствования экстракционных технологий и аналитических методик, использующих процессы анионообменной экстракции, а также для оптимизации известных и разработки новых ионоселективных электродов с многократно улучшенной селективностью.

- Разработаны новые способы структурного и химического модифицирования природных и синтетических полимеров. На их основе создано около двадцати высокоэффективных лекарственных препаратов и организован их промышленный выпуск на предприятиях фармацевтической промышленности.

- На основании систематических исследований термодинамических свойств органических веществ в различных агрегатных состояниях в интервале 5–700 К обоснованы методы прогнозирования физико-химических свойств веществ, модели энергетических состояний молекул в пластических кристал-

лах, интерпретированы скачки теплоемкости веществ при стекловании и аномалии низкотемпературной теплоемкости ионных органических кристаллов. Разработаны оригинальные методы расчета химических эксергий и выполнено эксергетическое обоснование энерго- и ресурсосберегающих вариантов технологии производства капролактама.

- Разработаны эффективные методы синтеза производных тетразола и триазола, включая полимеры и координационные соединения, комплексное физико-химическое исследование которых позволило предложить ряд перспективных направлений их практического использования (лекарственные средства, материалы для молекулярной электроники и энергетических устройств и др.).

- Установлены новые свободнорадикальные механизмы повреждения биологически важных молекул. Разработаны научные подходы поиска фармакологически активных веществ на основе эффективных ингибиторов различных гомолитических процессов.

- Разработаны новые подходы синтеза стероидов с использованием нетрадиционных генно-инженерных штаммов *Yarrowia Lipolytica*. С применением изолированных протеолитических ферментов, стрептокиназы, антитромбина III и белковых факторов свертывания крови установлены механизмы инактивации белков и пороговые режимы для проведения акустоферментативного тромболизиса – нового метода реканализации кровеносных сосудов.

- Разработано научно-методическое обеспечение системы управления интеллектуальной собственностью в организациях Министерства образования Республики Беларусь.

В народно-хозяйственном комплексе Беларуси используется несколько сотен разработок института. В 2008–2013 гг. создано более 120 объектов новой техники, большая часть из которых доведена до практического использования. Ниже приведены примеры наиболее значимых разработок института за последние пять лет, имеющих большой экономический и социальный эффект.

- В рамках реализации задания Государственной программы инновационного развития Республики Беларусь в ОАО «Гродно Азот» и ОАО «Могилевхимволокно» на базе разработок института создано производство метиловых эфиров жирных кислот. В 2008–2013 гг. произведено и РУП «ПО «Белоруснефть» реализовано потребителям на внутреннем рынке и за рубежом смеси севевого дизельного топлива, соответствующего требованиям СТБ 1657–2006, на сумму более 2 млрд долл. США. Это одна из наиболее эффективных разработок белорусских ученых за всю историю существования независимой Беларуси.

- Разработаны и освоены на предприятиях фармацевтической промышленности новые лекарственные препараты различного спектра действия, в том числе «Процелан салфетка», «Процелан мазь» (ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов»), «Темобел», «Лакэмокс» (РУП «Белмедпрепара-

ты»), «Литоцелл» (УП «Диалек»), «Цисплацел», субстанция «Темозоломид» (РУП «Унитехпром БГУ») и др. Использование только в 2012 г. в производстве РУП «Унитехпром БГУ» и РУП «Белмедпрепараты» разработанных в институте лекарственных средств («Цисплацел», «Темобел», «Лакэмокс» и др.) позволило обеспечить импортозамещение более 2,2 млн долл. США.

- На базе НИИ ФХП БГУ разработаны и выпускаются 16 видов средств (порошки и проявители) для проведения дактилоскопической экспертизы в экспертно-криминалистических подразделениях МВД Республики Беларусь, что позволило в полном объеме удовлетворить потребности республики в этих средствах.

- Разработаны универсальные средства медицинского назначения для очистки, дезинфекции и хранения контактных линз, выпускаемые под торговой маркой «Мультирол». В 2008–2013 гг. на базе НИИ ФХП БГУ выпущено и реализовано продукции на 5,7 млрд руб.

- Разработаны и освоены на предприятиях Республики Беларусь и за рубежом (Республика Корея, КНР, Российская Федерация) около 20 технологий получения гальванических и химически осаждаемых из растворов покрытий, в том числе используемых в производстве однослойных электрохимически осажденных покрытий никель–бор вместо золота и серебра при изготовлении печатных плат, контактов, изделий спецтехники (ОАО «Минский часовой завод», ЧУП «ЭНВА» ООО БелТИЗ (г. Молодечно), РУП «Молодечненский радиозавод «Спутник», РУП ДП «Зенит» (г. Могилев) и др.); двухслойных покрытий никель–бор/золото (ОДО «Диатроник»); трехслойных электрохимически осаждаемых покрытий никель–бор/медь/никель–бор (ОАО «БелОМО «Минский механический завод им. С. И. Вавилова» – управляющая компания холдинга «БелОМО»); композиционных покрытий никель–алмаз–ультрадисперсный алмаз (ОАО «Планар», УП «КБТЭМ–СО»); технологии получения голографических матриц (ЗАО «Голографическая индустрия»); технологии нанесения светопоглощающих покрытий на изделиях из сплава алюминия и инвара (НТЦ «Белмикросистемы» ОАО «Интеграл», НКУ «Космос» ОАО «Пеленг»); технологии нанесения золотых покрытий на корпуса интегральных микросхем (ОАО «Коралл») и др.

- По лицензиям НИИ ФХП БГУ на базе ООО «ШАУЭР ГРУПП» (г. Минск) организовано производство композиций на основе полиэлектrolитного гидрогеля «Гисинар» и «Гисинар-М» для предпосевной инкрустации семян, обеспечивающих повышение урожайности сельскохозяйственных культур до 2–6 ц/га. Ежегодный экономический эффект в сельскохозяйственных предприятиях Несвижского района составил около 3 млн долл. США.

- Разработана технология очистки загрязненной воды в экстремальных ситуациях (МЧС Республики Беларусь).

- Разработаны технологии получения серии высокоэффективных экологически безопасных дезинфицирующих средств, выпускаемых под товарной

маркой «Валисан», «Нависан», «Суперсепт», «Тубисан», для обработки оборудования, животноводческих и птицеводческих помещений, а также помещений перерабатывающих предприятий пищевой промышленности (УП «Валибел», г. Минск; ООО «НПК «Навигатор», г. Гродно; ООО «БИКРАСК», г. Минск).

- Разработаны и освоены в производстве технологический процесс получения гидролизата панкреатического для микробиологических питательных сред и очистителя ферментного «Крышталин-Ф» (ООО «НПЦ Химмедсинтез», г. Минск), комплекты иммуноферментных наборов реагентов для определения высокоинформативных маркеров патологии иммунных и аллергических процессов, а также тропонина I в клинико-лабораторной диагностике болезни сердечно-сосудистой системы (СП ООО «Фармлэнд»).

- Разработаны технологии выделения концентрата витаминов *E* и *F* из рапсового масла для кормовых добавок (СЗАО «Гроднобиопродукт»).

- Разработаны и освоены в производстве технология изготовления стабилизированного пищевого льняного масла и серия биологически активных добавок к пище на основе льняного масла (ООО «Клуб «Фарм-Эко», Брестская область).

- На предприятиях «Белэлектроремонт» нашла широкое применение технология демонтажа обмоток статоров электродвигателей гидролитическим способом.

- Разработаны огнезащитные составы различного назначения и технологии их получения (ОАО «Гомельский химический завод», ОАО «Могилевхимволокно» и др.).

- Разработаны технологии получения новых видов самозатухающих волокон из растворов полимеров различных видов (ОАО «СветлогорскХимволокно»).

Постоянно проводится целенаправленная работа по подготовке кадров высшей квалификации. Институт является бесспорным лидером среди научно-исследовательских организаций химического профиля в Республике Беларусь по подготовке кандидатов и докторов наук. На базе института подготовлены и защищены 25 докторских и 201 кандидатская диссертации, в том числе за последние 5 лет – 4 докторские и 21 кандидатская. Помимо удовлетворения собственных потребностей в кадрах высшей квалификации институт готовит высококвалифицированных специалистов для преподавания в БГУ и других учебных заведениях, для работы в научных учреждениях и научно-производственных предприятиях.

Институт плодотворно сотрудничает с рядом научных центров России (Объединенный институт ядерных исследований, г. Дубна; Институт проблем химико-энергетических технологий СО РАН, г. Бийск; Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет); Институт химической физики РАН, г. Черноголовка), Германии (Институт физи-

ки Дортмундского университета, Физико-химический институт Гамбургского университета, Институт им. Отто Шотта Йенского университета, Лейпцигский университет, Институт вирусологии и антивирусной терапии, г. Йена), Республики Корея (Корейский институт промышленных технологий, Корейский институт материаловедения), Нидерландов (Лейденский университет), Китая (Хэйлунцзянский институт нефтехимии), Японии (Университет г. Киото), Португалии (Университет г. Авейро) и др.

По результатам исследований издано 65 научных изданий (монографии, сборники научных трудов, материалы конференций, справочные издания), 34 учебника и учебных пособия для студентов химических и других специальностей, из них 10 – с грифом Министерства образования Республики Беларусь. Сотрудниками института опубликовано около 6 тыс. научных статей и более 5 тыс. тезисов докладов, в том числе за последние 5 лет – 6 монографий, 9 сборников статей и тезисов докладов, 13 учебных пособий, 1027 статей и 909 тезисов докладов. НИИ ФХП БГУ имеет самый высокий в Беларуси индекс Хирша (*h-index*) – 65, определяемый с использованием базы данных *SCOPUS*, и занимает первую строчку в рейтинге научных организаций и учреждений образования.

На созданные в институте объекты права промышленной собственности получено 915 охранных документов, в том числе 708 авторских свидетельств СССР на изобретение, 184 патента на изобретение, 7 патентов на полезную модель, 16 свидетельств о регистрации товарных знаков. В патентном ведомстве зарегистрированы 28 лицензионных договоров на право использования объектов промышленной собственности. За последние 5 лет получено 105 охранных документов на объекты права промышленной собственности и зарегистрировано 20 лицензионных договоров, платежи по которым составили более 800 млн руб. НИИ ФХП БГУ признан победителем конкурса 2012 года «Организация изобретательской деятельности и управление интеллектуальной собственностью» и награжден Дипломом Национального центра интеллектуальной собственности.

За последние 10 лет разработки института отмечены Гран-при, 44 медалями (22 золотые, 13 серебряных, 8 бронзовых и одна специальная) и 23 дипломами на международных выставках и салонах.

За значительный вклад в организацию и практическую реализацию результатов научных исследований в Республике Беларусь, подготовку кадров высшей квалификации в области химии и химической технологии коллектив НИИ ФХП БГУ награжден Почетной грамотой Совета Министров Республики Беларусь (2009 г.). По итогам республиканского соревнования среди организаций науки и научного обслуживания за 2005–2012 гг. институт семь раз признавался победителем и Указами Президента Республики Беларусь занесен на Республиканскую Доску почета.

Указом Президента Республики Беларусь от 9 сентября 2013 г. № 401 доктор хим. наук М. В. Артемьев, академики НАН Беларуси А. И. Лесникович и О. А. Ивашкевич удостоены Государственной премии в области науки и техники за цикл работ «Новые неорганические соединения и материалы на основе микро- и наноразмерных частиц: получение, свойства, применение».

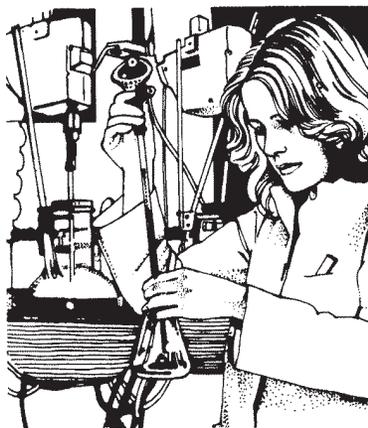
Подводя итог деятельности НИИ ФХП БГУ за последние годы, можно заключить, что институт – наиболее эффективно работающий научный коллектив страны.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЕ ССЫЛКИ

1. Химические проблемы создания новых материалов и технологий : сб. ст. к 20-летию НИИ ФХП БГУ / под ред. В. В. Свиридова. Минск : БГУ, 1998.
2. Избранные научные труды Белорусского государственного университета : в 7 т. Т. 5. Химия / отв. ред. В. В. Свиридов. Минск : БГУ, 2001.
3. Химические проблемы создания новых материалов и технологий : сб. ст. Вып. 1 / под ред. О. А. Ивашкевича. Минск : БГУ, 2003.
4. Химические проблемы создания новых материалов и технологий : сб. ст. Вып. 2 / под ред. О. А. Ивашкевича. Минск : БГУ, 2003.
5. Химические проблемы создания новых материалов и технологий : сб. ст. Вып. 3 / под ред. О. А. Ивашкевича. Минск : БГУ, 2008.

I

ХИМИЯ ГЕТЕРОГЕННЫХ И НАНОСТРУКТУРНЫХ СИСТЕМ



УДК 544.654.2+548.735+544.653

Ю. Н. БЕКИШ, С. К. ПОЗНЯК,
Т. В. ГАЕВСКАЯ, Л. С. ЦЫБУЛЬСКАЯ

СОСТАВ, СТРУКТУРА И КОРРОЗИОННЫЕ СВОЙСТВА ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИ ОСАЖДЕННЫХ СПЛАВОВ НИКЕЛЬ-КОБАЛЬТ-БОР

*НИИ физико-химических проблем
Белорусского государственного университета, Минск, Беларусь*

Предложен электролит для осаждения тройных сплавов Ni–Co–B с содержанием бора от 3 до 27 ат. %. Показано, что сплавы Ni–Co–B, содержащие 4–6 ат. % бора, имеют дефектную кристаллическую решетку никеля; при концентрации бора 8 ат. % формируются аморфно-кристаллические, а при 15 ат. % и более – аморфные покрытия. Изучена коррозионная стойкость покрытий Ni–Co–B и установлено, что в 3,5 % растворе NaCl наблюдается питтинговое поражение покрытий Ni–Co и Ni–Co–B, содержащих бор в малых концентрациях (4 ат. %). При длительном тестировании аморфные сплавы с высоким содержанием бора демонстрируют заметное снижение скорости коррозии из-за образования сравнительно плотной пленки из продуктов коррозии, что в сочетании с отсутствием питтинговой коррозии обеспечивает им более высокую коррозионную устойчивость по сравнению с поликристаллическими и аморфно-кристаллическими сплавами Ni–Co–B с содержанием бора 4–8 ат. %.

The electrolyte for deposition of ternary Ni–Co–B alloys with boron content from 3 to 27 at. % has been proposed. Electrodeposited Ni–Co–B coatings with a boron content of 4–6 at. % constitute a solid solution of boron in f.c.c. Ni lattice with a substituted-interstitial type. The increase in the boron content leads to a rise of the crystal lattice deficiency. The Ni–Co–B coating containing 8 at. % B consists both of crystalline phase of Ni f.c.c. lattice and amorphous phase. The coatings with 15 at. % B and more are amorphous. The corrosion resistance of the Ni–Co–B coatings was studied in 3,5 % NaCl solution. The pitting corrosion was found to be characterized for the plane Ni–Co coatings and the Ni–Co–B ones with low boron content (4 at. %). During prolonged corrosion testing the amorphous alloys with high boron content demonstrate a significant decrease in the corrosion rate due to the formation of a relatively compact film of the corrosion products. Along with the absence of the pitting corrosion for these coatings, this film provides the higher corrosion stability for them in comparison with polycrystalline and amorphous-crystalline Ni–Co–B alloys.

Ключевые слова: сплав никель–кобальт–бор, электрохимическое осаждение, структура, кристаллическая решетка, коррозионная стойкость.

Keywords: nickel–cobalt–boron alloy, electrodeposition, structure, crystal lattice, corrosion resistance.

Сплавы на основе металлов подгруппы железа широко используются в промышленности благодаря их улучшенным физико-механическим, коррозионно-химическим и магнитным свойствам, которые, как известно, в значительной степени определяются их составом и структурой. Включение неметаллических элементов (бор, фосфор, сера) в состав таких сплавов может приводить к заметному изменению их структуры [1–6]. В частности, при содержании металлоида более 10–15 ат. % в ряде случаев наблюдается аморфизация сплава. Аморфные фосфор- и борсодержащие сплавы на основе никеля находят широкое применение в электронике в качестве твердых износостойких и коррозионностойких покрытий с хорошей способностью к пайке и ультразвуковой сварке [1, 2, 7–9]. Наряду с практическим использованием процесс электрохимического осаждения сплавов на основе металлов подгруппы железа представляет теоретический интерес, поскольку при формировании систем Fe–Co, Ni–Co и Fe–Ni наблюдается эффект аномального соосаждения [10–16], при котором менее благородный металл восстанавливается предпочтительнее, чем более благородный. В результате содержание менее благородного металла в покрытии выше, чем в электролите. В литературе рассматриваются различные механизмы аномального соосаждения металлов подгруппы железа, связанные с изменением pH приэлектродного слоя электролита, конкурентной адсорбцией, подпотенциальным осаждением и быстрой кинетикой восстановления высокоспиновых комплексов менее благородных металлов [10–16].

Среди сплавов подгруппы железа наибольший интерес представляют покрытия на основе сплава Ni–Co, которые характеризуются не только хорошей адгезией, улучшенными механическими и коррозионными свойствами, но и высокой термической стабильностью [17–24]. Известно, что сплавы Ni–Co формируются в виде твердых растворов во всей области концентраций и могут быть получены методом электроосаждения из таких водных растворов, как хлоридный [22, 25], сульфаматный [10, 25] и сульфатно-хлоридный [17, 25]. По экономическим, экологическим и технологическим характеристикам наибольшее распространение получил сульфатно-хлоридный электролит.

По сравнению с двойными сплавами Ni–Co тройные сплавы Ni–Co–B заметно менее изучены. Основная информация касается химически осажденных аморфных сплавов Ni–Co–B, их активности в качестве катализатора реакции гидрирования, а также изучения их структурно-фазовых превращений и магнитных характеристик [26–31]. Имеются сведения об электрохимически осажденных тройных сплавах Ni–Co–B, где в качестве источника бора были использованы амин-бораны (диметиламин- [32, 33] и триметиламин-

боран [34]). Кампилло и другие [32] получили сплав Ni–Co–B состава (71,28 масс. % Ni, 26,66 масс. % Co и 1,96 масс. % B) методом электрохимического осаждения и исследовали его структуру и каталитические свойства в реакции электролиза воды. Позже ими была исследована коррозионная стойкость этого сплава, электроосажденного на сталь и сплав алюминия [33]. Онода и другие [34] изучили магнитные свойства мультислойного покрытия Ni–Co–B с чередующимися поликристаллическими и аморфными слоями, чередование которых обеспечивали изменением плотности тока.

Цель настоящей работы состоит в получении тройных сплавов Ni–Co–B в широком диапазоне концентраций бора методом электрохимического осаждения и изучении их структуры, морфологии поверхности и коррозионных свойств в зависимости от состава покрытий.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Электрохимическое осаждение сплавов Ni–Co проводили из сульфатно-хлоридного электролита следующего состава (моль/дм³): NiSO₄ – 0,99–0,50; NiCl₂ – 0,17; CoCl₂ – 0,01–0,50; H₃BO₃ – 0,37; Na₂SO₄ – 0,20; pH 4. Суммарная концентрация ионов Ni²⁺ и Co²⁺ в растворе поддерживалась на уровне 1 моль/дм³. Все покрытия были осаждены на медные подложки при плотности тока 0,02 А/см² и температуре 30 °С без перемешивания. Тройные сплавы Ni–Co–B (в дальнейшем обозначены Ni–Co(X)–B(Y), где X и Y – концентрации кобальта и бора в атомных процентах) были получены в тех же условиях, что и сплавы Ni–Co, путем введения в качестве источника бора 0,0003–0,12 моль/дм³ декагидро-*клозо*-декабората натрия (Na₂B₁₀H₁₀) в электролит. Перед осаждением сплавов медные подложки полировали, обезжировали и травили. Толщина покрытий, оцененная гравиметрическим методом, составляла ~25–30 мкм. Содержание никеля и кобальта в покрытии определяли рентгенофлуоресцентным методом (ElvaX Light SDD, Украина), бора – потенциометрическим титрованием в присутствии маннита. Структуру и фазовый состав покрытий изучали рентгенодифракционным методом (HZG-4A (Carl Zeiss, JENA)) с использованием монохроматизированного CoK_α-излучения в условиях прецизионной съемки. Параметр решетки *a* никеля определяли, используя дифракционные пики 111 и 222. Морфологию поверхности покрытий изучали с помощью сканирующего электронного микроскопа LEO-1420.

Поляризационные измерения были выполнены с помощью потенциостата Gamry в трехэлектродной двухкамерной ячейке из пирекса. Платиновый и насыщенный хлорсеребряный электроды с капилляром Лугина использовали в качестве противоиэлектрода и электрода сравнения соответственно. Площадь рабочего электрода составляла 1 см². Потенциодинамические поляризационные кривые были записаны со скоростью развертки потенциала 0,5 мВ/с. Все измерения проводили в 3,5 % растворе NaCl в равновесии с воздухом. Электрохимические импедансно-спектроскопические измерения выполняли пе-

риодически в процессе длительного иммерсионного тестирования образцов в 3,5 % растворе NaCl. Импедансные измерения выполнены с использованием потенциостата Gamry в трехэлектродной схеме подключения в области частот от $5 \cdot 10^4$ до $3 \cdot 10^{-3}$ Гц с шагом семь точек на каждую декаду. Все импедансные спектры получены при коррозионном потенциале и использовании внешнего синусоидального возмущения с амплитудой 10 мВ.

Спектры комбинационного рассеяния (КР) были записаны при комнатной температуре на 3D сканирующем конфокальном микроскопе с КР-спектрометром «Nanofinder High End» (LOTIS ТП, Беларусь—Япония). Комбинационное рассеяние возбуждали твердотельным лазером с длиной волны 532 нм. Перед измерениями проводили спектральную калибровку прибора с использованием встроенной газоразрядной лампы с погрешностью менее 1 см^{-1} .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Электрохимическое осаждение сплавов Ni–Co–В. Из электролита, состав которого приведен в предыдущем разделе, могут быть получены сплавы Ni–Co с содержанием кобальта от 3 до 94 ат. %. Во всех случаях наблюдается аномальное соосаждение никеля и кобальта, что согласуется с литературными данными [10, 15, 16, 22]. Ранее было показано, что наилучшими механическими и коррозионными свойствами обладают сплавы Ni–Co с содержанием кобальта 25–30 ат. % [10, 18]. Поэтому для исследования влияния концентрации включенного в сплав бора был выбран электролит, содержащий 0,70 М NiSO₄, 0,17 М NiCl₂, 0,13 М CoCl₂, 0,37 М Н₃ВО₃ и 0,20 М Na₂SO₄, из которого осаждаются покрытия Ni–Co с 30 ат. % кобальта. Введение декагидро-κлозо-декабората натрия в такой электролит приводит к соосаждению бора с никелем и кобальтом (при плотности тока 0,02 А/см² скорость осаждения тройного сплава Ni–Co–В составляет 25 ± 1 мкм/ч). С увеличением концентрации декагидро-κлозо-декабората натрия от 0,0003 до 0,12 М содержание бора в покрытии возрастает от 3 до 27 ат. % (рис. 1, кривая 1). Одновременно содержание кобальта уменьшается от 27 до 6 ат. % (рис. 1, кривая 2), содержание никеля колеблется в пределах от 67 до 73 ат. %, при этом соотношение Ni : Со растет от 3 до 11. Полученные результаты свидетельствуют о том, что введение борсодержащей добавки в электролит оказывает заметное влияние на эффект аномального соосаждения никеля с кобальтом. При высоких концентрациях Na₂B₁₀H₁₀ наблюдается уже нормальное соосаждение при соотношении концентраций ионов $\text{Co}^{2+}/\text{Ni}^{2+}$ в электролите, равном 0,1.

Структура и морфология поверхности сплавов Ni–Co–В. На рис. 2 приведены рентгенограммы свежесозаженных покрытий Ni–Co–В. Дифракционные пики, соответствующие кубической гранцентрированной (ГЦК) решетке никеля, наблюдаются для сплавов Ni–Co(30) и Ni–Co–В. Включение бора приводит к перераспределению интенсивностей рефлексов: преимущественным направлением роста кристаллитов становится [111], в отличие от Ni–Co(30),

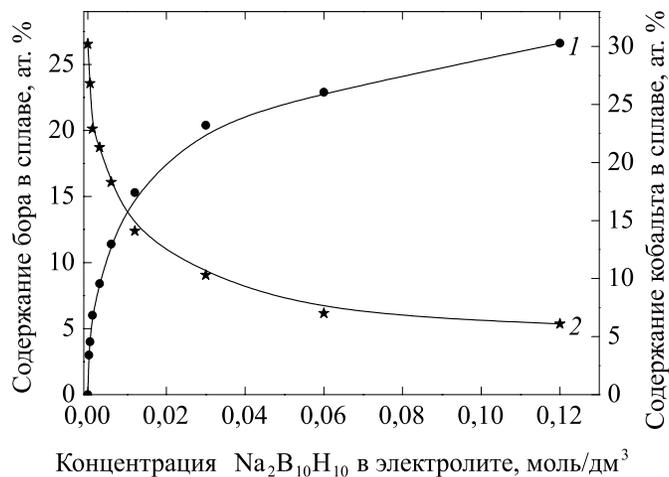


Рис. 1. Зависимость содержания бора (1) и кобальта (2) в сплаве Ni–Co–B от концентрации декагидро-κлозо-декабората натрия в электролите

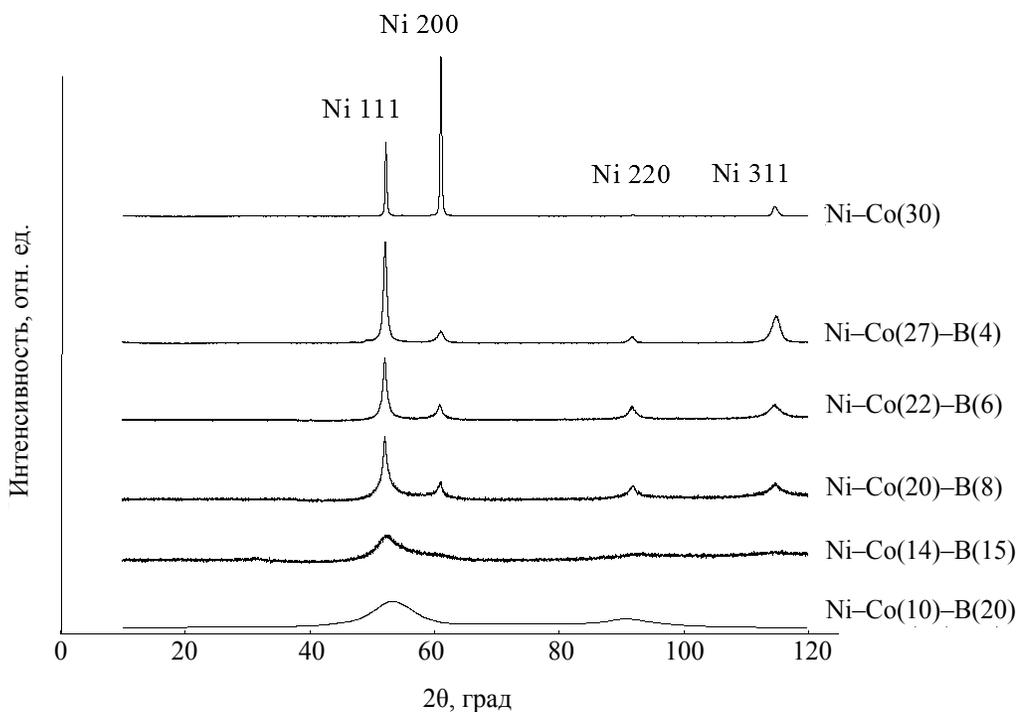


Рис. 2. Рентгенограммы покрытий Ni–Co(30) и Ni–Co–B

преимущественным направлением роста которого является [100]. С повышением содержания бора от 4 до 8 ат. % происходит увеличение физического уширения наблюдаемых рефлексов, что может быть связано либо с уменьшением размеров кристаллитов, либо с увеличением дефектности кристаллической решетки покрытий. В пользу второго предположения свидетельствует тот факт, что величина физического уширения рефлексов пропорциональна тангенсу угла рассеяния ($\beta \sim \text{tg}\theta$). Это указывает на присутствие в покрытии дальнедействующих полей атомных смещений, связанных с дефектами кристаллической решетки (дислокации, вакансии, примесные атомы) [35]. На рентгенограмме покрытия Ni–Co(20)–B(8) на фоне основных рефлексов в интервале углов 2θ от 45° до 65° наблюдается появление размытого гало (см. рис. 2), что свидетельствует о формировании двухфазной системы, состоящей из кристаллической фазы на основе ГЦК решетки никеля и аморфной фазы. На рентгенограмме покрытий Ni–Co(14)–B(15) и Ni–Co(10)–B(20) регистрируется только размытое гало, характерное для аморфных материалов.

Было исследовано влияние содержания бора на параметры элементарной ячейки сплавов Ni–Co–B. Легирование сплава Ni–Co(30) 4 атомными процентами бора приводит к уменьшению параметра решетки a от 0,3526 до 0,3519 нм. Этот факт, как и в случае сплава Ni–B [2], может быть связан с замещением атомов никеля и/или кобальта на атомы бора с меньшим атомным радиусом. Однако расчет параметра кристаллической решетки сплава Ni–Co(27)–B(4), проведенный в предположении замещения атомов никеля и кобальта атомами бора, дает существенно более низкие значения a (0,3498 нм). Известно, что небольшие атомы бора могут занимать октаэдрические пустоты в ГЦК решетке никеля, поэтому можно полагать, что поликристаллическое покрытие Ni–Co(27)–B(4) представляет собой твердый раствор бора в ГЦК решетке никеля замещенно-внедренного типа. Несмотря на то что в случае сплавов Ni–B и Ni–Co–B не соблюдаются правило Юм-Розери для твердых растворов замещения и объемно-размерный критерий Хэгга для растворов внедрения, формирование сплава замещенно-внедренного типа становится возможным по причине того, что электрохимическое осаждение является неравновесным процессом. В литературе имеются сведения о нарушении вышеприведенных правил при формировании металлических сплавов в неравновесных условиях [36, 37]. Увеличение концентрации бора в покрытиях до 6 ат. % не приводит к изменению параметра решетки a , хотя, как было отмечено выше, дефектность кристаллической решетки увеличивается.

На рис. 3 приведены микрофотографии поверхности электроосажденных покрытий. Включение бора в сплав Ni–Co(30) и увеличение его концентрации приводят к существенному изменению морфологии поверхности: исчезают явно выраженные, как в случае сплава Ni–Co(30), элементы кристаллической структуры, поверхность становится более гладкой и однородной.

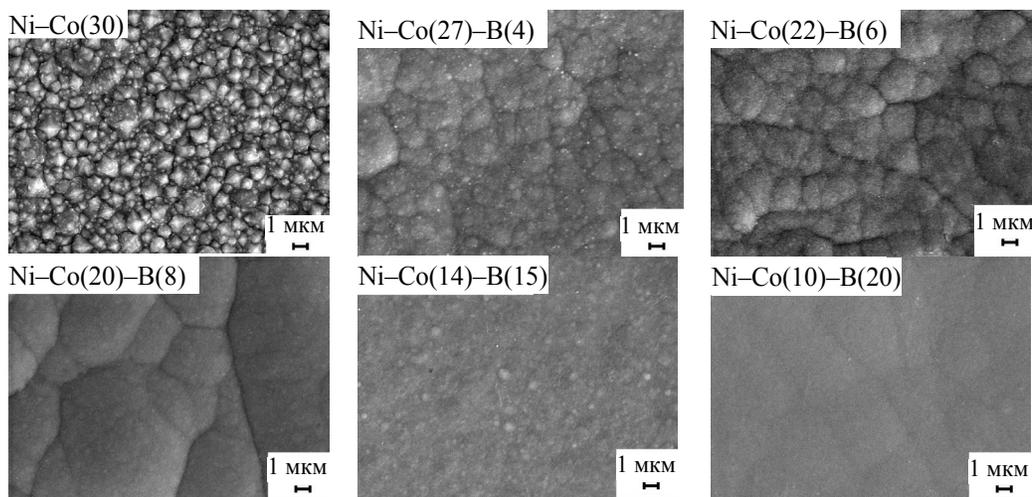


Рис. 3. Микрофотографии поверхности свежесоздаваемых покрытий Ni-Co(30) и Ni-Co-B

Электрохимическое поведение сплавов Ni-Co-B в нейтральном растворе NaCl. На рис. 4 представлены потенциодинамические поляризационные кривые, отражающие поведение покрытий Ni-Co(30) и Ni-Co-B с различным содержанием бора в 3,5 % растворе NaCl. На катодных поляризационных кривых в области потенциалов от коррозионного потенциала до $(-0,95) - (-1,0)$ В

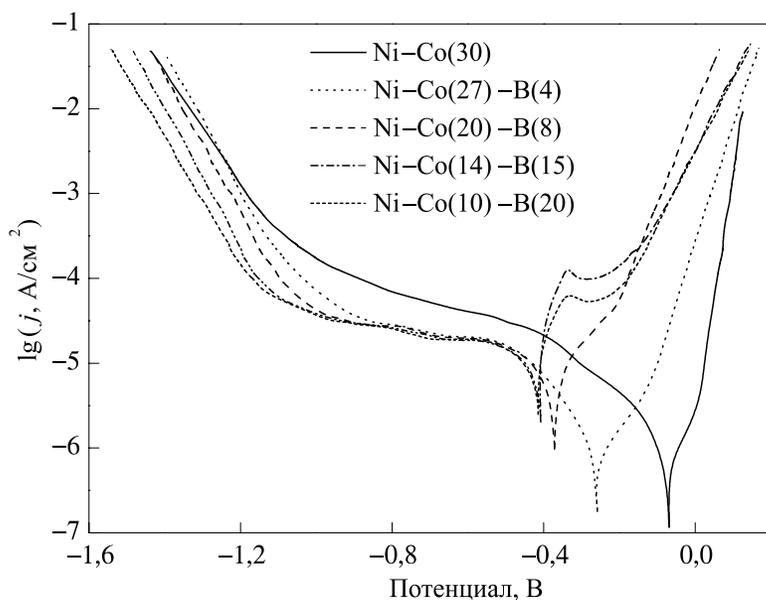


Рис. 4. Поляризационные кривые сплавов Ni-Co(30) и Ni-Co-B в 3,5 % растворе NaCl

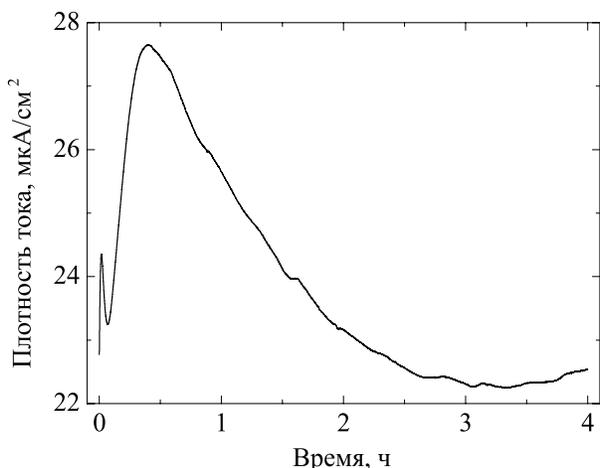


Рис. 5. Зависимость плотности тока от времени, полученная при анодном окислении покрытия Ni-Co(10)-B(20) в 3,5 % растворе NaCl при фиксированном потенциале $-0,29$ В

наблюдается плато предельного тока, соответствующее процессу восстановления кислорода. В более отрицательной области потенциалов происходит значительное повышение плотности тока (j), связанное с реакцией выделения водорода. С ростом содержания бора в покрытиях Ni-Co-B перенапряжение выделения водорода незначительно увеличивается. На анодной поляризационной кривой для сплава Ni-Co(30) можно выделить две характерные области потенциалов. Первая область – от коррозионного потенциала ($-0,06$ В) до 0 В – характеризуется низкими анодными токами (несколько микроампер на 1 см²). Во второй области наблюдается резкое повышение тока с увеличением потенциала (см. рис. 4). Включение бора в сплав Ni-Co(30) и увеличение его содержания приводят к следующим изменениям: коррозионный потенциал смещается в более отрицательную область, анодные токи, соответствующие первой области потенциалов, увеличиваются, тафелевский наклон кривой, соответствующей второй области потенциалов, понижается. Наиболее заметное повышение тока в первой области потенциалов наблюдается для аморфных покрытий Ni-Co(14)-B(15) и Ni-Co(10)-B(20), причем на анодных кривых для этих сплавов появляется ступенька тока.

Чтобы пролить свет на причины повышения анодного тока в этой области потенциалов, были выполнены хроноамперометрические измерения. На рис. 5 представлено изменение тока во времени при фиксированном потенциале $-0,29$ В, выбранном в области потенциалов, где наблюдается ступенька тока для покрытия Ni-Co(10)-B(20). После остановки развертки потенциала наблюдается сложный характер зависимости тока от времени: первоначально ток продолжает расти во времени, затем резко падает, далее снова растет и затем начинает постепенно понижаться до достижения квазистационарного значения. Исследование морфологии поверхности покрытия Ni-Co(10)-B(20) после 4 ч поляризации в потенциостатическом режиме показало, что на поверхности сплава появляются нанокристаллиты игольчатой формы (рис. 6). Для выяснения природы формирующихся нанокристаллитов были записаны спектры комбинационного рассеяния от поверхности этих сплавов до и после

анодной поляризации, которые представлены на рис. 7. В то время как в спектре свежееосажденного сплава Ni–Co(10)–B(20) пики отсутствуют (рис. 7, а), в спектре анодно поляризованного покрытия появляются два пика с максимумами при 468 и 527 см⁻¹ (рис. 7, б). Следует отметить, что сходные КР-пики наблюдаются также и в спектре сплава Ni–Co(10)–B(20) после длительного выдерживания в 3,5 % растворе NaCl без поляризации (рис. 7, в) и могут быть отнесены, как будет далее показано, к наличию смешанных гидроксидов никеля и кобальта.

Принимая во внимание полученные результаты и литературные данные, можно предположить следующую интерпретацию ступеньки анодного тока для покрытий Ni–Co–B в области потенциалов ~ -0,3 В. Малые токи в этой области потенциалов для покрытия Ni–Co(30) свидетельствуют о пассивации его поверхности, которая обеспечивается за счет формирования поверхностной тонкой пленки, состоящей из оксидов-гидроксидов никеля и кобальта. Известно, что бор оказывает дестабилизирующее влияние на процесс формирования пассивной пленки на никеле [38, 39], что может приводить к значительному увеличению анодного тока в пассивной области, сопровождающемуся формированием на поверхности сплава слоя оксидов-гидроксидов кобальта и никеля.

Для получения дополнительной информации о коррозионном поведении сплавов Ni–Co–B были проведены длительные иммерсионные испытания в 3,5 % растворе NaCl с периодическим измерением спектров импеданса. На рис. 8 представлены типичные диаграммы Бode и Найквиста после 25 и 170 ч выдерживания покрытий в хлоридсодержащем растворе. Диаграммы Найквиста для всех покрытий имеют форму слабо искаженного полукруга. С увеличением времени выдерживания от 25 до 170 ч для поликристаллических покрытий Ni–Co(30) и Ni–Co(27)–B(4) полукруг на диаграммах Найквиста уменьшается, а для покрытий Ni–Co(20)–B(8) и Ni–Co(10)–B(20) – увеличивается. На диаграммах Бode наблюдается одна постоянная времени в исследованном частотном диапазоне, что свидетельствует о лимитировании процесса коррозии стадией переноса заряда. Для интерпретации импедансных спектров была использована эквивалентная схема, состоящая из сопротивления раствора (R_s), подключенного последовательно с параллельно соединенными емкостью двойного слоя (Q_{dl}) и сопротивлением переноса заряда (R_{ct}). В использованной эквивалентной схеме емкость двойного слоя Q_{dl} представлена постоянным фазовым элементом Q_{dl} , который описывает отклонение от идеального емкостного поведения вследствие гетерогенности поверхности электродов [2].

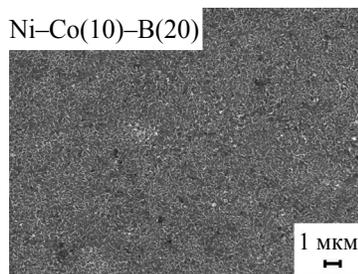


Рис. 6. Микрофотография поверхности покрытия Ni–Co(10)–B(20) после анодного окисления в 3,5 % растворе NaCl в течение 4 ч при фиксированном потенциале -0,29 В

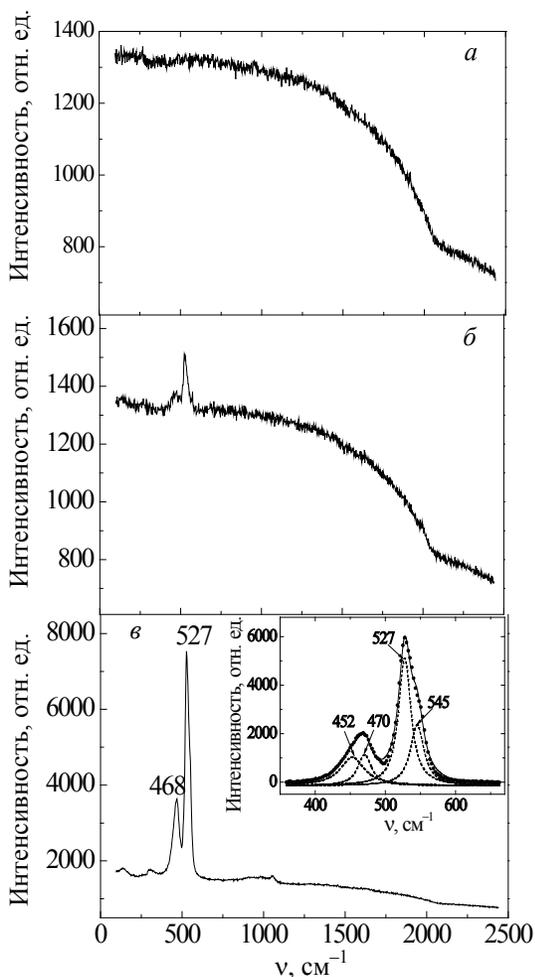


Рис. 7. Спектры КР-покрытия Ni–Co(10)–B(20): свежеосажденного (а), после анодного окисления в 3,5 % растворе NaCl при потенциале $-0,29$ В в течение 4 ч (б), после выдерживания при потенциале разомкнутой цепи в течение 550 ч (в).

На вставке показано математическое разложение спектра покрытия Ni–Co(10)–B(20), приведенного на рис. 7, в

заметно не меняется во времени, а после 300 ч выдерживания начинает незначительно снижаться.

Первоначальный резкий рост R_{ct} для покрытий Ni–Co(30) и Ni–Co–В с малым содержанием бора может быть связан с образованием компактной пассивирующей пленки на поверхности металла. Исследование поверхности

Зависимость рассчитанного из эквивалентной схемы сопротивления переноса заряда от времени выдерживания покрытия в хлоридсодержащем растворе приведена на рис. 9. Как Ni–Co(30), так и тройные сплавы Ni–Co–В сразу после погружения в хлоридсодержащий раствор демонстрируют сравнительно низкое поляризационное сопротивление ($4\text{--}11$ кОм \cdot см²) (рис. 9, вставка). В первые часы иммерсионного тестирования величина R_{ct} резко возрастает для покрытий Ni–Co(30) и Ni–Co–В с содержанием бора 4 ат. % и слабо меняется для аморфных покрытий. Такой начальный рост сопротивления переноса заряда для образцов с малым содержанием бора может быть связан с формированием плотной оксидной пассивирующей пленки на поверхности сплавов, что хорошо согласуется с ранее приведенными результатами (см. рис. 4). Изменение R_{ct} при дальнейшем увеличении продолжительности иммерсионного тестирования зависит в значительной степени от состава тестируемых покрытий. Так, для сплавов Ni–Co(30) и Ni–Co(27)–B(4) сопротивление переноса заряда продолжает расти до высоких значений (1600 кОм \cdot см² для Ni–Co(30) и 400 кОм \cdot см² для Ni–Co(27)–B(4)), а затем после 50–70 ч выдерживания в агрессивной среде резко падает (см. рис. 9). Затем сопротивление переноса заряда

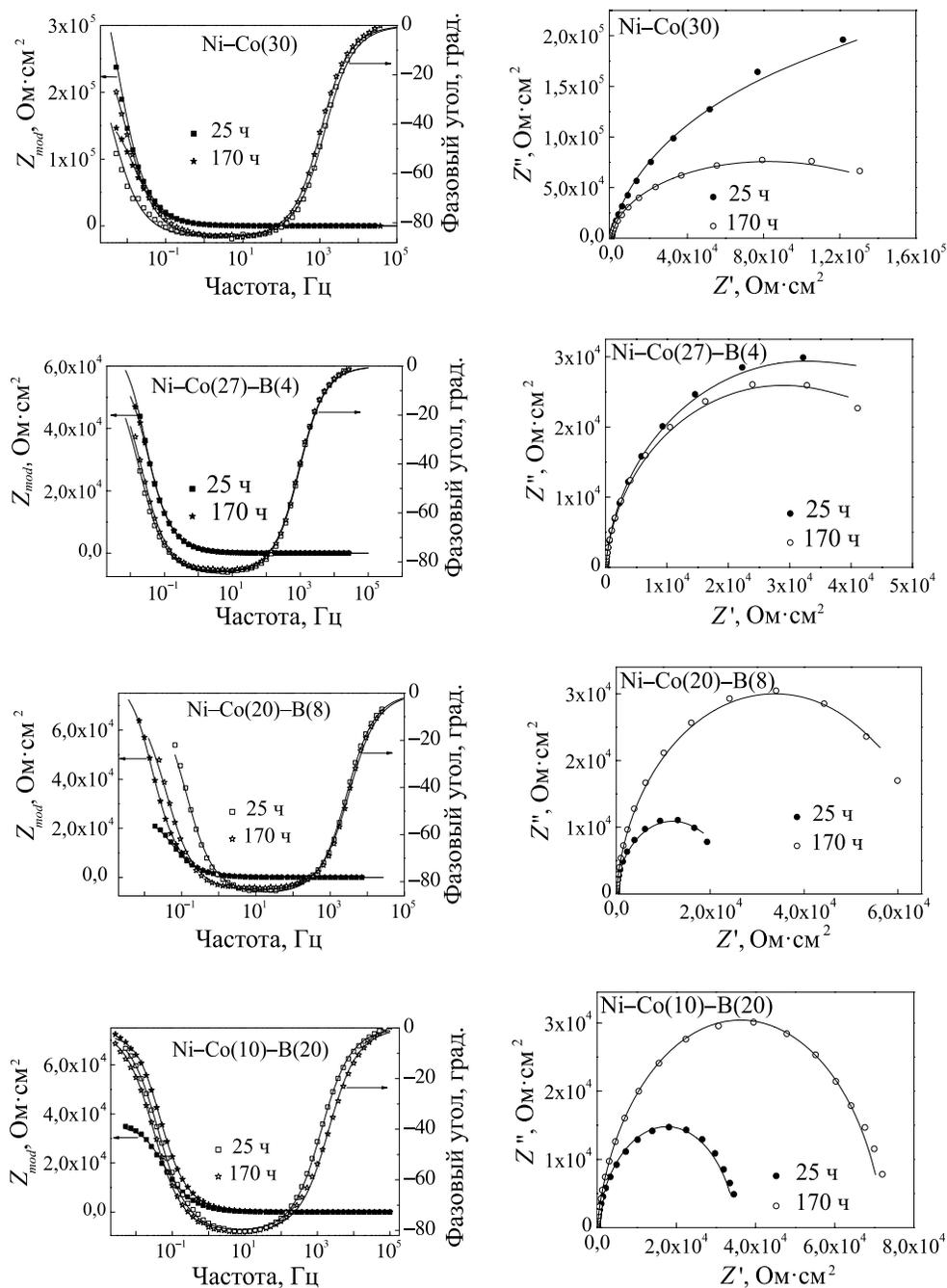


Рис. 8. Диаграммы Бode и Найквиста для сплавов Ni-Co(30) и Ni-Co-B с различным содержанием бора после 25 и 170 ч выдерживания в 3,5 % растворе NaCl

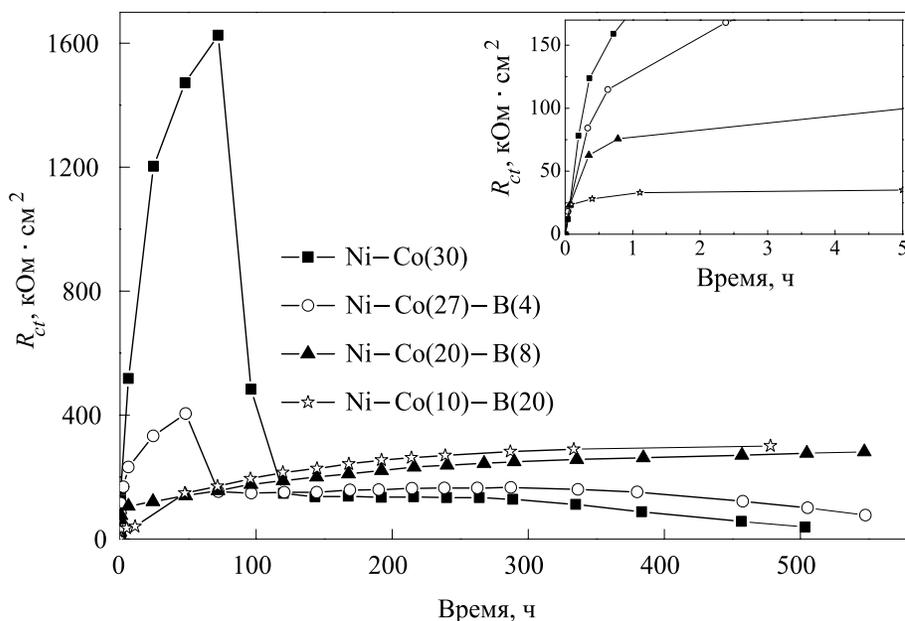


Рис. 9. Зависимость сопротивления переносу заряда покрытий Ni–Co(30) и Ni–Co–B с различным содержанием бора от времени выдерживания в 3,5 % растворе NaCl.

На вставке показано изменение R_{ct} в первые часы коррозионных испытаний

этих покрытий методом сканирующей электронной микроскопии показало, что их морфология заметно не меняется в процессе иммерсионных испытаний, свидетельствуя о том, что образующаяся пассивирующая пленка очень тонкая (рис. 10). Последующее резкое понижение R_{ct} может быть связано с питтинговой коррозией. Хотя эти сплавы имеют плотную микро- либо нанокристаллическую структуру, коррозионно-активные хлорид-ионы из раствора могут постепенно диффундировать к медной подложке по границам зерен, мельчайшим порам либо микротрещинам в покрытии и инициировать коррозионный процесс, приводя к образованию коррозионных питтингов на поверхности, что было подтверждено при изучении поверхности сплавов после нескольких дней выдерживания в хлоридсодержащей среде.

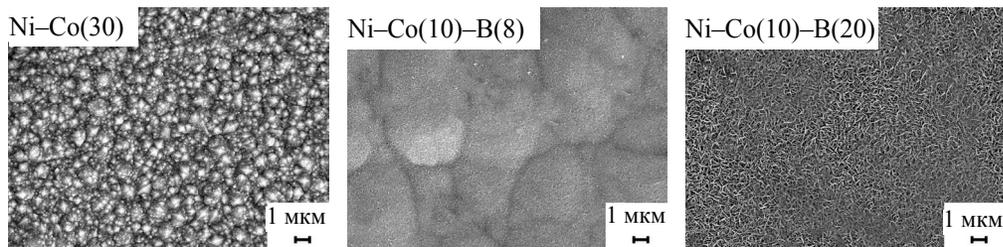


Рис. 10. Микрофотографии поверхности покрытий Ni–Co(30) и Ni–Co–B после выдерживания в 3,5 % растворе NaCl в течение 550 ч

Иное поведение наблюдается для аморфных покрытий Ni–Co–В с высоким содержанием бора. Хотя в первые часы коррозионного тестирования эти покрытия характеризуются более высокой коррозионной активностью, с увеличением времени выдерживания образцов в агрессивной среде сопротивление переносу заряда плавно возрастает и даже превышает значения R_{cr} , наблюдающиеся для покрытий Ni–Co(30) и Ni–Co(27)–В(4) после 120 ч тестирования (см. рис. 9). СЭМ-исследование аморфных покрытий Ni–Co–В, подвергнувшихся длительным коррозионным испытаниям, показало наличие на их поверхности пленки из продуктов коррозии с выраженной игольчатой наноструктурой (см. рис. 3 и 10), в то время как крупные очаги коррозии на таких покрытиях отсутствуют.

На рис. 7, в представлен КР-спектр такой пленки, сформированной на поверхности сплава Ni–Co(10)–В(20) после выдерживания в хлоридсодержащем растворе при потенциале разомкнутой цепи в течение 550 ч. Как видно из спектра, в области частот от 400 до 600 см^{-1} наблюдаются два интенсивных ассиметричных пика при 468 и 527 см^{-1} , а также малоинтенсивные пики в областях 305–315 см^{-1} и 900–1100 см^{-1} . Математическое разложение интенсивных пиков соответствует суперпозиции четырех функций Гаусса, центрированных при 452, 470, 527 и 545 см^{-1} (рис. 7, в, вставка). Анализ литературных данных, касающихся природы продуктов коррозии сплавов Ni–Co в нейтральных хлоридсодержащих средах, позволил сделать предположение, что продуктами коррозии аморфных покрытий Ni–Co–В являются смешанные гидроксиды никеля и кобальта [40–44]. Сопоставление полученных нами КР-спектров с литературными данными [40–42, 44] подтвердило это предположение. Похожие КР-спектры были ранее получены [40, 41, 44] для гидроксида никеля(II), замещенного кобальтом. Было показано, что Co замещает Ni в кристаллической решетке $\beta\text{-Ni}(\text{OH})_2$, что приводит к значительному росту интенсивности полосы в области частот 515–530 см^{-1} по сравнению с полосой в области 450–460 см^{-1} [40, 41, 44]. Полоса при 130–150 см^{-1} может быть отнесена к E-типу колебаний решетки Ni–OH [43]. Пики при 470 и 542 см^{-1} характерны для α -фазы Ni(OH)₂, пики при 452 и 527 см^{-1} – для дефектной решетки $\beta\text{-Ni}_{1-x}\text{Co}_x(\text{OH})_2$ [41, 43]. Широкие пики при 900–1100 см^{-1} , по-видимому, являются гармоническими обертонами интенсивных пиков в области частот 400–600 см^{-1} .

Таким образом, понижение коррозионной активности аморфных покрытий Ni–Co–В может быть связано с формированием и ростом компактной пленки из продуктов коррозии, представляющих собой гидроксиды никеля и кобальта. Хотя эта пленка полностью не препятствует воздействию агрессивных хлорид-ионов на сплав Ni–Co–В, она выполняет функцию диффузионного барьера для транспорта ионов из раствора к поверхности металла.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методом электрохимического осаждения из сульфатно-хлоридного электролита получены покрытия Ni–Co и Ni–Co–В. Установлено, что использо-

вание декагидро-*клозо*-декабората натрия в качестве источника бора позволяет получать тройные сплавы Ni–Co–B с содержанием бора в диапазоне от 3 до 27 ат. % бора. Повышение содержания бора в покрытиях приводит к уменьшению содержания кобальта от 27 до 6 ат. %.

Установлено, что поликристаллические покрытия Ni–Co–B с содержанием бора 4–6 ат. % представляют собой твердый раствор бора в кубической гранецентрированной решетке никеля замещенно-внедренного типа. Повышение содержания бора приводит к трансформации поликристаллической структуры в аморфно-кристаллическую (8 ат. % бора) и далее в аморфную (15 ат. % бора и более).

Влияние бора на коррозионно-химическое поведение покрытий Ni–Co–B в нейтральной хлоридсодержащей среде (3,5 % раствор NaCl) имеет две противоположные тенденции. На начальных стадиях тестирования (50–70 ч) покрытия с малым содержанием бора (≤ 4 ат. %) проявляют низкую коррозионную активность из-за наличия на их поверхности тонкой оксидной пассивирующей пленки. Однако при длительном тестировании эти образцы подвергаются питтинговой коррозии из-за дефектности кристаллической структуры покрытия, что резко повышает скорость их коррозионного разрушения. Покрытия с высоким содержанием бора (15–20 ат. %) проявляют повышенную коррозионную активность на начальных этапах тестирования вследствие отрицательного влияния бора на защитные свойства оксидной пассивирующей пленки. Однако при длительном тестировании аморфные сплавы демонстрируют заметное снижение скорости коррозии из-за образования сравнительно плотной пленки из продуктов коррозии (оксидов-гидроксидов никеля и кобальта), что в сочетании с отсутствием питтинговой коррозии обеспечивает более высокую коррозионную устойчивость аморфных обогащенных бором покрытий по сравнению с поликристаллическими и аморфно-кристаллическими сплавами Ni–Co–B, содержащими меньшее количество бора (4–8 ат. %).

БЛАГОДАРНОСТЬ

Выражаем благодарность кандидату физико-математических наук, доценту кафедры энергофизики физического факультета БГУ А. В. Мазанику за помощь при проведении исследований методом спектроскопии комбинационного рассеяния.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЕ ССЫЛКИ

1. Lee K. H., Chang D., Kwon S. C. // *Electrochim. Acta*. 2005. Vol. 50. P. 4538–4543.
2. Bekish Yu. N., Poznyak S. K., Tsybul'skaya L. S., Gaevskaya T. V. // *Electrochim. Acta*. 2010. Vol. 55. P. 2223–2231.
3. Бекиш Ю. Н., Цыбульская Л. С., Гаевская Т. В. // *Вестн. Белорус. гос. ун-та. Сер. 2. Химия. Биология. География*. 2008. № 3. С. 9–13.
4. Бекиш Ю. Н., Гаевская Т. В., Ивашкевич Л. С., Цыбульская Л. С. // *Вестн. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. хім. навук*. 2007. № 1. С. 36–40.
5. Цыбульская Л. С., Кукарко В. А., Бекиш Ю. Н. [и др.] // *Журн. прикл. химии*. 2008. Т. 81, вып. 9. С. 1479–1483.
6. Бекиш Ю. Н., Гаевская Т. В., Цыбульская Л. С. [и др.] // *Физикохимия поверхности и защита материалов*. 2010. Т. 46, № 3. С. 276–282.
7. Витязь П. А., Кукарко В. А., Цыбульская Л. С. [и др.] // *Трение и износ*. 2010. Т. 31, № 2. С. 159–167.

8. *Krishnaveni K., Sankara Narayanan T. S. N., Seshadri S. K.* // *Mater. Chem. Phys.* 2006. Vol. 99. P. 300–308.
9. *Contreras A., Leon C., Jimenez O.* [et al.] // *Appl. Surf. Sci.* 2006. Vol. 253. P. 592–599.
10. *Golodnitsky D., Rosenberg Yu., Ulis A.* // *Electrochim. Acta.* 2002. Vol. 47. P. 2707–2714.
11. *Saaki K. Y., Talbot J. B.* // *J. Electrochem. Soc.* 1995. Vol. 142. P. 775–782.
12. *Matlosz M.* // *J. Electrochem. Soc.* 1993. Vol. 140. P. 2272–2279.
13. *Zech N., Podlaha E. J., Landolt D.* // *J. Electrochem. Soc.* 1999. Vol. 146. P. 2886–2891.
14. *Dahms H., Croll I. M.* // *J. Electrochem. Soc.* 1965. Vol. 112. P. 771–775.
15. *Bai A., Hu C.-C.* // *Electrochim. Acta.* 2002. Vol. 47. P. 3447–3456.
16. *Fan C., Piron D. L.* // *Electrochim. Acta.* 1996. Vol. 41. P. 1713–1719.
17. *Tian L., Xu J., Xiao S.* // *Vacuum.* 2011. Vol. 86. P. 27–33.
18. *Srivastava M., Selvi V. E., Grips V. K. W., Rajam K. S.* // *Surf. Coating. Tech.* 2006. Vol. 201. P. 3051–3060.
19. *Tian L., Xu J., Qiang C.* // *Appl. Surf. Sci.* 2011. Vol. 257. P. 4689–4694.
20. *Mehra N. C., Sharma S. K.* // *Thin Solid Films.* 1988. Vol. 156. P. 93–104.
21. *Cojocar P., Magagnin L., Gomez E., Valles E.* // *J. Alloy. Compd.* 2010. Vol. 503. P. 454–459.
22. *Gomez E., Ramirez J., Valles E.* // *J. Appl. Electrochem.* 1998. Vol. 28. P. 71–79.
23. *Lupi C., Dell’Era A., Pasquali M., Imperatori P.* // *Surf. Coat. Technol.* 2011. Vol. 205. P. 5394–5399.
24. *Hibbard G. D., Aust K. T., Erb U.* // *Mater. Sci. Eng.: A.* 2006. Vol. 433. P. 195–202.
25. *Hansal W. E. G., Tury B., Halmdienst M.* [et al.] // *Electrochim. Acta.* 2006. Vol. 52. P. 1145–1151.
26. *Sankara Narayanan T. S. N., Stephan A., Guruskanthan S.* // *Surf. Coat. Technol.* 2004. Vol. 179. P. 56–62.
27. *Vargas J., Ramos C., Zysler R. D., Romero H.* // *Physica B.* 2002. Vol. 320. P. 178–180.
28. *Zysler R. D., Romero H., Ramos C. A.* [et al.] // *J. Magn. Magn. Mater.* 2003. Vol. 266. P. 233–242.
29. *Wang H., Yu Z., Chen H.* [et al.] // *Appl. Catal. Gen.* 1995. Vol. 129. P. L143–L149.
30. *Yu Z.-B., Qiao M.-H., Li H.-X., Deng J.-F.* // *Appl. Catal. Gen.* 1997. Vol. 163. P. 1–13.
31. *Li H., Wu Y., Zhang J.* [et al.] // *Appl. Catal. Gen.* 2004. Vol. 275. P. 199–206.
32. *Campillo B., Sebastian P. J., Gamboa S. A.* [et al.] // *Mater. Sci. Eng.: C.* 2002. Vol. 19. P. 115–118.
33. *Gamboa S. A., Gonzalez-Rodriguez J. G., Valenzuela E.* [et al.] // *Electrochim. Acta.* 2006. Vol. 51. P. 4045–4051.
34. *Onoda M., Shimizu K., Tsuchiya T., Watanabe T.* // *J. Magn. Magn. Mater.* 1993. Vol. 126. P. 595–598.
35. *Кривоглаз М. А.* Дифракция рентгеновских лучей и нейтронов в неидеальных кристаллах. Киев : Наукова думка, 1983.
36. *Bansal C., Gao Z. Q., Hong L. B., Fultz B.* // *J. Appl. Phys.* 1994. Vol. 76. P. 5961–5966.
37. *Kubalova L. M., Fadeeva V. I., Sviridov I. A.* // *Rev. Adv. Mater. Sci.* 2008. Vol. 18. P. 360–365.
38. *Lekatou A., Marinou A., Patsalas P., Karakassides M. A.* // *J. Alloys Comp.* 2009. Vol. 483. P. 514–518.
39. *Mitov M., Todorova R., Manev S. T., Popov A.* // *J. Mater. Sci. Lett.* 1997. Vol. 16. P. 1712–1715.
40. *Audemer A., Delahaye A., Farhi R.* [et al.] // *J. Electrochem. Soc.* 1997. Vol. 144. P. 2614–2620.
41. *Deabate S., Fourgeot F., Henn F.* // *Power Sources.* 2000. Vol. 87. P. 125–136.
42. *Yan W., Wang D., Botte G. G.* // *Electrochim. Acta.* 2012. Vol. 61. P. 25–30.
43. *Hall D. S., Lockwood D. J., Poirier Sh.* [et al.] // *J. Phys. Chem. A.* 2012. Vol. 116. P. 6771–6776.
44. *Bernard M. C., Cortes R., Keddam M.* [et al.] // *J. Power Sources.* 1996. Vol. 63. P. 247–254.

Поступила в редакцию 20.12.2013.

УДК 541.64+630.432

В. В. БОГДАНОВА¹, В. П. КИРЛИЦА²,
О. И. КОБЕЦ¹**ПРИМЕНЕНИЕ ПОЛНОГО ФАКТОРНОГО
ЭКСПЕРИМЕНТА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ
МЕХАНИЗМА ИНГИБИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ
ОГНЕПРЕГРАЖДАЮЩИХ СРЕДСТВ**¹*НИИ физико-химических проблем**Белорусского государственного университета, Минск, Беларусь*²*Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь*

Для нахождения факторов, оказывающих определяющее влияние на эффективность азот-, фосфорсодержащих замедлителей горения по отношению к древесине, торфу, пенополиуретану и вспенивающимся краскам по металлу, использован метод математического планирования эксперимента. Установлено, что прекращение горения природных горючих материалов происходит главным образом вследствие ингибирования радикальных реакций в газовой фазе летучими азотсодержащими продуктами. В случае антипиреновой композиции для пенополиуретана характерен паритетный механизм огнезамедлительного действия: образование в конденсированной фазе фосфорсодержащих теплоизолирующих структур и поступление в газовую фазу галоген- и азотсодержащих ингибиторов горения. Для вспучивающихся красок найдено, что наиболее значимыми компонентами, вносящими определяющий вклад в их огнезащитные свойства, являются карбонизирующий агент и антипирен.

The method of mathematical planning of the experiments was used for determination of the leading factors influencing on the efficiency of nitrogen-phosphorus-containing flame inhibitors for wood, peat, polyurethane foam and expandable paints. It was found that the inhibition of free radical reactions in the gaseous phase with volatile nitrogen products is the dominating mechanism of burn termination of combustible natural materials (wood, peat). The fire-retardant composition for polyurethane foam was characterized by a complex burning termination mechanism: the formation of phosphorus-containing insulating structures in the condensed phase and the emanation of halogen- and nitrogen-containing volatile compounds into the gaseous phase. It was shown that the carbonization agent and flame retardant are the most significant components which determine the fire-retardant properties of the expandable paints.

Ключевые слова: азот-, фосфорсодержащие замедлители горения, планирование эксперимента, огнезащитная эффективность, механизм огнезамедлительного действия.

Keywords: nitrogen-phosphorus-containing flame inhibitors, planning of the experiments, fire-retardant efficiency, burning termination mechanism.

Применение азот-, фосфорсодержащих замедлителей горения (ЗГ) перспективно при разработке наиболее экономичных огнезащитных, огнетушащих средств для природных, синтетических материалов, пленкообразующих термозащитных покрытий по металлу. До настоящего времени в литературе отсутствует информация о механизме синергического и ингибирующего действия азот-, фосфорсодержащих ЗГ, что обусловлено специфичностью горения твердых горючих материалов (ТГМ) в присутствии ЗГ, которая заключается в протекании последовательно-параллельных превращений горючих материалов, антипиренов, продуктов их разложения как в конденсированной, так и в газовой фазах. Это, в свою очередь, сдерживает направленное создание соответствующих современным требованиям средств тушения и огнезащиты ТГМ и увеличения предела огнестойкости металла.

Для исследования причин, обуславливающих различную эффективность антипиренирующих свойств разрабатываемых замедлителей горения, нами ранее проведены исследования поступления в газовую фазу летучих ингибиторов горения (азота и фосфора) и свойств защитных расплавов и вспененных структур, образованных в предпламенной зоне конденсированной фазы [1–4].

С целью получения дополнительной информации о роли факторов, вносящих доминирующий вклад в ингибирование горения синтетических и природных полимерных горючих материалов (пенополиуретана, древесины, торфа), а также в процесс образования теплоизолирующих вспененных покрытий при воздействии высоких температур на огнезащитные краски по металлу использовано построение математических моделей, адекватно описывающих показатели огнезащитной и огнетушащей эффективности с применением математического аппарата оптимального планирования экспериментов [5–8].

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Огнетушащую эффективность по отношению к торфу определяли по методике [9], в ходе которой находили относительную потерю массы образца торфа (в %) после огневых испытаний.

Определение огнезащитной эффективности по отношению к древесине проводили в соответствии с ГОСТ 16363 по потере массы (в %) образца огнезащитной древесины, помещенного в «керамическую трубу» над пламенем газовой горелки. Огнезащитно-огнетушащее средство (ОТС) считали эффективным при $\Delta m \leq 25$ %.

Оценку теплоизолирующей эффективности покрытий, предназначенных для повышения пределов огнестойкости стальных строительных конструкций, проводили по лабораторной методике [10]. Теплоизолирующую эффективность термовспенивающейся краски считали удовлетворительной, если время достижения температуры 500 °С на обратной стороне испытуемой огнезащитной металлической пластины (при начальной толщине краски 0,5 мм) было не менее 30 мин.

Огневые испытания огнезащищенного пенополиуретана (ППУ) осуществляли по ГОСТ 12.1.044 (п. 4). Материал относили к группе трудногорючих, если потеря массы образца после огневых испытаний была менее 60 %, а приращение температуры газообразных продуктов горения – менее 60 °С.

Использовали критерий адекватности математических моделей с повторными наблюдениями в каждой точке полного факторного эксперимента (ПФЭ) [6]:

$$\frac{(N-n)(m \cdot \bar{Y}'\bar{Y} - N \cdot \|\hat{\theta}\|^2)}{(n-p)(Y'Y - m\bar{Y}'\bar{Y})} \leq F_{\alpha; n-p, N-n}, \quad (1)$$

где n – число различных точек в ПФЭ; m – число повторных наблюдений в каждой точке ПФЭ; p – число неизвестных параметров модели; \bar{Y} – вектор средних наблюдаемых значений в каждой точке спектра ПФЭ; $F_{\alpha; n-p, N-n}$ – квантиль уровня значимости α распределения Фишера с $n-p$, $N-n$ степенями свободы. При выполнении неравенства (1) модель признается адекватной полученным наблюдениям на уровне значимости α .

Значимость коэффициентов в математических моделях определяли с использованием критерия Стьюдента [6]. Коэффициент θ_j значим, если

$$\frac{|\hat{\theta}_j|}{s\sqrt{c_{jj}}} > t_{\alpha, N-p}, \quad (2)$$

где $t_{\alpha, N-p}$ – квантиль уровня α распределения Стьюдента с $N-p$ степенями свободы; c_{jj} – j -й диагональный элемент обратной матрицы $(X'X)^{-1}$; s^2 – несмещенная оценка дисперсии равноточных наблюдений. Для ПФЭ $c_{jj} = \frac{1}{N}$, значение $s\sqrt{c_{jj}}$ рассчитывается по соответствующей статистической функции из электронных таблиц *Excel*, $t_{\alpha, N-p}$ – квантиль уровня α распределения Стьюдента с $N-p$ степенями свободы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оптимизация рецептуры и огнезащитно-огнетушащих свойств ОТС для древесины и торфа. В качестве объекта исследования, обладающего комплексным огнепреграждающим действием (тушение древесины, торфа и огнезащита древесины), выбрана синтетическая дисперсия аммонийсодержащих фосфатов двух- и трехвалентных металлов, где в качестве одного из исходных реагентов использован природный металлосиликат (бентонит) [11]. Предварительно установлено, что в этом случае при температурах, реализующихся в предпламенной зоне конденсированной фазы (200–500 °С), наблюдается об-

разование вспененных структур, препятствующих дальнейшему пиролизу ТГМ и поступлению летучих горючих продуктов в газовую фазу. Кроме того, ранее экспериментально установлено, что огнезащитная эффективность азот-, фосфорсодержащих замедлителей горения в природных и синтетических полимерах коррелирует с количественным поступлением летучих соединений азота в газовую фазу [1–3]. Поэтому в качестве основных компонентов, способных существенно повлиять на огнепреграждающие свойства ОТС для древесины и торфа, выбраны такие варьируемые факторы, как содержание в рецептуре ОТС фосфора (фактор x_1), бентонита (фактор x_2) и азота (фактор x_3). Численные значения этих компонентов (в г/100 г) для наилучшего по эффективности ОТС, полученные из эксперимента, следующие: $x_1^{(0)} = 6,09$, $x_2^{(0)} = 2,8$, $x_3^{(0)} = 6,09$.

Функциями отклика, характеризующими эффективность применения ОТС для прекращения горения торфа и древесины, выбраны огнетушашая эффективность по отношению к торфу ($y_{\text{торф}}$) и огнезащитная по отношению к древесине ($y_{\text{древ}}$). В ходе проведения огневых испытаний получены усредненные данные по огнетушашим и огнезащитным свойствам ОТС: $\bar{y}_{\text{торф}}^{(0)} = 1,825\%$ и $\bar{y}_{\text{древ}}^{(0)} = 4,22\%$.

Поскольку торф и древесина представляют собой твердые горючие материалы различной природы и экспериментальными методами оказывается довольно сложно найти сочетание значений влияющих факторов, при котором одновременно достигаются экстремумы обеих интересующих функций отклика, то для улучшения огнезащитно-огнетушаших свойств ОТС одновременно по отношению к торфу и древесине был использован следующий подход. Изначально была построена адекватная математическая модель, описывающая влияние выбранных факторов на огнетушашую эффективность ОТС по отношению к торфу, затем эту функцию отклика минимизировали по методу Бокса–Уилсона [6, 7] с одновременным условием увеличения огнезащитной эффективности ОТС по отношению к древесине.

Для выявления влияния химического состава ОТС на огнетушашую эффективность по отношению к торфу исследуемый ОТС был выбран в качестве центра плана полного факторного эксперимента (ПФЭ) типа 2^3 . В качестве феноменологической модели огнетушашей эффективности ОТС по отношению к торфу была выбрана регрессионная модель с коэффициентами парного взаимодействия:

$$E\{y\} = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + a_3x_3 + a_{12}x_1x_2 + a_{13}x_1x_3 + a_{23}x_2x_3, \quad (3)$$

где $E\{y\}$ – среднее ожидаемое значение огнетушашей эффективности y .

В кодированных переменных X_i с учетом интервала варьирования, равного 10 % от $x_i^{(0)}$, уравнение регрессии (3) принимает вид:

$$E\{y\} = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + b_3X_3 + b_{12}X_1X_2 + b_{13}X_1X_3 + b_{23}X_2X_3. \quad (4)$$

Для получения оценок неизвестных параметров модели (4), в соответствии с ПФЭ, в восьми вершинах куба кодированных переменных $X^{(1)} = (-1, -1, -1)$, $X^{(2)} = (-1, -1, 1)$, $X^{(3)} = (-1, 1, -1)$, $X^{(4)} = (-1, 1, 1)$, $X^{(5)} = (1, -1, -1)$, $X^{(6)} = (1, -1, 1)$, $X^{(7)} = (1, 1, -1)$, $X^{(8)} = (1, 1, 1)$ были проведены по два наблюдения, результаты которых представлены в табл. 1.

В матричном виде модель наблюдений (4) можно записать как

$$E\{Y\} = X \cdot \theta, \quad (5)$$

где Y – вектор наблюдений размерности 16; X – матрица планирования эксперимента размерности 16×7 ; θ – вектор неизвестных параметров размерности 7. Так как эксперименты проводились в соответствии с ПФЭ, то в этом случае матрица планирования эксперимента X – это матрица со взаимно ортогональными столбцами. В этом случае не возникает эффекта мультиколлинеарности факторов и наилучшая линейная несмещенная оценка [6] равна

$$\hat{\theta} = X' \cdot Y \cdot N^{-1}, \quad (6)$$

где X' – транспонированная матрица X ; N – общее число экспериментов.

С помощью статистических функций электронных таблиц *Excel* получены оценки параметров модели (4):

$$E\{y\} = 2,3838 - 0,3288X_1 - 0,663X_2 - 0,501X_3 - 0,033X_1X_2 + 0,1388X_1X_3 - 0,118X_2X_3. \quad (7)$$

При определении адекватности полученной модели наблюдений (7) после проверки значимости ее коэффициентов установлено, что модель адекватна на уровне значимости $\alpha = 0,05$, а коэффициенты при X_{12} , X_{13} , X_{23} не значимы на уровне 0,05. Если их не учитывать, то модель (7) очень упростится и будет плохо описывать реальный феноменологический эффект огнетушащей эффективности из-за малого количества экспериментов ($N = 16$), не позволяющего значимо оценить все семь коэффициентов модели (7). В связи с этим для получения большего количества информации при оценке неизвестных параметров в каждой точке спектра ПФЭ дополнительно было проведено еще по одному эксперименту и получены данные для y_{13} , y_{83} (табл. 1).

После проведения переоценки коэффициентов модели (7), определения адекватности новой модели на уровне значимости $\alpha = 0,05$ и удаления незначимого коэффициента при X_{12} получена следующая адекватная со всеми значимыми коэффициентами модель наблюдений:

$$E\{y\} = 2,3763 - 0,3463X_1 - 0,6521X_2 - 0,4971X_3 + 0,1654X_1X_3 - 0,1388X_2X_3. \quad (8)$$

При переходе к натуральным переменным модель (8) выглядит следующим образом:

$$E\{y\} = 19,95178 - 3,27493x_1 - 4,60345x_2 - 7,31x_3 + 0,4455x_1x_3 - 0,81235x_2x_3. \quad (9)$$

Таблица 1

**План полного факторного эксперимента 2^3 и результаты проведения опытов
по оптимизации рецептуры ОТС для древесины и торфа**

№ экс- пери- мента	Факторы в натуральном масштабе			Факторы в кодирован- ных переменных			Функция отклика, $y_{\text{торф}}$, %	
	x_1	x_2	x_3	X_1	X_2	X_3		
1	5,48	2,52	5,48	-1	-1	-1	$y_{11} = 3,62$ $y_{12} = 3,98$	$y_{13} = 3,80$
2	5,48	2,52	6,7	-1	-1	1	$y_{21} = 2,71$ $y_{22} = 3,06$	$y_{23} = 2,89$
3	5,48	3,08	5,48	-1	1	-1	$y_{31} = 2,68$ $y_{32} = 3,13$	$y_{33} = 3,10$
4	5,48	3,08	6,70	-1	1	1	$y_{41} = 1,35$ $y_{42} = 1,17$	$y_{43} = 1,18$
5	6,70	2,52	5,48	1	-1	-1	$y_{51} = 3,51$ $y_{52} = 2,61$	$y_{53} = 2,80$
6	6,70	2,52	6,70	1	-1	1	$y_{61} = 2,51$ $y_{62} = 2,37$	$y_{63} = 2,48$
7	6,70	3,08	5,48	1	1	-1	$y_{71} = 1,64$ $y_{72} = 1,91$	$y_{73} = 1,70$
8	6,70	3,08	6,70	1	1	1	$y_{81} = 1,06$ $y_{82} = 0,83$	$y_{83} = 0,94$

Модель (9) описывает феноменологический эффект изменения среднего ожидаемого значения огнетушащей эффективности ОТС по отношению к торфу при изменении рецептуры первоначального огнезащитно-огнетушащего состава в окрестности точки со значениями $x_1^{(0)} = 6,09$, $x_2^{(0)} = 2,8$, $x_3^{(0)} = 6,09$. Модели (8) или (9) использовали для увеличения огнезащитной и огнетушащей эффективности первоначальной рецептуры ОТС как по отношению к торфу, так и по отношению к древесине по методу градиентного спуска Бокса–Уилсона [6]. Согласно условию огнезащитно-огнетушащая эффективность ОТС тем выше, чем меньше $E\{y\}$. Для получения рецептуры нового ОТС, более эффективного одновременно по отношению к обоим исследуемым горючим материалам, приняли, что антиградиент функции (8) в центре ПФЭ – это вектор $g = (0,3463; 0,6521; 0,4971)$ размерности три, и осуществили переход из центра плана в новую точку ($X^{(i)} = \alpha_i \cdot g$ при $i = 1, 2, 3, \dots$, где $\alpha_i > 0$ – параметр шага движения) по направлению вектора g . В выбранном направлении g осуществляли последовательное движение с шагами $\alpha_1 = 0,2$, затем $\alpha_2 = 0,4$ с переходом сначала в точку с координатами: $X_1^{(1)} = 0,0693$; $X_2^{(1)} = 0,1304$; $X_3^{(1)} = 0,0994$ (в натуральных переменных $x_1^{(1)} = 6,13$; $x_2^{(1)} = 2,84$; $x_3^{(1)} = 6,15$),

потом с координатами $X_1^{(2)} = 0,1385$; $X_2^{(2)} = 0,2608$; $X_3^{(2)} = 0,1988$ (в натуральных переменных $x_1^{(2)} = 6,17$; $x_2^{(2)} = 2,87$; $x_3^{(2)} = 6,21$). Для каждой из двух новых рецептур ОТС, соответствующих координатам в натуральных переменных, было проведено по пять экспериментов для определения огнезащитной и огнетушащей эффективности по отношению к торфу и древесине и получены результаты экспериментов, а также средние значения векторов $Y_{\text{торф}}$ и $Y_{\text{древ}}$, представленные в табл. 2.

Таблица 2

Значения векторов наблюдений (огнезащитной и огнетушащей эффективности ОТС) при переходах из центра плана ПФЭ по направлению вектора g с шагом α

α	Факторы в натуральных переменных			Значения векторов наблюдений	
	x_1	x_2	x_3	$Y_{\text{торф}}, \%$	$Y_{\text{древ}}, \%$
0,2	6,13	2,84	6,15	$Y_{\text{торф}}^{(1)} = (0,78; 1,55; 0,78; 1,15; 0,85)$; $\bar{Y}_{\text{торф}}^{(1)} = 1,02$	$Y_{\text{древ}}^{(1)} = (3,09; 3,85; 3,75; 2,50; 5,84)$; $\bar{Y}_{\text{древ}}^{(1)} = 3,81$
0,4	6,17	2,87	6,21	$Y_{\text{торф}}^{(2)} = (0,40; 0,41; 0,01; 0,31; 0,04)$; $\bar{Y}_{\text{торф}}^{(2)} = 0,23$	$Y_{\text{древ}}^{(2)} = (2,55; 2,52; 2,25; 3,07; 3,87)$; $\bar{Y}_{\text{древ}}^{(2)} = 2,85$
0,6	6,22	2,91	6,27	$Y_{\text{торф}}^{(3)} = (3,37; 1,53; 2,89; 2,22; 1,83)$; $\bar{Y}_{\text{торф}}^{(3)} = 2,37$	$Y_{\text{древ}}^{(3)} = (5,41; 5,92; 4,61; 4,27; 4,67)$; $\bar{Y}_{\text{древ}}^{(3)} = 4,97$

При этом каждый раз при переходе к новой рецептуре наблюдалось одновременное улучшение огнезащитно-огнетушащих свойств ОТС как по отношению к торфу, так и по отношению к древесине. Поскольку дальнейшее движение в выбранном направлении g при $\alpha_3 = 0,6$ привело к составу ОТС, огневые испытания которого показали более низкие результаты огнетушащей и огнезащитной эффективностей по отношению к исследуемым материалам (см. табл. 2), то за улучшенную была принята предыдущая рецептура ОТС с параметрами $x_1^{(2)} = 6,17$; $x_2^{(2)} = 2,87$; $x_3^{(2)} = 6,21$.

Применение методики математического планирования эксперимента позволило оптимизировать рецептуру ОТС и увеличить его огнезащитную и огнетушащую эффективность одновременно по отношению к торфу и древесине по сравнению с первоначальной рецептурой. Основываясь на адекватной модели (9), можно сделать выводы о влиянии выбранных факторов x_1 , x_2 и x_3 на огнезащитную и огнетушащую эффективность по отношению к торфу и древесине. Коэффициенты, стоящие при этих факторах, определяют скорость из-

менения огнезащитно-огнетушащей эффективности ОТС. Абсолютные значения коэффициентов регрессии (9) указывают, что в наибольшей степени на огнезащитно-огнетушащую эффективность ОТС оказывает содержание в рецептуре азота (x_3). Преимущественное влияние азота на огнезащитно-огнетушащие свойства ОТС подтверждается также тем, что в полученной модели азот дополнительно входит в парные взаимодействия с фосфором (x_1) и бентонитом (x_2). Этот факт подтверждает полученные нами ранее [12] экспериментальные данные о том, что аммонийсодержащие металлофосфатные антипиреновые системы проявляют комплексный механизм огнегасящего действия, замедляя реакции термоллиза материала в конденсированной фазе и одновременно ингибируя процессы горения в газовой фазе. При этом доминирующая роль в огнезамедлительном действии ОТС в основном принадлежит летучим азотсодержащим продуктам их термоллиза.

Оптимизация рецептуры вспенивающейся огнезащитной краски по металлу.

Методика, которая была успешно использована для подбора состава ОТС с улучшенными свойствами по отношению к торфу и древесине, была применена к выбору состава огнезащитной краски для металла.

Огнезащитное действие термовспучивающихся красок, состоящих, как правило, из таких компонентов, как пленкообразователь (связующее), антипирен, источник углерода (карбонизирующий агент), пенообразователь, негорючий наполнитель (например, оксид металла), основано на образовании при нагревании вспененно-пористого теплоизолирующего покрытия [13]. При подборе рецептуры огнезащитной краски были проведены пробные эксперименты по выбору наилучшего состава, в ходе которых остановились на рецептуре со следующими компонентами (в г на 100 г краски): $x_1^{(0)} = 10$ г пентаэритрита, $x_2^{(0)} = 30$ г полифосфата меламина, $x_3^{(0)} = 30$ г связующего, $x_4^{(0)} = 10$ г оксида титана. Эти компоненты были выбраны как определяющие факторы, влияющие на огнезащитные свойства краски по металлу. Эксперименты состояли в определении времени (в минутах), в течение которого на оборотной стороне металлической пластины температура достигает значения 500 °С. Для рецептуры выбранной краски эти значения составили пятимерный вектор $y_{кр} = (29; 31; 30; 30; 30)$, среднее значение которого – $\bar{y}_{кр} = 30$.

Для построения математической модели, описывающей процесс защиты металла от огня, изначально построена регрессионная модель, содержащая как линейные факторы, так и их парные взаимодействия:

$$E\{y\} = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + a_3x_3 + a_4x_4 + a_{12}x_1x_2 + a_{13}x_1x_3 + a_{14}x_1x_4 + a_{23}x_2x_3 + a_{24}x_2x_4 + a_{34}x_3x_4. \quad (10)$$

Для получения наилучших линейных несмещенных оценок неизвестных параметров модели наблюдений (10) использован ПФЭ с повторными, двукратными наблюдениями в каждой точке спектра ПФЭ. В качестве центра плана выбрана точка четырехмерного пространства $x_1^{(0)} = 10$, $x_2^{(0)} = 30$, $x_3^{(0)} = 30$,

$x_4^{(0)} = 10$. Интервал варьирования по каждой компоненте выбран равным 5 % от значения соответствующей компоненты центра плана ПФЭ, а именно: $\Delta x_1 = 0,5$; $\Delta x_2 = 1,5$; $\Delta x_3 = 1,5$; $\Delta x_4 = 0,5$.

В кодированных переменных модель (10) принимает вид:

$$E\{y\} = \theta_0 + \theta_1 X_1 + \theta_2 X_2 + \theta_3 X_3 + \theta_4 X_4 + \theta_{12} X_1 X_2 + \theta_{13} X_1 X_3 + \theta_{14} X_1 X_4 + \theta_{23} X_2 X_3 + \theta_{24} X_2 X_4 + \theta_{34} X_3 X_4. \quad (11)$$

Для получения наилучших линейных несмещенных оценок неизвестных параметров модели наблюдений (11) в шестнадцати вершинах гиперкуба кодированных переменных было проведено по два повторных эксперимента с составами огнезащитной краски. В табл. 3 представлены план проведения ПФЭ и результаты экспериментов.

Таблица 3

План полного факторного эксперимента 2^4 и результаты опытов по оптимизации рецептуры огнезащитной краски по металлу

№ эксп.	Факторы в натуральном масштабе				Факторы в кодированных переменных				Функция отклика, $Y_{кр}$, мин	
	x_1	x_2	x_3	x_4	X_1	X_2	X_3	X_4	$Y_{кр11}$	$Y_{кр12}$
1	9,5	28,5	28,5	9,5	-1	-1	-1	-1	24	22
2	9,5	28,5	31,5	9,5	-1	-1	1	-1	27	27
3	9,5	31,5	28,5	9,5	-1	1	-1	-1	31	30
4	9,5	31,5	31,5	9,5	-1	1	1	-1	29	28
5	10,5	28,5	28,5	9,5	1	-1	-1	-1	25	22
6	10,5	28,5	31,5	9,5	1	-1	1	-1	26	25
7	10,5	31,5	28,5	9,5	1	1	-1	-1	26	26
8	10,5	31,5	31,5	9,5	1	1	1	-1	22	25
9	9,5	28,5	28,5	10,5	-1	-1	-1	1	24	24
10	9,5	28,5	31,5	10,5	-1	-1	1	1	25	26
11	9,5	31,5	28,5	10,5	-1	1	-1	1	32	32
12	9,5	31,5	31,5	10,5	-1	1	1	1	26	25
13	10,5	28,5	28,5	10,5	1	-1	-1	1	23	22
14	10,5	28,5	31,5	10,5	1	-1	1	1	22	21
15	10,5	31,5	28,5	10,5	1	1	-1	-1	25	23
16	10,5	31,5	31,5	10,5	1	1	1	1	27	26

С использованием статистических функций электронных таблиц *Excel* и данных табл. 3 получены оценки параметров модели (11):

$$E\{y\} = 25,56 - 1,4375X_1 + 1,5X_2 - 0,125X_3 - 0,6875X_4 - 0,625X_1X_2 - 0,25X_1X_3 - \\ - 0,125X_1X_4 - 0,9375X_2X_3 + 0,3125X_2X_4 - 0,3125X_3X_4. \quad (12)$$

После оценки адекватности модели (12) установлено, что на уровне значимости $\alpha = 0,05$ она неадекватна, следовательно, модель огнезащитного действия краски для металла должна быть сложнее. Поэтому при построении новой, более сложной модели наблюдений учитывали эффекты взаимодействия факторов тройного и четвертного порядка (13):

$$E\{y\} = \theta_0 + \theta_1X_1 + \theta_2X_2 + \theta_3X_3 + \theta_4X_4 + \theta_{12}X_1X_2 + \theta_{13}X_1X_3 + \theta_{14}X_1X_4 + \\ + \theta_{23}X_2X_3 + \theta_{24}X_2X_4 + \theta_{34}X_3X_4 + \theta_{123}X_1X_2X_3 + \theta_{124}X_1X_2X_4 + \theta_{134}X_1X_3X_4 + \\ + \theta_{234}X_2X_3X_4 + \theta_{1234}X_1X_2X_3X_4. \quad (13)$$

Используя электронные таблицы *Excel*, получаем наилучшие линейные несмещенные оценки параметров модели (13):

$$\hat{\theta}_0 = 25,5625, \hat{\theta}_1 = -1,4375, \hat{\theta}_2 = 1,5000, \hat{\theta}_3 = -0,1250, \\ \hat{\theta}_4 = -0,3750, \hat{\theta}_{12} = -0,6250, \hat{\theta}_{13} = -0,2500, \hat{\theta}_{14} = -0,1250, \hat{\theta}_{23} = -0,9375, \\ \hat{\theta}_{24} = -0,3125, \hat{\theta}_{34} = -0,3125, \hat{\theta}_{123} = 0,8125, \hat{\theta}_{124} = 0,4375, \hat{\theta}_{134} = 0,5625, \\ \hat{\theta}_{234} = 0,3750, \hat{\theta}_{1234} = 0,6250.$$

После отсеивания незначимых коэффициентов ($\hat{\theta}_3, \hat{\theta}_4, \hat{\theta}_{13}, \hat{\theta}_{14}, \hat{\theta}_{24}, \hat{\theta}_{34}, \hat{\theta}_{234}$) на уровне значимости $\alpha = 0,05$ для модели (13) построена новая модель наблюдений:

$$E\{y\} = 25,5625 - 1,4375X_1 + 1,5X_2 - 0,625X_1X_2 - 0,9375X_2X_3 + \\ + 0,8125X_1X_2X_3 + 0,4375X_1X_2X_4 + 0,5625X_1X_3X_4 + 0,625X_1X_2X_3X_4. \quad (14)$$

Установлено, что модель (14) адекватна результатам экспериментов и все коэффициенты, кроме коэффициента при факторе $X_1X_2X_4$, значимы на уровне значимости 0,05. Однако после исключения коэффициента при факторе $X_1X_2X_4$ модель (14) оказывается неадекватной на уровне значимости $\alpha = 0,05$. Поэтому приняли, что ее нельзя упростить и, следовательно, именно модель (14) адекватно соответствует полученным результатам наблюдений. В натуральных переменных модель (14) принимает вид:

$$E\{y\} = 84899,3 - 8527,87x_1 - 2978,17x_2 - 2954,17x_3 - 9200x_4 - \\ - 299,167x_1x_2 + 296,667x_1x_3 + 920x_1x_4 + 103,472x_2x_3 + \\ + 321,667x_2x_4 + 318,333x_3x_4 - 10,3889x_1x_2x_3 - 32,1667x_1x_2x_3 - \\ - 11,1111x_2x_3x_4 + 1,1111x_1x_2x_3x_4. \quad (15)$$

Далее полученную модель наблюдений (14) использовали для максимизации математического ожидания $y_{кр}$ по методу Бокса–Уилсона. Градиент функции (14) в центре плана ПФЭ при $X_1 = X_2 = X_3 = X_4 = 0$ представляет собой

вектор размерности четыре: $g = (-1,4375; 1,5; 0; 0)$. Движение из центра плана ПФЭ по направлению этого градиента с шагом $\alpha = 0,2$ приводит в точку с координатами $X_1 = -0,2875$, $X_2 = 0,3$, $X_3 = 0$, $X_4 = 0$ (в натуральных переменных $x_1 = 9,86$, $x_2 = 30,45$, $x_3 = 30$, $x_4 = 10$). Эксперименты с новой рецептурой огнезащитной краски показали, что ее огнезащитная эффективность увеличивается, однако нарушаются требования, предъявляемые к атмосферной устойчивости краски. Следовательно, начальная рецептура краски (10 г пентаэритрита, 30 г полифосфата меламина, 30 г связующего с растворителем и 10 г оксида титана) является, в определенном смысле, наилучшей, так как обладает хорошей огнезащитной эффективностью и одновременно атмосферной устойчивостью.

Полученная зависимость (15) позволяет количественно оценить влияние изменения рецептуры краски на ее огнезащитные свойства. Так, по абсолютной величине коэффициентов модели (15) видно, что на огнезащитные свойства краски по металлу при изменении содержания только одного компонента в ее рецептуре оказывают влияние все выбранные факторы, хотя по степени влияния факторы x_1 и x_4 (пентаэритрит и оксид титана) превосходят остальные компоненты. Коэффициенты полученной модели, характеризующие парные и тройные взаимодействия факторов, свидетельствуют о том, что в этом случае максимальное влияние на изменение огнезамедлительного действия огнезащитной краски оказывает одновременное варьирование содержания в ее рецептуре карбонизирующего агента (пентаэритрита) и наполнителя (TiO_2) или наполнителя и азотфосфорсодержащего антипирена (TiO_2 и полифосфата меламина).

Оптимизация рецептуры антипиреновой композиции для получения трудногорючего пенополиуретана. Апробированная методика построения математических моделей процессов огнезащиты торфа, древесины и огнезащитной краски по металлу была использована для разработки антипиреновой композиции для получения трудногорючего вспенивающегося полиуретана (ППУ). Такой материал может быть использован для ограничения распространения пожара по кабельным шахтам гражданских зданий. Задача состояла в том, чтобы разработать антипиреновую композицию, позволяющую получить материал с наименьшим процентом потери массы образца и наименьшим приращением температуры газообразных продуктов горения.

Проведенные ранее исследования [14, 15] по разработке систем замедлителей горения для получения трудногорючего композиционного материала на основе пенополиуретана марки «Изолан-125» показали, что определяющие факторы, оказывающие влияние на огнестойкость получаемого материала, — это содержание азот-, фосфор-, хлор- и металлсодержащих соединений в рецептуре антипирена. Требуемые показатели по огнестойкости ППУ позволяют обеспечить композиция замедлителей горения, основными варьируемыми составляющими которой являются трихлорэтилфосфат (ТХЭФ), аммонийсодержащий металлофосфат (АМФ), гидроксид двухвалентного металла ($Me(OH)_2$), содержание которых в процентах обозначено, как x_1 , x_2 , x_3 соответственно.

В ходе проводимых экспериментов по горючести ППУ определяли две характеристики огнестойкости исследуемого материала: потерю массы ($y_{ппу1}$), выражаемую в процентах, и приращение температуры (в °С) газообразных продуктов горения ($y_{ппу2}$). На основании данных огневых испытаний был отобран наилучший состав антипиреновой композиции: $x_1^{(0)} = 3\%$, $x_2^{(0)} = 7\%$, $x_3^{(0)} = 5\%$. Для смеси с этим соотношением компонентов было проведено шесть экспериментов, в ходе которых получены данные по потере массы и приращения температуры газообразных продуктов горения, а также их средние значения (51,23 % и 37,33 °С соответственно).

Значения $x_1^{(0)} = 3\%$, $x_2^{(0)} = 7\%$, $x_3^{(0)} = 5\%$ выбраны в качестве центра плана полного факторного эксперимента. В качестве феноменологической модели изменения наблюдаемых переменных $y_{ппу1}$ и $y_{ппу2}$ выбрана регрессионная зависимость с коэффициентами парного взаимодействия. Интервалы варьирования для каждой из переменных выбраны равными 10 % от $x_i^{(0)}$. В нашем случае $\Delta x_1 = 0,3\%$, $\Delta x_2 = 0,7\%$, $\Delta x_3 = 0,5\%$. В восьми вершинах куба кодированных переменных было проведено по шесть экспериментов, результаты которых представлены в табл. 4.

Для потери массы результаты наблюдений представляют собой вектор Y' размерности 48:

$$Y' = (25, 37, 37, 52, 61, 46, 52, 54, 35, 35, 36, 64, 45, 58, 59, 52, 52, 43, 50, 46, 54, 46, 61, 63, 50, 46, 38, 54, 17, 52, 28, 15, 17, 9, 15, 23, 23, 22, 26, 13, 17, 17, 12, 29, 12, 43, 13, 17). \quad (16)$$

Таблица 4

План полного факторного эксперимента 2^3 и результаты проведения опытов по оптимизации рецептуры антипиреновой композиции для ППУ

№ эксперимента	Факторы в кодированных переменных			Функция отклика, $y_{ппу}$	
	X_1	X_2	X_3	$y_{ппу1}, \%$	$y_{ппу2}, ^\circ\text{C}$
1	-1	-1	-1	46; 61; 52; 37; 37; 25	45; 31; 48; 18; 44; 23
2	-1	-1	1	64; 36; 35; 35; 54; 52	46; 49; 50; 59; 54; 36
3	-1	1	-1	43; 52; 52; 59; 58; 45	65; 20; 43; 36; 37; 50
4	-1	1	1	63; 61; 46; 54; 46; 50	25; 47; 29; 26; 52; 56
5	1	-1	-1	52; 17; 54; 38; 46; 50	41; 49; 50; 28; 31; 41
6	1	-1	1	23; 15; 9; 17; 15; 28	16; 35; 13; 27; 13; 21
7	1	1	-1	17; 17; 13; 26; 22; 23	24; 15; 19; 10; 17; 16
8	1	1	1	17; 13; 43; 12; 29; 12	21; 53; 16; 34; 33; 32

Для экспериментов относительно увеличения температуры вектор Y будет другим:

$$Y' = (23, 44, 18, 48, 31, 45, 36, 54, 59, 50, 49, 46, 50, 37, 36, 43, 20, 65, \\ 56, 52, 26, 29, 47, 25, 41, 31, 28, 50, 49, 41, 21, 13, 27, 13, 35, \\ 16, 16, 17, 10, 19, 15, 24, 32, 33, 34, 16, 53, 21). \quad (17)$$

С использованием данных (16) и электронных таблиц *Excel* построена математическая модель для потери массы, которая после исключения незначимых коэффициентов на уровне значимости 0,05 выглядит следующим образом:

$$E\{y\} = 36,89583 - 11,5625X_1 - 4,47917X_1X_2 - 3,5625X_1X_3 + 3,145833X_1X_3. \quad (18)$$

Проверка по критериям Фишера и Стьюдента позволила установить адекватность модели (18) и значимость всех ее коэффициентов. В натуральных переменных модель наблюдений (18) имеет вид:

$$E\{y\} = -337,063 + 229,514x_1 + 19,0477x_2 + 8,33334x_3 - \\ - 21,3294x_1x_2 - 23,75x_1x_3 + 8,98809x_2x_3. \quad (19)$$

Аналогично построена математическая модель (20) для приращения температуры:

$$E\{y\} = 34,25 - 6,95833X_1 + 1,91667X_2 - 1,20833X_1X_2 - \\ - 2X_1X_3 + 2,125X_2X_3 + 6,333X_1X_2X_3 \quad (20)$$

и установлена ее адекватность результатам наблюдений на уровне значимости 0,05. В натуральных переменных модель (20) трансформируется к виду (21):

$$E\{y\} = -6318,33 + 2194,75x_1 + 888,881x_2 + 1264,1x_3 - 307,325x_1x_2 - \\ - 435,533x_1x_3 - 174,871x_2x_3 + 60,3144x_2x_3. \quad (21)$$

Для увеличения эффективности первоначальной антипиреновой композиции для ППУ (снижения потери массы и приращения температуры) использовали модель (19) и метод Бокса–Уилсона. Антиградиентом функции отклика (19) в центре ПФЭ становится вектор $g = (11,5625; 0; 0)$ размерности три, в направлении которого из центра плана ПФЭ осуществлен переход с шагом $\alpha = 0,2$ в новую точку: $X_1^{(1)} = 2,3125$, $X_2^{(1)} = X_3^{(1)} = 0$ (в натуральных переменных $x_1^{(1)} = 3,7\%$, $x_2^{(1)} = 7\%$, $x_3^{(1)} = 5\%$). Средние значения данных по огнезащитной эффективности для шести наблюдений для новой антипиреновой смеси оказались несколько лучше по сравнению с исходной композицией и составили: по потере массы – 51,18 %, по приращению температуры газообразных продуктов горения – 37,22 °С. Так как это улучшение оказалось незначительным, то было сделано предположение, что исходная антипиреновая смесь дает значения $y_{\text{ппу}}$, близкие к некоторому локальному минимуму.

Для выявления возможности дальнейшего улучшения огнезащитной эффективности антипиреновой смеси при варьировании содержания ее компонентов осуществлен следующий переход из точки $x_1^{(1)}$, $x_2^{(1)}$, $x_3^{(1)}$ в

направлении прежнего вектора g с шагом $\alpha = 0,302$ в точку со значениями переменных, определяющих новую антипиреновую рецептуру для ППУ: $x_1^{(2)} = 4,05$, $x_2^{(2)} = x_2^{(0)} = 7\%$, $x_3^{(2)} = x_3^{(0)} = 5\%$. Во время огневых испытаний образца ППУ, огнезащищенного данной антипиреновой смесью, получены результаты, средние значения которых для потери массы (59,75 %) и приращения температуры (47,18 °С) свидетельствуют о снижении огнезащитной эффективности по сравнению с предыдущей рецептурой. Исходя из вышесказанного предыдущая рецептура антипиреновой смеси с сочетанием факторов $x_1^{(1)} = 3,7\%$, $x_2^{(1)} = 7\%$, $x_3^{(1)} = 5\%$ была принята за улучшенную.

Следовательно, на основе построенных адекватных математических моделей (19) и (21) для потери массы вспенивающегося полиуретана и приращения температуры газообразных продуктов горения стало возможным увеличить огнестойкость ППУ при изменении первоначальной рецептуры антипиреновой смеси. Полученные модели наблюдений позволяют также количественно оценить средние ожидаемые характеристики процесса горения ППУ в зависимости от состава антипиреновой композиции. Так, абсолютные значения коэффициентов моделей (19) и (21) указывают, что наибольшее влияние на огнестойкость ППУ оказывает изменение содержания в антипиреновой смеси хлорфосфорсодержащего компонента (ТХЭФ). Анализ полученных уравнений регрессий показал также, что огнестойкость ППУ может возрастать при одновременном варьировании содержания в антипиреновой смеси хлорфосфор- и азотсодержащих реагентов и/или гидроксида двухвалентного металла.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение метода математического планирования эксперимента для нахождения факторов, оказывающих определяющее влияние на огнезащитно-огнетушащую эффективность синтетических азот-, фосфорсодержащих замедлителей горения по отношению к древесине, торфу, жесткому напыляемому ППУ, а также на огнезащитные свойства вспениваемых красок, позволило подтвердить и детализировать механизм их действия. Установлено, что в случае применения для прекращения горения природных горючих материалов доминирующим процессом является ингибирование радикальных процессов в газовой фазе летучими азотсодержащими продуктами. В случае исследуемой антипиреновой композиции для пенополиуретана характерен паритетный механизм огнезамедлительного действия, заключающийся в образовании вспененных фосфорсодержащих теплоизолирующих структур в конденсированной фазе и одновременном снижении температуры в пламенной зоне летучими галоген- и азотсодержащими продуктами.

При обработке полученных данных по схеме полного факторного эксперимента для огнезащитных красок по металлу определены наиболее значимые компоненты (карбонизирующий агент, антипирен), вносящие определяющий вклад в огнезащитные свойства вспенивающихся красок.

Показано, что синергизм азот-, фосфорсодержащих замедлителей горения обусловлен их комплексным действием: фосфор преимущественно участвует в образовании теплоизолирующих органоминеральных структур в конденсированной фазе, а азот является ингибитором реакций в газовой фазе.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЕ ССЫЛКИ

1. *Богданова В. В.* // Химические проблемы создания новых материалов и технологий : сб. ст. Минск, 2003. Вып. 2. С. 344–375.
2. *Богданова В. В., Кобец О. И.* // Вестн. БГУ. Сер. Химия. Биология. География. 2009. Вып. 1. С. 34–39.
3. *Богданова В. В., Кобец О. И.* // Свиридовские чтения : сб. ст. Минск, 2008. Вып. 4. С. 125–133.
4. *Богданова В. В., Кобец О. И.* // Свиридовские чтения : сб. ст. Минск, 2011. Вып. 7. С. 21–27.
5. *Федоров В. В.* Теория оптимального эксперимента. М.: Наука, 1971.
6. *Асатурян В. И.* Теория планирования эксперимента : учеб. пособие. М. : Высш. шк., 1983.
7. *Саутин С. Н.* Планирование эксперимента в химии и химической технологии. Л. : Химия, 1975.
8. *Ахназарова С. Л., Кафаров В. В.* Оптимизация эксперимента в химии и химической технологии. М. : Высш. шк., 1978.
9. *Богданова В. В., Усеня В. В., Кобец О. И., Тищенко В. Г.* // Проблемы лесоведения и лесоводства : сб. науч. тр. ИЛ НАН Беларуси. Гомель, 1998. Вып. 49. С. 108–114.
10. Методика экспериментального определения теплоизолирующей эффективности покрытий, предназначенных для повышения пределов огнестойкости стальных строительных конструкций: МВИ 402-96; введена 04.02.1996 / НИИ ПБ ПЧС МЧС Респ. Беларусь. Минск, 1996.
11. *Богданова В. В., Кобец О. И., Людко А. А.* // Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии : сб. науч. тр. Минск, 2011. С. 272–284.
12. *Богданова В. В., Кобец О. И., Людко А. А.* // Чрезвычайные ситуации: предупреждение и ликвидация : материалы V Междунар. науч.-практ. конф. : в 3 т. Минск, 2011. Т. 1. С. 148–151.
13. *Крашенинникова М. В.* // Пожаровзрывобезопасность. 2008. № 2. С. 36–39.
14. *Богданова В. В., Тихонов М. М., Бурая О. Н.* // Материалы, оборудование и ресурсосберегающие технологии : материалы междунар. науч.-практ. конф. : в 2 ч. Могилев, 2011. Ч. 2. С. 87–88.
15. *Богданова В. В., Тихонов М. М.* // Вес. НАН Беларуси. Сер. физ.-тех. наук. 2013. № 1. С. 24–28.

Поступила в редакцию 25.10.2013.

УДК 541.182.024

О. Н. ВРУБЛЕВСКАЯ¹, Т. Н. ВОРОБЬЕВА^{1, 2},
А. М. МАЛЫТАНОВА², В. А. ЛАЗАРЧИК², Т. С. ЕРМАКОВА³

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МОНО- И БИМЕТАЛЛИЧЕСКИХ ЗОЛЕЙ ЗОЛОТА И СЕРЕБРА В ИММУНОАНАЛИЗЕ

¹НИИ физико-химических проблем

Белорусского государственного университета, Минск, Беларусь

²Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь

³ГУ «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии
и микробиологии», Минск, Беларусь

Разработаны методики получения и конъюгирования наночастиц золота, серебра, биметаллических наночастиц Au–Ag(сплав) и Au(ядро)–Ag(оболочка), а также композитных наночастиц Au–SnO₂ биополимерами (кроличьи антитела (АТ) против иммуноглобулинов, шигеллезные и сальмонеллезные АТ). Установлено, что биоконъюгирование приводит к увеличению размеров частиц на 2–3 нм, к уширению и смещению положения пиков поглощения в спектрах золей в длинноволновую область на 3–5 нм в случае металлических и 20–25 нм в случае биметаллических и композитных золей. Разработаны методики качественного экспрессного выявления с использованием золей золота антигенов *Shigella sonnei*, *Shigella flexneri* с чувствительностью определения (2–8)·10² КОЕ, а также дифтерийного анатоксина с минимальной определяемой концентрацией 2 нг/см³ (дот-блот анализ). Разработан дот-блот метод выявления антигенов *Salmonella enteritidis* с использованием золей серебра, чувствительность метода составляет 10³ КОЕ. Разработан спектрофотометрический метод количественного определения специфических АТ с использованием биоконъюгированных наночастиц золота или серебра.

The methods of synthesis and conjugating of gold, silver, bimetal Au–Ag alloy or Au (core) – Ag (shell) nanoparticles and hybrid Au–SnO₂ nanoparticles with different proteins such as the rabbit's antibodies (AB) against immunoglobulines, Shigella's and Salmonella's AB have been developed. It was revealed that bioconjugation caused an increase in the particles size for 2–3 nm, the broadening and shift of the adsorption peaks in sols spectra to the long-wave side for 3–5 nm in case of metal sols and for 20–25 nm in case of bimetal and hybrid ones. The methods of qualitative express detection of *Shigella sonnei*, *Shigella flexneri* antigens with the sensitivity of (2–8)·10² CFU and also of diphtheria anatoxin with the minimal detectable concentration of 2 ng/cm³ based on the usage of gold sols (dot-blot analysis) have been worked out. Spectrophotometric method of quantitative detection of specific AB with the usage of bioconjugated gold or silver nanoparticles has been suggested.

Ключевые слова: наночастицы, золото, серебро, диоксид олова, конъюгирование, антитела, антигены, спектрофотометрический и дот-блот анализ.

Keywords: nanoparticles, gold, silver, tin dioxide, conjugating, antibodies, antigens, spectrophotometric and dot-blot analysis.

Данная работа является продолжением многолетних исследований, проводимых в НИИ ФХП БГУ в области синтеза и поиска новых практических приложений нанодисперсных частиц золота и серебра. Ранее были опубликованы статьи, в том числе и обзорного характера [1, 2, 3], посвященные синтезу наночастиц золота, серебра, биметаллических частиц Au–Ag [4], наночастиц этих металлов в оксидных матрицах [5], выявлению способов стабилизации золей и исследованию их спектральных характеристик [6, 7]. Найден ряд оригинальных практических приложений наночастиц металлов в качестве люминофоров, регистрирующих сред, препаратов, обладающих бактерицидными и фунгицидными свойствами.

Накопленный опыт синтеза золей золота, серебра, а также биметаллов Au–Ag использован авторским коллективом данной статьи для модифицирования известных и разработки новых способов получения золей, стабилизированных полимерами. В статье рассмотрены итоги исследования методов синтеза, свойств золей золота и серебра, а также биметаллов Au–Ag, композитов Au–SnO₂, обеспечивающих возможность их применения в качестве маркеров в иммунохимическом анализе, основанном на биоспецифических реакциях типа антиген (АГ) – антитело (АТ), и, кроме того, приведены разработанные методики тестирования.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДОВ ВЫЯВЛЕНИЯ ПАТОГЕНОВ

Экспрессное выявление инфекционных агентов, вызывающих различные заболевания человека, – одна из важнейших задач современной медицинской диагностики. Быстрое обнаружение возбудителей заболеваний, локализованных в биологическом материале больного, – залог правильно подобранного лечения, а при возникновении эпидемических ситуаций – способ своевременного выявления зараженных и, следовательно, инструмент, позволяющий своевременно предпринять меры, препятствующие распространению заболеваний.

Различают прямые и непрямые методы диагностики патогенов. Прямые методы основаны на выявлении патогена путем выделения фрагмента возбудителя (наследственный материал, АГ) или путем культурального посева для обнаружения патогенов на искусственных питательных средах. К прямым методам относят *бактериологический анализ, микроскопию и иммунофлуоресценцию, методы ДНК-диагностики* (амплификационные и гибридизационные технологии).

Принцип диагностики с использованием непрямых методов заключается в анализе гуморального иммунного ответа организма на присутствие патогена. Этот ответ – результат функционирования В-лимфоцитов, которые, «распознав» микроорганизм, активно синтезируют АТ по принципу один тип АГ – один тип АТ. Практически все методы исследования гуморального иммунного ответа основаны на реализации специфической реакции АГ – АТ [8–10].

Реакции АГ – АТ проводят как в жидкой среде, так и на твердых подложках, поэтому различают жидкофазные и твердофазные методы иммуноанализа. На ранних этапах развития иммуноанализа основное внимание уделялось разработке жидкофазных методик. Препятствием для развития таких методик является то, что далеко не все АГ растворимы в воде. Ряд АГ переводят в растворимое состояние, используя специальные добавки, например мочевины, додецилсульфат натрия, гуанидий хлорид, которые препятствуют образованию иммунных комплексов и, следовательно, затрудняют проведение анализа [11]. Использование твердофазных методов иммуноанализа, реализуемых на полимерных подложках, таких как нитроцеллюлоза, ацетатцеллюлоза, полистирол и др., позволяет решить возникающие при жидкофазном анализе проблемы.

В качестве маркеров (меток) в твердофазных методах исследования используют радиоактивные изотопы (^{125}I , ^{14}C , ^3H), флуоресцирующие и люминесцирующие вещества, ферменты (пероксидазу хрена, щелочную фосфатазу и др.). Факторами, ограничивающими проведение иммуноанализа с использованием радиоактивных изотопов, являются сложность и высокая стоимость оборудования, необходимость централизованной системы распределения иммунохимических наборов, меченных радиоактивными изотопами, определенная опасность изотопов для окружающей среды. Для проведения иммунофлуоресцентного и иммунолюминесцентного анализа требуется высококвалифицированный персонал и специальное оборудование. В последнее время кроме вышеперечисленных маркеров используют мечение АТ коллоидным золотом, серебром [12–14] и частицами углерода [15]. Использование в твердофазном анализе наночастиц металлов основано на возможности визуально наблюдать изменение цвета маркера при взаимодействии АТ, меченых наночастицами золота или серебра, с соответствующим АГ (прямое мечение) или с биокомплексом АГ – АТ (непрямое мечение).

Основополагающей работой для создания иммунохимических маркеров на основе коллоидных растворов золота послужила работа [16], в которой была проведена адсорбция кроличьих АТ против иммуноглобулинов на золотых наночастицах для выявления АГ *Salmonella*.

Водные коллоидные растворы (золи) благородных металлов, используемые для создания иммунохимических маркеров, являются типичными гидрофобными системами, частицы которых имеют отрицательный заряд, обусловленный потенциал-определяющими ионами. В гидрофобных системах дисперсная фаза и дисперсионная среда сильно различаются по составу и строению, что проявляется в нескомпенсированности поверхностных сил на межфазной границе, т. е. такие системы термодинамически неустойчивы. Для стабилизации гидрофобных систем используют ди-, трикарбоновые кислоты, аминокислоты, трифенилфосфин и его производные, тиолы, ПАВ или высокомолекулярные соединения (белки, полисахариды и др.). Вещества-стабилизаторы обеспечивают снижение межфазного натяжения на границе частица – раствор, способствуя гидрофиллизации частиц [3, 7, 12–14, 16, 17].

С целью приготовления золотых (серебряных) маркеров для иммуноанализа применяют высокомолекулярные вещества-стабилизаторы. Эффективность стабилизации биополимерами зависит от их растворимости в дисперсионной среде и способности гидрофобных частиц адсорбировать биополимер на своей поверхности, а также от степени заполнения поверхности частиц коллоидной системы биополимером. Биополимеры на поверхности частиц адсорбируются в результате электростатического взаимодействия (ион-ионного или ион-дипольного) между ионами, расположенными в адсорбционном слое частицы, и полимерными молекулами, вводимыми в раствор для стабилизации. Возможно также вандерваальсово взаимодействие, образование водородных или донорно-акцепторных связей (донорами электронов являются amino- и серосодержащие группы биополимеров). Биомолекулы, адсорбированные на поверхности наночастиц, не теряют своей способности вступать в биоспецифические реакции. Так при взаимодействии белковых молекул, конъюгированных на наночастицах, со своими биоспецифическими парами (АГ – АТ, авидин–биотин, фермент–субстрат и т. д.) формируется вторичная биополимерная оболочка. Ее образование приводит к изменению цвета золя [12–14, 16–20].

ПРИГОТОВЛЕНИЕ БИОМАРКЕРОВ

Золотые или серебряные маркеры для иммуноанализа получают на основе коллоидных растворов золота и серебра с размерами частиц от 4 до 80 нм, стабилизированных биополимерами [17]. Золи золота, предназначенные для последующего биоконъюгирования, синтезируют по известным методикам [16–20] путем восстановления Au(III) из золотохлористоводородной кислоты (или соответствующей натриевой или калиевой соли) борогидридом или цитратом натрия. Маркеры для иммуноанализа готовят путем прямого или непрямого мечения АТ частицами коллоидной системы. В варианте прямого мечения золи стабилизируют путем введения в коллоидный раствор сывороточных АТ против определенных АГ. В варианте непрямого мечения в коллоидные растворы металлов вносят сыворотку антивидовых АТ, например кроличьих поликлональных АТ против иммуноглобулинов человека, и лишь затем проводят вторичную стабилизацию наночастиц введением в золь сывороточных АТ против конкретных АГ (рис. 1).

Оценку минимального количества биополимера, необходимого для полной стабилизации золя, проводят, анализируя спектры его поглощения до и после введения в раствор биополимера, поскольку форма и положение полосы поглощения золя в видимой области зависят от размера частиц, их поли- или монодисперсности [21]. Минимальную концентрацию конъюгата, необходимую для стабилизации золя золота, традиционно оценивают по изменению оптической плотности либо при 580 нм, либо в максимуме пика поглощения в результате добавления раствора NaCl до конечной концентрации 1 % (рис. 2).

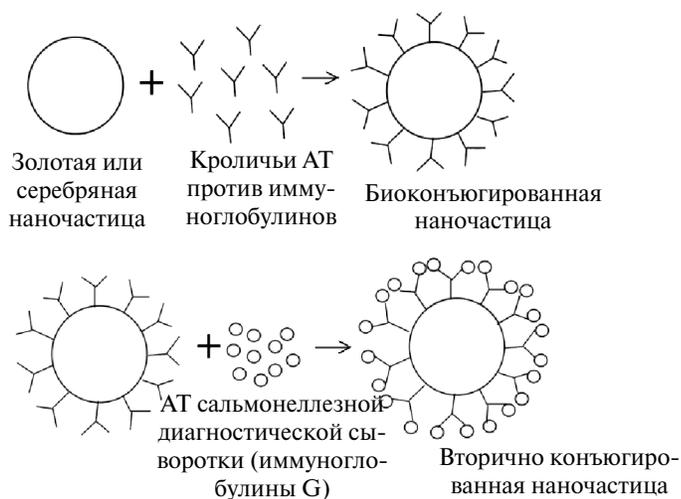


Рис. 1. Схема непрямого мечения металлических наночастиц биополимерами

Интенсивность поглощения перестает изменяться при достижении полной стабилизации золя [12, 22].

Авторами данной статьи предложена другая оценка стабилизации золя биополимером по изменению площади полосы поглощения в области 600–700 нм

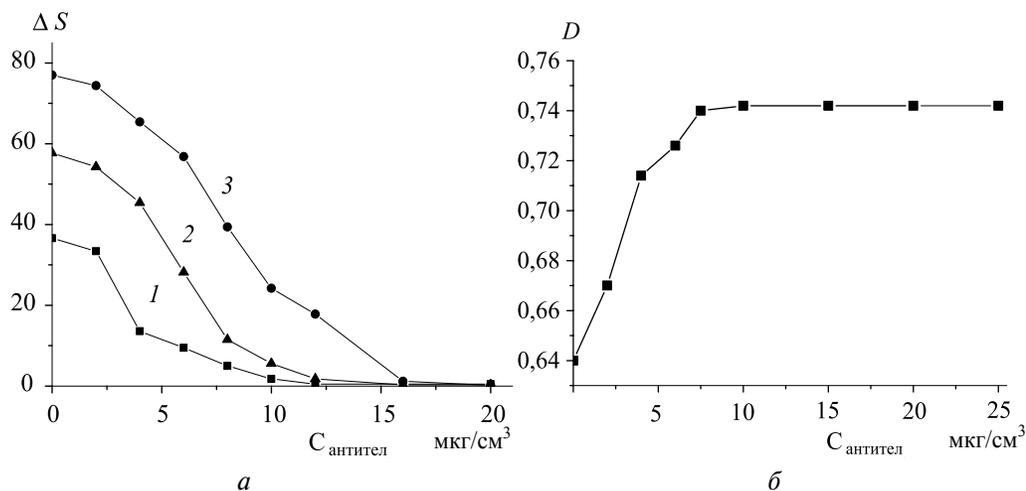


Рис. 2. Влияние концентрации кроличьих поликлональных АТ против иммуноглобулинов человека на стабильность золя золота:
а – оценка по изменению площади полосы поглощения золя в области спектра 600–700 нм после добавления NaCl, кривые 1, 2, 3 соответствуют золям со средним размером частиц 4, 10 и 20 нм соответственно;
б – оценка по изменению оптической плотности в максимуме поглощения после добавления NaCl к золю золота со средним размером частиц 4 нм

в случае золей золота [23] или 500–600 нм в случае золей серебра [24]. Если концентрация биополимера в золе достаточна для его стабилизации, спектр золя в этой области в результате добавления NaCl не меняется. Например, из данных рис. 2, а, следует, что для стабилизации золей золота с размерами частиц 4, 10 и 20 нм достаточным является добавление кроличьих поликлональных АТ против иммуноглобулинов человека до концентрации 12, 16 и 20 мкг/см³ соответственно [23]. Традиционный метод оценки стабильности золя по интенсивности пика поглощения в случае этого же золя дает сходный результат (см. рис. 2, б) [25], однако он менее точен в случае размытых пиков.

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА КОНЬЮГИРОВАННЫХ БИОПОЛИМЕРАМИ НАНОЧАСТИЦ

Золи золота получали восстановлением тетрахлороаурат-ионов борогидрид-, цитрат-, тартрат-ионами в присутствии избытка цитрат-ионов для стабилизации коллоидных частиц при разных концентрациях и соотношениях компонентов и различных рН растворов, что позволило варьировать средние размеры частиц и степень их монодисперсности [24–27]. Биметаллические наночастицы, представляющие собой сплав Au–Ag, синтезировали путем совместного восстановления Au(III) и Ag(I) борогидридом натрия в присутствии цитрата натрия [28]. Наночастицы состава Au(ядро)–Ag(оболочка) получали восстановлением Ag(I) цитратом натрия на предварительно синтезированных наночастицах золота со средним диаметром 4 нм [28].

Физико-химические свойства золей серебра и золота с наночастицами разных размеров, с наночастицами первично конъюгированными кроличьими поликлональными АТ против иммуноглобулинов человека и вторично конъюгированными – антителами сальмонеллезной сыворотки приведены в табл. 1. Данные свидетельствуют, что с увеличением размеров наночастиц золота максимум поглощения сдвигается в длинноволновую область. Так, при увеличении диаметра частиц от 4 до 20 нм максимум поглощения смещается от 512 до 524 нм. При этом наблюдается уменьшение ξ - потенциала по абсолютной величине (от –69 до –46 мВ) и возрастает концентрация АТ, необходимая для стабилизации золя золота (от 12 до 20 мкг/см³).

Первичная адсорбция на поверхности наночастиц золота и серебра кроличьих АТ против иммуноглобулинов, а также вторичная адсорбция биополимеров – специфических АТ против определенных АГ – независимо от исходных размеров частиц приводят к увеличению среднего диаметра частиц на 2–9 нм (см. табл. 1, рис. 3), смещению максимума поглощения в спектрах в длинноволновую область на 3–12 нм, увеличению оптической плотности в максимуме поглощения на 17–19 % (см. рис. 2, б), а также к уменьшению абсолютного значения ξ - потенциала на 16–29 мВ. Смещение максимума поглощения в длинноволновую область и его уширение – свидетельство адсорбции биополимеров на поверхности наночастиц, приводящей к увеличению их размеров.

Сдвиг значений ξ -потенциала в менее отрицательную область происходит в результате образования не только водородных связей, но также ион-ионного и диполь-ионного взаимодействия молекул белка (кроличьих поликлональных АТ) с коллоидными частицами в процессе биоконъюгирования.

Таблица 1

Характеристики золей золота, серебра, биметаллических золей Au–Ag, конъюгированных кроличьими АТ против иммуноглобулинов*, вторично конъюгированных иммуноглобулинами сальмонеллезной диагностической сыворотки (концентрация 90 мкг/см³ золя) [23, 24, 26, 27]**

Золь	Средний диаметр частиц, нм	Положение максимума поглощения, нм	ξ -потенциал, мВ	Концентрация кроличьих поликлональных АТ, достаточная для полной стабилизации золя, мкг/см ³
Au	4 ± 2	512	-69 ± 3	12
Au*	6 ± 2	515	-44 ± 2	
Au**	9 ± 3	517		
Au	10 ± 2	520	-61 ± 3	16
Au*	15 ± 5	522	-33 ± 3	
Au**	19 ± 5	524		
Au	20 ± 5	524	-46 ± 3	20
Au*	24 ± 6	525	-30 ± 3	
Au**	29 ± 6	527		
Ag	11 ± 3	390	-46 ± 3	16
Ag*	14 ± 4	397	-17 ± 3	
Ag**	18 ± 3	402		
Au–Ag	6,0 ± 2	506	-57 ± 2	14
Au–Ag*	9 ± 3	516	-46 ± 2	
Au–Ag**	11 ± 3	526		
Au (ядро) – Ag(оболочка)	5,5 ± 2	493	-54 ± 3	18
Au (ядро) – Ag(оболочка)*	8 ± 2	505	-34 ± 2	
Au (ядро) – Ag(оболочка)**	11 ± 3	518		

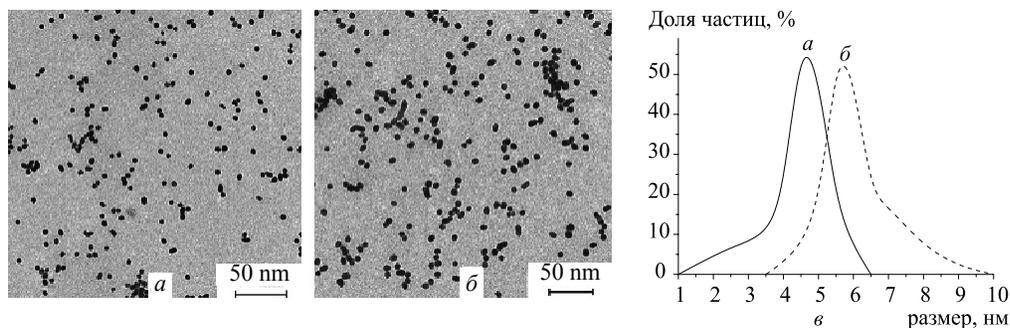


Рис. 3. ПЭМ-фотографии наночастиц золота:

a – неконъюгированные ($d_{\text{ср}} = 4$ нм); *б* – конъюгированные кроличьими поликлональными АТ против иммуноглобулинов человека ($d_{\text{ср}} = 6$ нм); *в* – кривые распределения частиц по размерам, соответствующие *a* и *б*

Установлено (см. табл. 1), что вне зависимости от структуры биметаллических наночастиц их первичное и вторичное конъюгирование АТ в совокупности приводит, как и в случае монометаллических золей золота и серебра, к увеличению размеров частиц на 5–6 нм (по 2–3 нм за каждый этап).

Методом фотокаталитического восстановления Au(III) на наночастицах SnO₂ получали стабильные золи с композитными наночастицами Au–SnO₂ [29]. Синтез частиц металл – оксид включал две стадии. На первой стадии проводили контролируемый щелочной гидролиз SnCl₄ · 5H₂O в растворе аммиака для получения гидратированного золя SnO₂ · nH₂O. Полученный осадок отделяли от раствора центрифугированием, после чего проводили диализ. Средний диаметр частиц SnO₂ в золе составлял 2 нм. На второй стадии для восстановления золота(III) на наночастицах SnO₂ растворы, содержащие одновременно золотохлористоводородную кислоту (в концентрации от $2 \cdot 10^{-4}$ до $8 \cdot 10^{-4}$ моль/дм³) и наночастицы оксида олова(IV) ($2 \cdot 10^{-3}$ моль/дм³), облучали ультрафиолетовым излучением ртутно-кварцевой лампы в течение 20 мин при постоянном перемешивании и при использовании в качестве вещества-стабилизатора триполифосфата натрия.

Средние диаметры частиц в металл-оксидном золе в зависимости от исходной концентрации H₂AuCl₄ уменьшаются с ростом концентрации H₂AuCl₄ в пределах от 6 до 3 нм (табл. 2). Соответственно, максимум в спектре поглощения сдвигается в область меньших длин волн от 530 до 514 нм. С ростом концентрации H₂AuCl₄ частицы золя золота становятся более монодисперсными. Важно подчеркнуть, что спектр поглощения облученного раствора соли золота в отсутствие SnO₂ принципиально отличается от спектра поглощения золей Au–SnO₂: он смещен в длинноволновую область и размыт. Методами рентгенографии и электронографии установлено, что оксид олова(IV), составляющий ядро металл-оксидной частицы, рентгеноаморфен, но оболочка частицы представляет собой нанокристаллическое золото (рис. 4) [29].

Таблица 2

Характеристики композиционных золей Au–SnO₂

№ образца золя Au–SnO ₂	[Au ³⁺], моль/дм ³	Пределы размеров частиц, нм	Средние диаметры частиц, нм	Положение максимума поглощения, нм	ξ-потенциал, мВ	Концентрация кроличьих антител, достаточная для стабилизации, мкг/см ³
I	2 · 10 ⁻⁴	2–35	6	530	–49	24
II	4 · 10 ⁻⁴	2–10	3	522	–57	38
III	6 · 10 ⁻⁴	2–10	3	518	–61	54
IV	8 · 10 ⁻⁴	3–4	3	514	–69	64

Таблица 3

Межплоскостные расстояния в кристаллической решетке золота

Экспериментальные данные, Å	Справочные данные, Å
2,40	2,35
2,09	2,04
1,47	1,44
1,19	1,23
0,93	0,94
0,84	0,83

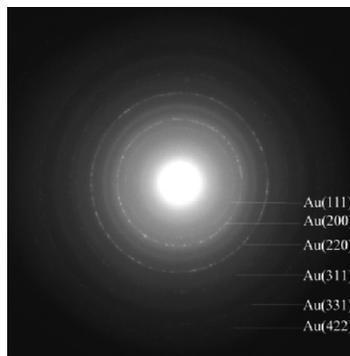


Рис. 4. Электронограмма частиц Au–SnO₂

Первичное конъюгирование частиц проводили кроличьими АТ шигеллезной диагностической сыворотки (производство «Бипрепарат»). В зависимости от размеров частиц в золе концентрация АТ, необходимая для стабилизации, составляла 24–64 мкг/см³. По сравнению с золями индивидуального золота (см. табл. 1) золи Au–SnO₂ значительно более концентрированы по золоту (в 2, 4, 6, 8 раз в случае золей I, II, III, IV). Этот факт, а также использование триполифосфата в качестве стабилизатора могут быть причиной наблюдаемых завышенных значений концентрации поликлональных АТ против иммуноглобулинов, необходимой для полной стабилизации. Отметим, что если золь Au–SnO₂ разбавить до концентрации золей индивидуального золота, необходимая для стабилизации концентрация раствора АТ снижается до 8–9 мкг/дм³.

Конъюгирование АТ наночастиц Au–SnO₂ приводит к смещению максимумов поглощения в длинноволновую область на 1–5 нм, увеличению оптической плотности в максимуме поглощения на 5–20 % в зависимости от исходной концентрации HАuCl₄. Изменения более заметны в случае золя IV с наименьшими частицами.

ИММУНОАНАЛИЗ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ И ДИФТЕРИЙНОГО ТОКСИНА

Разработку тест-систем, пригодных для иммуноанализа и основанных на использовании коллоидных растворов золота и серебра, проводили по нескольким направлениям – приготовление золотых, серебряных, биметаллических маркеров, а также маркеров на основе системы металл–оксид ($\text{SnO}_2\text{–Au}$) методами прямого и непрямого мечения для выявления возбудителей кишечных инфекций, таких как О-антигены сальмонелл, антигены *Shigella flexneri* и *Shigella sonnei*. Кроме того, разрабатывали тест-систему для твердофазного иммуноанализа для выявления возбудителя дифтерии – дифтерийного токсина. В качестве подложек для твердофазного анализа использовали нитроцеллюлозные мембраны фирмы Миллипор США с диаметром пор 0,22 мкм.

Перечисленные исследования по разработке тест-систем были проведены совместно с сотрудниками ГУ «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии» МЗ Республики Беларусь (см. совместные публикации [23, 26, 27, 30]).

Для определения возможности и конкретных условий тестирования возбудителей кишечных инфекций (антигенов *Shigella sonnei*, *Shigella flexneri*, *Salmonella enteritidis*) с помощью коллоидного золота методами прямого и непрямого твердофазного иммуноанализа были проведены следующие исследования.

Для прямого иммуноанализа готовили золи золота или Au–SnO_2 со средними размерами частиц от 4 до 20 нм [29, 30]. Для биоконъюгирования использовали шигеллезные АТ (коммерческие кроличьи агглютинирующие поливалентные шигеллезной диагностической сыворотки); тестировали микробную суспензию, содержащую штаммы *Shigella flexneri* или *Shigella sonnei* в объеме $2 \cdot 10^{-3}$ см³ (с концентрацией микробных клеток от 10^2 до 10^9 КОЕ). Микробную суспензию наносили на нитроцеллюлозную мембрану – подложку для проведения твердофазного анализа, выдерживали в течение 20–30 мин при комнатной температуре. Затем мембрану отмывали в фосфатном буфере и обрабатывали в 1 % растворе бычьего сывороточного альбумина для блокирования сайтов неспецифической адсорбции в соответствии с рекомендациями [12–15]. После промывки мембраны в дистиллированной воде и ее обработки золем золота, биконъюгированного шигеллезными АТ, на мембране появлялось пятно интенсивного красного цвета, являвшееся результатом взаимодействия АГ с АТ непосредственно на подложке, в результате которого происходило укрупнение наночастиц.

Для непрямого иммуноанализа готовили коллоидные растворы золота с размерами частиц от 4 до 20 нм, конъюгированные кроличьими поликлональными АТ против иммуноглобулинов человека. Для проведения твердофазного тестирования на нитроцеллюлозную мембрану наносили суспензию, содержащую АГ *Shigella flexneri* или *Shigella sonnei*. Затем мембрану выдерживали в течение часа в растворе сыворотки АТ коммерческих кроличьих агглютиниру-

ющих поливалентных к *Shigella flexneri* или *Shigella sonnei* для осуществления реакции АТ – АГ, обусловленной пространственной комплементарностью соответствующих АТ и АГ. Полученный на нитроцеллюлозной мембране иммунный комплекс АТ – АГ обрабатывали золом золота, конъюгированным кроличьими поликлональными антителами, что приводило к появлению красного пятна. Изменение окраски мембраны в данном случае обусловлено неспецифическим связыванием комплекса АТ – АГ с поликлональными антителами, приводящим к укрупнению частиц золя [23, 25, 30].

Экспериментально показано, что чувствительность твердофазного тестирования АГ *Shigella flexneri* и *Shigella sonnei* не зависит от исходных размеров частиц золота в золе в пределах 4–20 нм. Из сравнения результатов прямого и непрямого иммуноанализа установлено, что метод непрямого мечения комплекса АТ – АГ характеризуется несколько большей чувствительностью и скоростью проведения анализа. Так, в случае непрямого и прямого методов анализа с использованием наночастиц золота предел обнаружения микробных клеток составляет $2 \cdot 10^2$ и $8 \cdot 10^2$ КОЕ соответственно. Для прямого дот-блот анализа с использованием композиционных частиц Au–SnO₂ предел обнаружения составляет $6 \cdot 10^2$ КОЕ. Известно, что чувствительность иммуноферментного метода анализа (ELISA) в выявлении антигенов *Shigella sonnei* и *Shigella flexneri* составляет 10^4 – 10^5 КОЕ, т. е. значительно хуже, чем в случае применения разработанного авторами метода.

Для оценки возможности и условий использования наночастиц золота в иммуноанализе методом агглютинации (метод основан на образовании хлопьевидного осадка, формирующегося при взаимодействии специфических АТ с АГ) изучали устойчивость золотых золь, конъюгированных иммуноглобулинами шигеллезной диагностической сыворотки, по отношению к агрегации в присутствии АГ *Shigella sonnei*. К определенному количеству золя золота (со средним диаметром частиц от 4 до 20 нм) добавляли раствор культуры микробной суспензии с различным разбавлением ($9 \cdot 10^8$ КОЕ – до разбавления). По результатам анализа установлено, что наибольшей чувствительностью при проведении иммуноанализа методом агглютинации характеризуется золь золота с размерами частиц 20 нм. Минимальная определяемая концентрация микробных клеток составляет $2 \cdot 10^8$ КОЕ. В тестовом эксперименте было установлено, что реакция агглютинации между АГ и АТ в отсутствие наночастиц золота осуществляется при концентрации микробных клеток, равной $1,8 \cdot 10^9$ КОЕ [30].

Маркеры для иммунохимического выявления О-антигенов сальмонелл готовили методами прямого и непрямого мечения, конъюгируя золь серебра (средний диаметр частиц 11 нм). В первом случае использовали хроматографически чистые АТ к О-антигену штамма *Salmonella Enteritidis*, во втором случае – кроличьи поликлональные АТ против иммуноглобулинов человека. При проведении иммуноанализа прямым методом суспензию инактивированных

кипячением клеток сальмонелл (концентрация клеток $1 \cdot 10^2 - 3 \cdot 10^9$ КОЕ), наносили на нитроцеллюлозную мембрану и после проведения ряда стандартных операций, описанных выше, обрабатывали золем серебра, конъюгированным АТ к О-антигену штамма *Salmonella Enteritidis*. В случае непрямого мечения сальмонеллезную суспензию, нанесенную на нитроцеллюлозную мембрану, обрабатывали раствором АТ к О-антигену штамма *Salmonella Enteritidis* и лишь затем на мембрану наносили золь серебра, конъюгированный кроличьими поликлональными АТ. Как в первом, так и втором способе анализа на нитроцеллюлозной мембране проявлялось желтое пятно – результат протекания биоспецифической реакции. Выявлено, что порог чувствительности определения О-антигенов сальмонелл с использованием серебряных маркеров составляет 10^3 КОЕ, а традиционного метода *ELISA* – $10^4 - 10^5$ КОЕ.

Для определения дифтерийного токсина методом дот-блот иммуноанализа использовали золь золота с размерами частиц 15 нм. Маркер готовили путем прямого мечения, стабилизируя золь золота мышинными моноклональными АТ, специфичными к фрагменту А дифтерийного токсина (*Abcam*) в количестве 10 мкг на 1 см^3 золя золота. Твердофазный иммуноанализ дифтерийного токсина осуществляли на нитроцеллюлозной мембране с диаметром пор 0,2 мкм. На рис. 5 приведены результаты выявления дифтерийного анатоксина в концентрациях от 2 до 525 нг/см³.

Установлено, что минимальная определяемая концентрация анатоксина составляет 2 нг/см³. Показано, что разработанный маркер специфичен, так как не реагирует со средами, не содержащими токсин (бычий сывороточный альбумин, питательная среда Игла МЕМ, используемая для культивирования штаммов *C.diphtheriae* [27]).

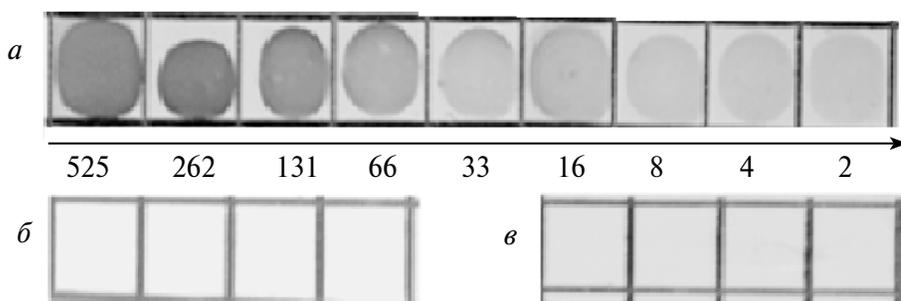


Рис. 5. Окрашивание нитроцеллюлозной мембраны:
а – дот-анализ штаммов *C.diphtheriae* с использованием золя золота, конъюгированного мышинными моноклональными АТ, специфичными к фрагменту А; б – и в – тесты для подтверждения специфичности иммуноанализа с бычьим сывороточным альбумином и питательной средой Игла МЕМ соответственно

КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЗОЛЕЙ ЗОЛОТА И СЕРЕБРА

Известно, что АТ класса *G* (*IgG*) составляют до 75 % от общего количества антител других классов и, как правило, являются основным фактором гуморального звена иммунной защиты, противодействующим развитию инфекционного процесса в организме [31]. Инфекционные заболевания обычно вызывают повышение уровня сывороточных *IgG*, обусловленное инициацией биосинтеза АТ к антигенам возбудителя инфекции. Количественное определение сывороточных *IgG* параллельно с другими классами иммуноглобулинов является одним из обязательных анализов при исследовании иммунного статуса человека.

В лаборатории химии тонких пленок НИИ ФХП БГУ предложен способ количественного определения специфических АТ (иммуноглобулинов) с использованием кроличьих поликлональных АТ против иммуноглобулинов человека, меченных наночастицами золота или серебра [23, 32]. Метод основан на измерении оптической плотности при длине волны, соответствующей максимуму поглощения золя золота (или серебра), первично стабилизированного вышеуказанными поликлональными АТ в количестве, указанном в табл. 1, и вторично конъюгированного специфическими АТ (антитела сальмонеллезной диагностической сыворотки).

Оптическую плотность определяли с помощью фотоэлектроколориметра АР-101. В случае золей золота с исходными размерами частиц 4, 10 и 20 нм измерения проводили при длине волны 540 нм, а в случае золя серебра с размерами частиц 11 нм – при 400 нм. Калибровочные зависимости, полученные для золей золота и серебра, вторично конъюгированных АТ сальмонеллезной диагностической сыворотки в концентрациях от 10 до 600 мкг/см³, приведены

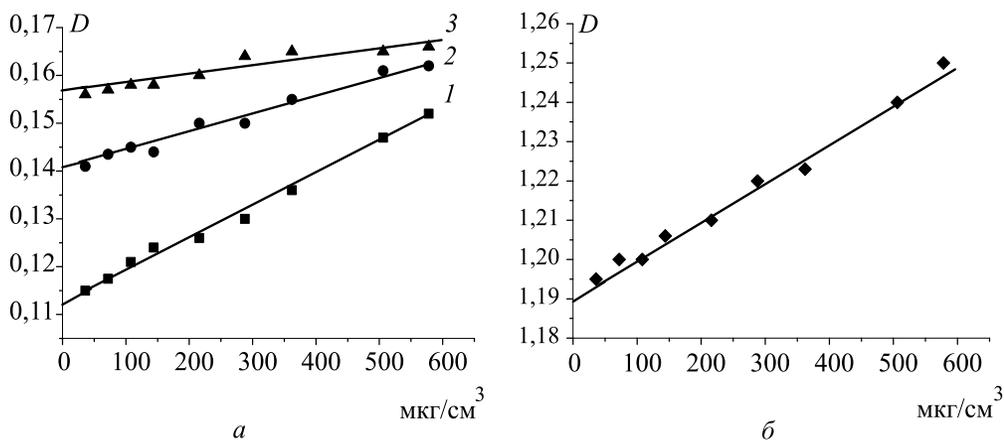


Рис. 6. Зависимость оптической плотности золей золота (а) при $\lambda=540$ нм и золя серебра (б) при $\lambda=400$ нм от концентрации АТ сальмонеллезной диагностической сыворотки. Средний диаметр наночастиц в золях золота: 1 – 4 нм, 2 – 10 нм, 3 – 20 нм

на рис. 6. Зависимость изменения оптической плотности от концентрации АТ сальмонеллезной диагностической сыворотки является прямолинейной, и представленные данные могут быть использованы в качестве калибровочного графика, пригодного для определения концентрации АТ. Воспроизводимость результатов составляет $\pm 10\text{--}15\%$ от измеряемой величины, что вполне достаточно для проведения иммунологических исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Авторами разработаны методы синтеза золей Au, Ag и биметаллов Au–Ag, а также композитных частиц Au–SnO₂, обеспечивающих получение монодисперсных наночастиц с регулируемым размером в пределах 3–20 нм, пригодных для использования в качестве маркеров в иммуноанализе. Выявлены закономерности и конкретные характеристики изменения спектра поглощения (положения и интенсивности пиков), ζ -потенциала при стабилизации золей биополимерами – моно- и поликлональными видовыми и антивидовыми АТ в процессе первичной и вторичной конъюгации. Предложен метод количественного спектрофотометрического определения иммуноглобулинов (на примере сальмонеллезной диагностической сыворотки) и даны аналогичные рекомендации по количественному анализу шигелл.

Разработаны конкретные методики выявления антигенов *Shigella sonnei*, *Shigella flexneri*, *Salmonella enteritidis* и фрагмента А дифтерийного токсина *Abcam* методом дот-блот анализа, прошедшие апробацию в ГУ «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии» МЗ Республики Беларусь. Установлено, что применение в качестве маркеров золей золота и серебра в твердофазном иммуноанализе (в особенности в варианте непрямого анализа) обеспечивает существенное повышение чувствительности тестирования возбудителей кишечных заболеваний (до $10^4\text{--}10^5$ КОЕ против $2 \cdot 10^2\text{--}8 \cdot 10^2$ в отсутствие наночастиц Au и Ag).

Предложена экспрессная методика определения количества биополимера (антител), достаточного для эффективной стабилизации наночастиц золота, серебра, биметаллов и композитов Au–SnO₂. Установлено, что чувствительность твердофазного иммуноанализа мало зависит от размеров золота, серебра и биметаллов. Изменения в спектрах поглощения золей этих металлов и композита Au–SnO₂ (длина волны и интенсивность пика поглощения) наиболее существенны в случае малых наночастиц размером 3–5 нм и особенно ярко выражены в случае биметаллов Au–Ag и композитов Au–SnO₂ со структурой ядро – оболочка.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЕ ССЫЛКИ

1. Шевченко Г. П., Свиридов В. В. Сб. ст. «Химические проблемы создания новых материалов и технологий» / под ред. О. А. Ивашкевича. Минск : БГУ, 2003. Вып. 2. С. 56–74.

2. Свиридов В. В., Браницкий Г. А., Рахманов С. К. // Химические проблемы создания новых материалов и технологий : сб. ст. Минск : БГУ, 2003. Вып. 2. С. 12–37.
3. Lesnikovich A. I., Vorobyova S. A. Collection of papers «Chemical problems of the development of new materials and technologies». Minsk : BSU, 2003. Iss. 1. P. 234–247.
4. Шевченко Г. П., Потапенко Л. Т., Бокшиц Ю. В., Свиридов В. В. // Известия НАН Беларуси. Минск, БГУ. Сер. хим. наук. 2003. № 1. С. 33–36.
5. Шевченко Г. П., Малашкевич Г. Е., Ващенко С. В. [и др.] // Химические проблемы создания новых материалов и технологий : сб. ст. Минск : БГУ, 2008. Вып. 3. С. 10–23.
6. Kukhta A. V., Kolesnik E. E., Lesnikovich A. I. [et al.] // Mat. Sci. and Eng. 2006. Vol. 26, № 5–7. P. 1012–1016.
7. Nichick M. N., Voitekhovich S. A., Shavel A. [et al.] // Polyhedron. 2009. Vol. 28, № 14. P. 3138–3142.
8. Кисленко В. Н. Иммунологические методы диагностики. Электронный учебный ресурс. nsau.edu.ru/file/1189. Новосибирск, 2010.
9. Комкова О. П., Образцова А. М., Сидорова Н. А. Механизмы серологических реакций : методические указания для студентов медицинского факультета. Петрозаводск : ПетрГУ, 2006.
10. Черношей Д. А., Канашкова Т. А. Методы иммуноанализа, основанные на приращении меченых компонентов : учеб.-метод. пособие. Минск : БГМУ, 2007.
11. Михайлов А. Т., Смирский В. Н. Методы иммунохимического анализа в биологии развития. М. : Наука, 1991.
12. Дыкман Л. А., Богатырев В. А. // Успехи химии. 2007. Т. 76, № 2. С. 199–213.
13. Загоскина Т. Ю., Калиновский А. И., Марков Е. Ю. [и др.] // Клинич. лаб. диагностика. 1999. № 3. С. 38–39.
14. Xie F., Drosdowicz-Tomisa, Shtoyko T., Goldys E. M // J. Nanopart Res. 2011. Vol. 13. P. 613–624.
15. Загоскина Т. Ю., Полтавченко А. Г., Докорина А. А. [и др.] // Сибирь–Восток. 2002. № 8. С. 7–9.
16. Faulk W., Taylor G. // Immunochemistry. 1979. Vol. 8. P. 1081–1083.
17. Dykman L. A., Khlebitsov N. // Chem. Soc. Rev. 2012. Vol. 41. P. 2256–2282.
18. Turkevich J., Stevenson P. C., Hillier J. // Discuss. Faraday Soc. 1951. Vol. 11. P. 55–75.
19. Frens G. // Colloid & Polymer Science. 1972. Vol. 250. P. 736–741.
20. Frens G. // Nature, Phys. Sci. 1973. Vol. 241. P. 20–22.
21. Хлебцов Б. Н., Богатырев В. А., Дыкман Л. А., Хлебцов Н. Г. // Оптика и спектроскопия. 2007. Т. 102, № 2. С. 273–281.
22. Богатырев В. А., Дыкман Л. А., Краснов Я. М. [и др.] // Коллоидный журн. 2002. Т. 64, № 6. С. 745–755.
23. Лазарчик В. А., Титов Л. П., Воробьева Т. Н. [и др.] // Изв. НАН Беларуси. Сер. мед. наук. 2005. № 3. С. 44–48.
24. Лазарчик В. А., Врублевская О. Н., Воробьева Т. Н. // Вестн. БГУ. Сер. 2. 2006. № 2. С. 3–7.
25. Лазарчик В. А., Врублевская О. Н., Воробьева Т. Н. // Тез. докл. XVIII Междунар. науч.-техн. конф. «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии». Минск, Беларусь. 2005. С. 31.

26. Лазарчик В. А., Ермакова Т. С., Титов Л. П. [и др.] // Вес. НАН Беларусі. Сер. мед. наук. 2007. № 1. С. 10–15.

27. Колодкина В. Л., Денисевич Т. Н., Дыкман Л. А., Врублевская О. Н. // Медицинский журн. 2009. № 2. С. 66–69.

29. Мальтанова А. М., Воробьева Т. Н., Позняк С. К. // Свиридовские чтения : сб. ст. Минск : БГУ. 2013. Вып. 9. С. 104–112.

30. Мальтанова А. М., Пыж А. Э., Ермакова Т. С. [и др.]. // Вестн. БГУ. Сер. 2. 2012. № 3. С. 30–34.

31. Офицеров В. И. Подклассы иммуноглобулина G: возможности использования в диагностической практике : информ.-метод. пособие. Кольцово : ЗАО «Вектор-Бест». 2004.

32. Врублевская О. Н., Воробьева Т. Н. // Сб. тез. докл. Респ. науч. конф. по аналитической химии «Аналитика РБ-2010». Минск : БГУ, 2010. С. 156.

Поступила в редакцию 12.11.2013.

УДК 541.183

М. И. ИВАНОВСКАЯ,
Е. А. ОВОДОК

ИЗУЧЕНИЕ ПРИРОДЫ ПАРАМАГНЕТИЗМА В SnO₂

*НИИ физико-химических проблем
Белорусского государственного университета, Минск, Беларусь*

Методом ЭПР исследована природа парамагнетизма в SnO₂, связанного с появлением сигнала $g = 1,8-1,9$. Изучены поликристаллические образцы SnO₂, синтезированные золь-гель методом и термическим разложением прекурсоров, содержащих атомы олова с различными степенями окисления Sn⁴⁺, Sn⁴⁺ + Sn²⁺, Sn²⁺. Проанализированы параметры ЭПР-спектров после термообработки на воздухе, в O₂, H₂ и вакууме. Наблюдаемые параметры спектров SnO₂ (g -тензор, константа сверхтонкого расщепления a_{Sn} от взаимодействия неспаренного электрона с магнитными моментами ядер ^{117,119}Sn) не позволяют отнести парамагнитный центр с $g = 1,8-1,9$ к центрам Sn³⁺. На основании экспериментальных данных предложена структура парамагнитного центра в SnO₂ в виде комплекса кислородных вакансий в плоскости (101) на границе SnO₂(101)/SnO(001).

In tin (IV) oxide, nature of the paramagnetism responsible for the appearance of the EPR signal at $g = 1,8-1,9$ was studied. Polycrystalline SnO₂ samples were obtained by sol-gel method and by thermal decomposition of precursors containing tin atoms in different oxidation states. Parameters of the EPR spectra recorded after heat treatment of the samples in air, O₂, H₂ and under vacuum were analyzed. The observed parameters of the EPR spectra (g -factor, constant of hyperfine splitting a_{Sn} due to interaction with ^{117,119}Sn nuclei) does not allow to assign the paramagnetic center with $g = 1,8-1,9$ to Sn³⁺ center. The structure of the paramagnetic center was proposed. The center was revealed to be a complex of oxygen vacancies at (101) plane of rutile-like SnO₂ lattice on SnO₂(101)/SnO(001) interface.

Ключевые слова: электронный парамагнитный резонанс, диоксид олова, парамагнитные центры с $g = 1,8-1,9$, Sn³⁺, однозарядные кислородные вакансии.

Keywords: electron paramagnetic resonance, tin dioxide, paramagnetic centers with $g = 1,8-1,9$, Sn³⁺, singly charged oxygen vacancies.

Фундаментальные исследования электронной и химической структуры таких полупроводниковых оксидов, как SnO₂ и TiO₂, вызывают постоянный интерес в связи с необходимостью модернизации технологических решений в области производства катализаторов, сенсоров, изделий оптоэлектроники и спинтроники [1]. Свойства этих оксидов существенно зависят от природы и концентрации дефектов в них, многие из которых являются парамагнитны-

ми. Известно, что в монокристаллах и наноразмерных частицах SnO_2 в зависимости от предыстории образцов возможно появление парамагнитных центров (ПЦ) разной природы: анион-радикальных форм кислорода, дырочных (акцепторных) центров O^- и электронных (донорных) центров. Ранее наибольшее внимание было обращено на изучение парамагнитных форм кислорода, так как они во многом определяют адсорбционно-каталитические и электропроводящие свойства оксидов. Во многих таких исследованиях SnO_2 методом ЭПР наблюдали и сигнал центров донорного типа (D) с параметром $g \ll g_e$ ($g \approx 1,8-1,9$). На основании корреляции между интенсивностью сигнала и концентрацией носителей в SnO_2 одни исследователи появление сигнала D объясняют резонансом электронов проводимости [2]. Другие, наоборот, отрицают принадлежность сигнала электронам проводимости и объясняют его регистрацию резонансом электронов, захваченных глубокими ловушками в виде поверхностных кислородных вакансий (V_o^\cdot) [3, 4], или ионов Sn^{3+} [3, 5]. Весьма противоречивыми являются не только предположения о природе сигнала D , но и экспериментальные данные об условиях его регистрации и свойствах. В табл. 1 приведены параметры сигнала D и сигналов центров Sn^{3+} в разных матрицах, описанные в литературе.

Таблица 1

Литературные данные о параметрах и условиях регистрации ПЦ V_o^- и Sn^{3+} в SnO_2 и различных матрицах

Образец	T , К	g -тензор	Природа ПЦ*	Лит-ра
Монокристалл SnO_2 , восстановлен в вакууме	1,8–10	$g_{\text{II}} 1,905, g_{\perp} 1,876$	V_o^\cdot или Sn^{3+}	[3]
Пленка SnO_2 , 10 нм	298–423	1,880	Электрон проводимости	[2]
Порошок SnO_2 , восстановлен в вакууме	77, 298	1,90 $g_1 1,982, g_2 1,893,$ $g_3 1,905$	V_o^\cdot поверх	[4]
Порошок SnO_2 , адсорб- ция $\text{CO}, \text{H}_2\text{O}$	77, 298	1,89	V_o^\cdot поверх	[6, 7]
Порошок SnO_2 , 5–10 нм, гидротермальный синтез	77	2,0017 $g_{\text{II}} 1,9994, g_{\perp} 2,0028$	V_o^\cdot поверх V_o^\cdot объем	[8]
SnO_2 , 4–5 нм, гидролиз $\text{Sn}(\text{O}Bu)_4$, 300 °С	77	2,002	V_o^\cdot	[9]
Монокристалл SnO_2 , Sb, 0,5 %	298	1,873	$(\text{Sn}^{4+} V_o^\cdot)$	[10]
Порошок SnO_2 , Sb, 3 % 1 % 0,03 %	77–473	1,95 1,92 1,886	$(\text{Sn}^{4+} V_o^\cdot \text{Sb}^{3+})$	[11]
$\text{SnO}_2\text{--Fe}_2\text{O}_3$ 0,25–7,5 %	77	1,994	V_o^\cdot	[12]

Окончание табл. 1

Образец	<i>T</i> , К	<i>g</i> -тензор	Природа ПЦ*	Лит-ра
SnO ₂ -Pt, Ru, нагрев. СО	298	1,89	V _o [•] или Sn ³⁺	[13–15]
SnO ₂ , золь-гель синтез, γ-облучение	77, 298	1,89 1,94; 1,928; 1,91; 1,89	(Sn ³⁺ – V _o ^{••})	[16]
SnO ₂ , адсорбция СО	77, 298	1,88–1,89	Sn ³⁺	[17]
SnO ₂ , УФ-облучение.	77	1,89	Sn ³⁺	[18]
SnO ₂ , (3 нм), восстановлен в вакууме		1,900	Sn ³⁺	[5, 19]
Монокристалл ZnO, Sn, γ-облучение	14, 26	<i>g</i> 1,9877, <i>g</i> _⊥ 1,9868	Sn ³⁺	[20]
Монокристаллы KCl, Sn, NaCl, Sn, γ-облучение	77–160	2,013 2,011 2,00	Sn ³⁺ – 2 V _к ['] Sn ³⁺ – 2 V _к ['] Sn ³⁺ – V _к ['] (110)	[21– 23]
	77	<i>g</i> 1,9, <i>g</i> _⊥ 1,7	Sn ⁺	[24, 25]
Стекло (Li ₂ O·SiO ₂) Sn, γ-облучение	77	1,989	Sn ³⁺ – V _к [']	[26]
Стекло (Li ₂ O·B ₂ O ₃) Sn, γ-облучение	77	1,995	Sn ³⁺ – V _к [']	[26]

*V_o^{••} – кислородная вакансия; V_o[•] – кислородная вакансия с одним электроном; V_к['] – катионная вакансия щелочного металла.

Параметры $g \ll g_e$ сигнала не соответствуют теоретическим расчетам для кислородной вакансии с захваченным электроном [27, 28], а также экспериментальным данным для поверхностных кислородных вакансий V_o[•] [8, 9] и ионов Sn³⁺ [20]. Природа глубоких ловушек захвата резонирующих электронов остается неустановленной. Отсутствие сверхтонкой структуры (СТС) от изотопов олова в наблюдаемых спектрах ЭПР также затрудняет интерпретацию природы сигнала **D** [3–5].

Данное исследование направлено на изучение природы парамагнитных дефектов в SnO₂, которые дают сигналы ЭПР при $g \approx 1,8–1,9$. Цель работы: выяснить условия, при которых в спектрах ЭПР SnO₂ эти сигналы регистрируются, какие параметры и форму они при этом имеют. Ожидали, что анализ экспериментальных результатов на образцах с разной предысторией в сочетании с литературными данными позволит установить природу ПЦ с $g \ll g_e$ или сделать обоснованный выбор в пользу одного из существующих представлений о его природе.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Изучали образцы диоксида олова, полученные в разных условиях синтеза и термообработки. Использовали две методики получения SnO₂.

1. Золь-гель метод, который включает стадии: гидролиз соли олова аммиаком, перевод осадка в коллоидное состояние обработкой ультразвуком (22 кГц

5–10 мин), введением химических пептизаторов, прогрев при разных температурах для кристаллизации оксида [29]. В качестве прекурсоров использовали соли SnCl_4 и SnSO_4 со степенью окисления олова +4 и +2. Получали образцы без и с добавлением химических пептизаторов – олеата аммония (ОА), поливиниловый спирт (ПВС), $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, HNO_3 и каталитически активных примесей (Pd^{2+}), повышающих эффективность окисления адсорбированных газов. Раствор PdCl_2 вводили в золь в количестве 0,5 % Pd относительно SnO_2 . Условия синтеза были разработаны и оптимизированы для получения газочувствительных материалов на основе SnO_2 [30]. Термообработку проводили в окислительных и восстановительных средах (воздух, O_2 , вакуум, H_2). Вакуумирование образцов проводили в ампулах, воздух из которых откачивали при нагревании 450 °С в течение 2 ч до давления $1,33 \cdot 10^{-2}$ Па. Затем образцы прогревали в вакуумированных ампулах (800, 900 °С) и на воздухе (700, 800 °С). После каждой стадии обработки записывали спектры ЭПР. Образцы прогревали в токе H_2 при комнатной температуре, 200 и 450 °С. Облучение источником ^{60}Co (~92 кГр) проводили в кварцевых ампулах. После облучения образец переносили в другие необлученные ампулы, чтобы исключить в спектре сигналы от облученного стекла.

2. Термическое разложение SnSO_4 . При этом использовали два режима нагрева: быстрый подъем температуры 10 град/мин до 600–700 °С, выдерживание при этой температуре 1 ч; поэтапный подъем температуры на 100 град, выдерживание при каждой температуре (100, 200, 300, 400, 500, 600 °С) 10 мин и при конечной температуре (650, 700 °С) 1 ч. Прогрев при 650 °С обеспечивает полное удаление SO_x -групп с поверхности SnO_2 . Их удаление контролировали методом ИК-спектроскопии по наиболее интенсивным полосам поглощения $\nu_3(\text{S}-\text{O})$ и $\nu_1(\text{S}-\text{O})$ в группе SO_3^{2-} (980 и 1040 cm^{-1} соответственно) [31].

Применяя разные методики синтеза и термообработки, мы ожидали получить образцы SnO_2 , существенно различающиеся концентрацией, природой и структурой дефектов. При синтезе SnO_2 из SnCl_4 ожидали частичного восстановления Sn(IV), а из SnSO_4 – неполного окисления Sn(II). Условия синтеза благоприятствуют образованию нестехиометрического SnO_{2-x} , в котором некоторые дефекты обладают парамагнетизмом и могут быть выявлены методом ЭПР.

Спектры ЭПР записывали при 77 и 298 К на спектрометре *Varian* в X-диапазоне на частоте 9,35 ГГц при модуляции поля 25 кГц, амплитуде модуляции 1–4 Гс, мощности СВЧ 5 мВт (77 К) и 15 мВт (298 К). Изучали насыщение интенсивности сигнала, увеличивая мощность до 100 мВт. Чувствительность при указанных условиях записи спектров в цилиндрических кварцевых ампулах от порошка массой 0,05–0,1 г составляет 10^{13} спин/г. При 100 кГц модуляции интенсивность сигнала значительно меньше, чем при 25 кГц. Параметры g -тензора и концентрацию центров определяли относительно эталонов: линий СТС Mn^{2+} в MgO и сигнала дифенил-пикрилгидразила (ДФПГ, $g = 2,0036$). Из спектров ЭПР определяли также ширину линий ΔB (мТл) и константы сверхтонкого расщепления (a) и взаимодействия (A).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Структурная характеристика образцов. Фазовый состав и размер частиц образцов, спектры ЭПР которых анализируются, указаны в табл. 2. Продуктом гидролиза SnCl₄ является высокодисперсный осадок, который после воздействия ультразвука переводили в коллоидное состояние, а затем в гель. После сушки при 50 °С частицы в ксерогеле гидроксида олова(IV) имеют размер около 2 нм и состоят из ядра SnO₂ с оболочкой из SnO_{2-x}(OH)_{2x}. Ранее было показано, что метод получения SnO₂ через образование коллоидных растворов обеспечивает получение нестехиометрических оксидов металлов в наноразмерном состоянии с дефектами, обусловленными кислородными вакансиями V_O [32]. Гидроксиды многовалентных металлов – это неорганические полимеры со значительными локальными нарушениями структуры. Установлена важная роль воды и гидроксильных групп при формировании нестехиометрической структуры оксидной фазы из аморфных гидроксидов металлов. Показано, что появление нестехиометрии в оксиде обусловлено механизмом дегидратации поверхностных слоев [33]. Наиболее интенсивное удаление гидроксильных групп в SnO_{2-x}(OH)_{2x} и укрупнение частиц происходит после прогрева свыше 400 °С. Так, размер частиц SnO₂ увеличивается примерно в два раза после прогрева при 500 °С. Наиболее значительный рост кристаллитов (в 3–5 раз) происходит при повышении температуры прогрева до 800 °С.

Таблица 2

Условия синтеза, фазовый состав, размер частиц и параметры спектров ЭПР различных образцов диоксида олова. Запись спектров при 77 К

Условия синтеза образцов	Фаза, d _{ОКР} , нм	g-тензор	ΔB, мТл	C, спин/г	Наличие других ПЦ
Синтез SnO ₂ гидролизом SnCl ₄ , прогрев на воздухе 800 °С, 2 ч					
SnO ₂ , ОА	SnO ₂ , 150	1,889 1,894 (298К)	2,8 4,2	1,3 · 10 ¹⁷	*Кислородные центры – 2
№ 1, SnO ₂ , ОА, 1100 °С, 2 ч, воздух	SnO ₂ , > 150	1,889	3,6	1 · 10 ¹⁶	Нет
SnO ₂ , ОА + Pd ²⁺	SnO ₂ , 120; SnO; Pd	g 1,928 g _⊥ 1,887	3,8 4,7 _⊥	2 · 10 ¹⁷	Pd ⁺ , кислородные центры – 2
№ 3, 1100 °С, 2 ч, воздух	SnO ₂ > 150; Pd	1,889	5,2	1,4 · 10 ¹⁷	Нет
№ 3, вакуумирован при 1,33 · 10 ⁻² Па, 450 °С, 2 ч	SnO ₂ > 150; Pd	1,887	4,2	3 · 10 ¹⁷	Pd ⁺ , кислородные центры – 2

Окончание табл. 2

Условия синтеза образцов	Фаза, $d_{\text{ОКР}}$, нм	g -тензор	ΔB , мГл	C , спин/г	Наличие других ПЦ
SnO ₂ , без добавок	SnO ₂ , 50	g_{\parallel} 1,925 g_{\perp} 1,889	4,0	$2 \cdot 10^{14}$	Кислородные центры – 2
№ 6, 900 °С, 0,5 ч	SnO ₂ , 60	g_{\parallel} 1,922 g_{\perp} 1,887	2,6	$4 \cdot 10^{13}$	Кислородный центр – 1
SnO ₂ + Pd ²⁺	SnO ₂ , 13; Pd	g_{\parallel} 1,928 g_{\perp} 1,889	1,2 _∥ 0,7 _⊥	$2 \cdot 10^{13}$	Pd ⁺ , кислородные центры – 2
SnO ₂ , NH ₃ · H ₂ O	SnO ₂ , 35	g_{\parallel} 1,925 g_{\perp} 1,886	4,5	$3 \cdot 10^{16}$	Кислородные центры – 2
SnO ₂ , HNO ₃	SnO ₂ , 30	1,886	4,0	$5 \cdot 10^{16}$	Кислородные центры, дырочный центр O ⁻
Синтез SnO ₂ гидролизом SnSO ₄ , прогрев на воздухе 650 °С, 1 ч					
SnO ₂ , без добавок	SnO ₂ , 21; SnO	1,876	5,0	$4 \cdot 10^{16}$	**
SnO ₂ , NH ₃ · H ₂ O	SnO ₂ , 30	1,876	5,0	$3 \cdot 10^{16}$	**
Синтез SnO ₂ разложением на воздухе SnSO ₄ , быстрый и поэтапный нагрев до 650 °С					
SnO ₂ , одноэтапный нагрев	SnO ₂ , 24	1,876	1,75	$2,2 \cdot 10^{17}$	**
SnO ₂ , многоэтапный нагрев	SnO ₂ , 30	Нет сигналов			Нет

*Указано число триплетных кислородных сигналов с $g_1 > g_e, g_2 = g_e, g_3 < g_e$.**Сигнал аксиальной формы $g_{\perp} = 2,0032, g_{\parallel} = 2,0017$ (радикал O⁻ или V_O[•] (F⁺-центр). Дырочный центр O⁻: $g_{\perp} = 2,07 \pm 0,01, g_{\parallel} = 2,003$. Центры Pd⁺: $g_1 = 2,19, g_2 = 2,103, g_3 = 2,078$.

Химические вещества, использованные как пептизаторы осадков, были выбраны ранее как эффективные стабилизаторы коллоидного состояния гидроксида олова, что необходимо для получения тонких пленок и спеченных керамических слоев сенсоров. Было установлено их влияние и на структуру оксида [34]. Азотная кислота и аммиак влияют на pH золя, химический состав и строение мицелл, а следовательно, на структуру конечного продукта, содержание в нем гидроксильных групп и структурных дефектов. Окисление ам-

миака при нагревании способствует удалению кислорода и образованию кислородных вакансий. При деструкции нитратов, как правило, образуется O⁻, в спектрах ЭПР диоксида олова их сигнал регистрируется при наличии ловушек [34]. В продукте термической деструкции ОА и ПВС содержатся °C-радикалы ($6,5 \cdot 10^{16} \text{ г}^{-1}$), при окислении которых происходит восстановление диоксида олова [16]. Можно отметить, что введение палладия приводит к появлению фазы SnO и снижению размеров частиц диоксида олова, которое примерно в 2 раза больше в случае образцов, не содержащих добавки. Отличительная особенность образца SnO₂ + ОА состоит в наличии частиц игольчатой формы с преимущественным ростом в направлении оси *c*.

Продукт гидролиза SnSO₄ после сушки при 50 °C по данным рентгенофазового анализа (РФА) имеет структуру 4SnO · 2Sn(OH)₂ (JCPDS 46-1486, *a* = 7,926 Å; *c* = 9,102 Å) с небольшой примесью SnO₂. При его нагреве происходит дегидратация и окисление Sn(II) → Sn(IV). Согласно справочным данным, переход SnO → SnO₂ происходит при > 550 °C. В смеси SnO + SnO₂ наряду с окислением (1) возможны реакции диспропорционирования (2) и окисления олова (3), (4). Соответствующие реакции представлены:



Диаграмма состояния Sn–O в [35] указывает на существование промежуточных фаз (Sn₂O₃, Sn₃O₄) при переходе SnO → SnO₂. В исследованных нами образцах после прогрева на воздухе до 600 °C ксерогеля гидроксида олова(II) наряду с SnO₂ методом РФА регистрируется примесь фазы SnO. Ее окисление происходит после прогрева при 700 °C на воздухе или 600–650 °C в O₂. Размер частиц SnO₂ составляет около 20 нм (образец без добавок) и 30 нм (образец с добавлением аммиака или азотной кислоты).

При нагревании SnSO₄ до 650–700 °C образуется высокодисперсный порошок SnO₂ (*d*_{ОКР} = 24 нм) без примеси фазы SnO. Согласно справочным данным, термическое разложение SnSO₄ → SnO + SO₃ происходит при 360 °C. При дальнейшем повышении температуры происходит окисление SnO. Отсутствие воды и гидроксильных групп при этом способствует более эффективному окислению олова(II) и образованию SnO₂, чем при нагревании 4SnO · 2Sn(OH)₂.

Параметры элементарной ячейки SnO₂ в синтезированных образцах (см. табл. 2) соответствуют справочным данным для тетрагональной структуры рутила [41-1445] *a* = 4,737 ± 0,002 Å, *c* = 3,187 ± 0,002 Å.

Наблюдается различие в цветности образцов SnO₂, синтезированных в разных условиях. Как известно, кристаллы диоксида олова бесцветны. Все порошки, полученные прогревом на воздухе, окрашены. На цвет образцов SnO₂ могут оказывать влияние размеры частиц и состояние их поверхности, химическая природа структурных дефектов, наличие примесей, в том числе и SnO, тетрагональная модификация которого имеет черную окраску.

Образцы SnO_2 , полученные гидролизом SnCl_4 и термическим разложением SnSO_4 , имеют светло-желтую окраску, а полученные гидролизом SnSO_4 – серую с бежевым или коричневым оттенком. Желтую окраску SnO_2 некоторые исследователи связывают с электронным переходом $\text{Sn(II)} \rightarrow \text{Sn(IV)}$ ($\lambda_{\text{макс}} = 380 \text{ нм}$) [19, 36]. Серый цвет образцов может быть обусловлен наличием SnO и нестехиометрии в SnO_2 . Кислородным вакансиям приписывают поглощение в области 600 нм.

Порошок SnO_2 белого цвета получен только при прогреве в потоке O_2 (600–800 °С), при этом обнаружено, что белый цвет имеет внутренняя часть нагреваемого порошка, поверхностный слой – серый. Обе части порошка, по данным РФА, состоят из SnO_2 , но различаются размерами и морфологией кристаллов: в белом порошке преобладают более крупные кристаллиты ($d_{\text{ОКР}} = 40 \text{ нм}$) с четкой огранкой, в сером – мелкие округлой формы частицы с $d_{\text{ОКР}} = 28 \text{ нм}$.

Следует отметить высокую стабильность серой окраски образцов SnO_2 , полученных путем гидролиза SnSO_4 . Серый поверхностный слой порошка сохраняется после прогрева в течение 3 ч в токе кислорода при 800 °С. Это свидетельствует о высокой стабильности структур с серой окраской на поверхности диоксида олова, что позволяет предполагать, что серый цвет образцов SnO_2 вызван наличием структурных дефектов (возможно, в виде Sn^{2+} или кластеров SnO) в SnO_2 , а не примесей самостоятельных фаз (SnO , Sn), так как известно, что индивидуальные фазы SnO и Sn являются нестабильными в жестких условиях окисления.

ЭПР-спектроскопия. Параметры сигналов, которые можно отнести к центру D , и их интенсивность для некоторых исследованных образцов SnO_2 указаны в табл. 2–4. Фрагменты спектров ЭПР-образцов после термообработки на воздухе, в водороде и вакууме представлены на рис. 1–8. Другие сигналы, наблюдаемые в спектрах ЭПР, на рисунках не отражены и не анализируются. Приводятся данные для спектров, записанных при 77 К, за исключением нескольких спектров, записанных при 298 К (см. рис. 2, кривая I' ; рис. 3 и 5).

Таблица 3

Влияние редокс-термообработок SnO_2 на параметры сигнала ЭПР при 77 К

Условия воздействия	g_{\parallel}	g_{\perp}	a_{\parallel} , мТл	a_{\perp} , мТл
800 °С, 2 ч, воздух	1,925	1,890ш	2,0; 4,8	3,0; 6,8
450 °С, 2 ч, вакуумирование до $1,33 \cdot 10^{-2}$ Па	1,928	1,889	4,6; 6,0; 9,6; 12,4; 1,6	3,0; 6,0; 13,2; 19,2; 24,2
800 °С, 1 ч, вакуум $1,33 \cdot 10^{-2}$ Па	1,911	1,889	2,0; 4,4	5,2; 1,2
900 °С, 0,5 ч, вакуум $1,33 \cdot 10^{-2}$ Па	1,920сл	1,878	4,8	4,2; 8,0
800 °С, 2 ч, воздух (реокисление)	1,925	1,889	2,8; 4,4	2,8; 6,8
700 °С, 1 ч, воздух	1,924	1,889	2,0; 4,8	3,4; 6,0
200 °С, 0,5 ч, H_2	1,925	1,889	1,9; 4,6	1,9; 6,0

Окончание табл. 3

Условия воздействия	g_{\parallel}	g_{\perp}	a_{\parallel} , мТл	a_{\perp} , мТл
700 °С, 1 ч, воздух (реокисление)	1,924	1,889	3,0; 4,6; 7,0	2,8; 5,6; 12,0; 16,0; 20,4
γ -облучение ^{60}Co		1,914		4,2; 8,4; 12,2; 15,2; 24,0

Таблица 4

Влияние палладия на параметры спектров ЭПР диоксида олова

Образец	T , К	g_{\parallel}	g_{\perp}	a_{\parallel} , мТл	a_{\perp} , мТл
$\text{SnO}_2 + \text{Pd}$, 800 °С, 2 ч, воздух	77	1,928	1,893	4,6; 6,0; 9,6; 12,4; 16,0	2,6; 7,0; 10,8
$\text{SnO}_2 + \text{OA} + \text{Pd}$, 800 °С, 2 ч, воздух	77 298	1,928 1,922	1,889 1,887	1,8; 4,6; 7,1	4,4; 7,2; 10,4; 15,6; 21,4 2,9; 5,2; 6,5; 12,3; 15,3

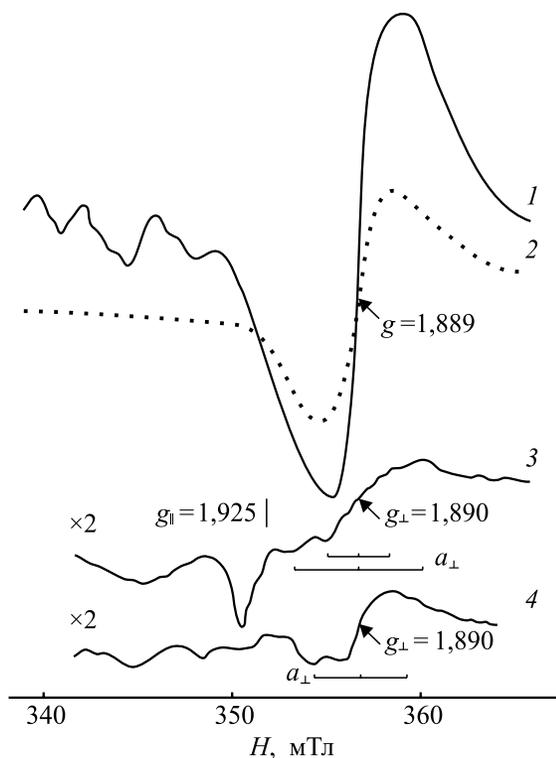


Рис. 1. Спектры ЭПР-образцов $\text{SnO}_2 + \text{OA}$ (1, 2) и SnO_2 (3, 4), полученных из SnCl_4 , при разных условиях термообработки на воздухе:
1 – $\text{SnO}_2 + \text{OA}$, 800 °С, 2 ч; 2 – $\text{SnO}_2 + \text{OA}$, 1100 °С, 2 ч; 3 – SnO_2 , 800 °С, 2 ч; 4 – SnO_2 , 900 °С, 0,5 ч. Запись спектров при 77 К

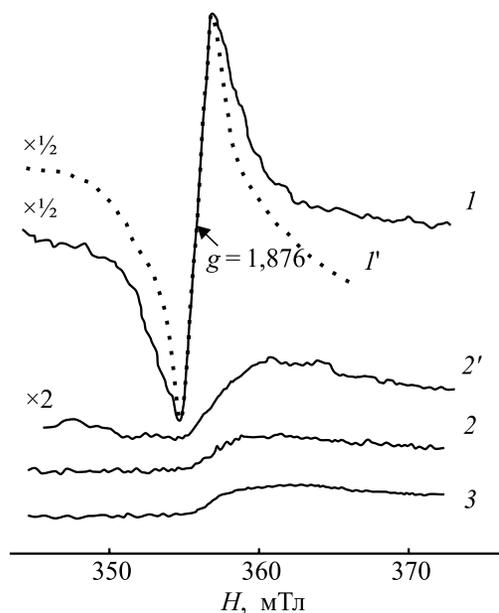


Рис. 2. Спектры ЭПР-образцов SnO_2 , полученных из SnSO_4 : 1, 1' – термическое разложение SnSO_4 при 650°C на воздухе; 2 – гидролиз SnSO_4 и прогрев на воздухе при 650°C ; 3 – как 2, но добавлен для пептизации осадка $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$.
Запись спектров 1–3 при 77 К и мощности СВЧ 5 мВт, спектра 1' при 298 К и мощности 36 мВт

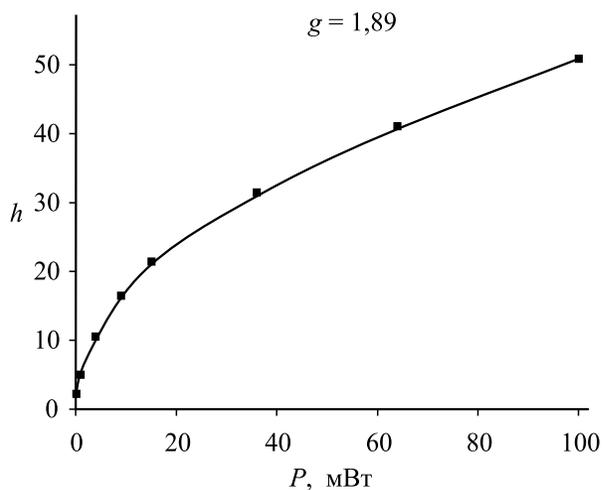


Рис. 3. Зависимость интенсивности сигнала 1' (см. рис. 2) от мощности СВЧ при 298 К записи спектра

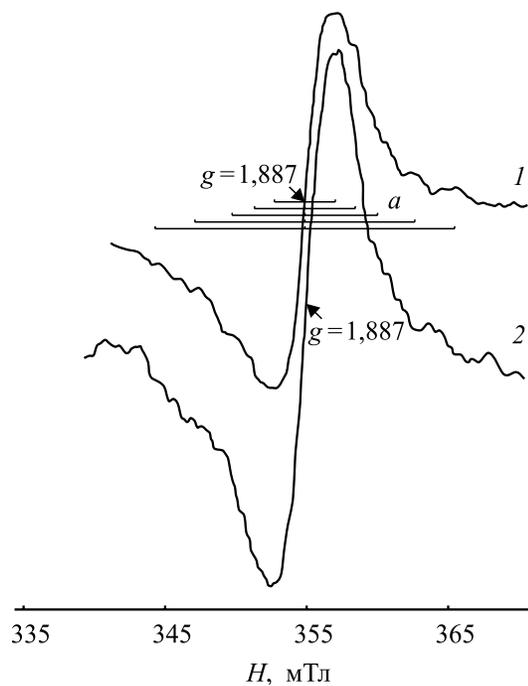


Рис. 4. Спектры ЭПР-образцов $\text{SnO}_2 + \text{OA} + \text{Pd}$ после термообработки: 1 – 800 °С, 2 ч, воздух; 2 – 800 °С, 2 ч, воздух, вакуумирование при 450 °С, 2 ч до $1,33 \cdot 10^{-2}$ Па. Запись спектров 77 К

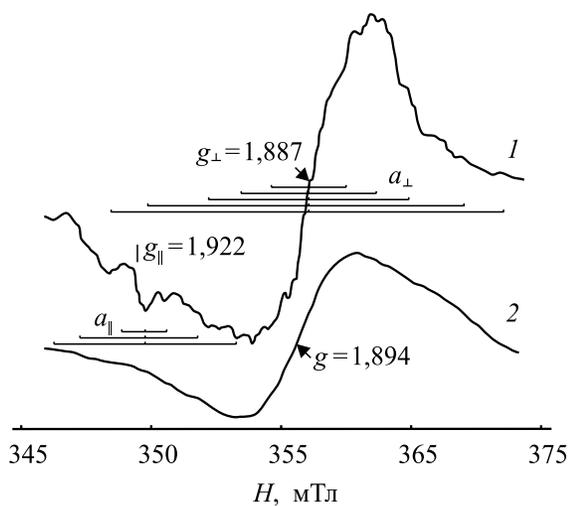


Рис. 5. Спектры ЭПР, записанные при 298 К: 1 – $\text{SnO}_2 + \text{OA} + \text{Pd}$ (образец 1, рис. 4); 2 – $\text{SnO}_2 + \text{OA}$ (образец 1, рис. 1)

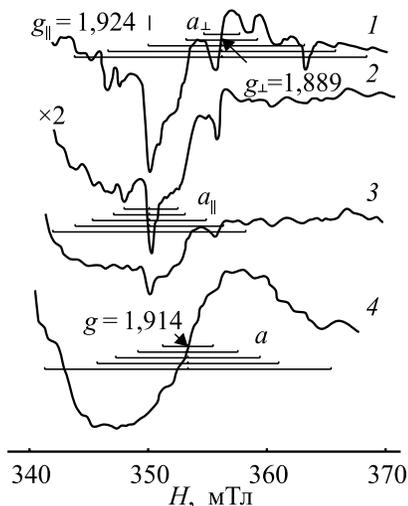


Рис. 6. Спектры ЭПР-образцов:
 1 – SnO_2 , 800 °С, 2 ч, воздух (образец 3, рис. 1) + вакуумирование при 450 °С, 2 ч до $1,33 \cdot 10^{-2}$ Па;
 2, 3 – $\text{SnO}_2 + \text{Pd}$ – 800 °С, 2 ч, воздух;
 4 – SnO_2 , 800 °С, 2 ч (образец 3, рис. 1) + γ -облучение ^{60}Co (около 92 кГр). Запись спектров при 77 К

Полученные результаты позволили выявить следующие зависимости:

1. Наблюдаемые сигналы $g \ll g_e$ ($g \approx 1,8-1,9$) в спектрах ЭПР относятся к центрам, которые являются биографическими дефектами в SnO_2 . Сигналы появляются в спектрах при термическом разложении на воздухе $\text{SnO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$, $4\text{SnO} \cdot 2\text{Sn}(\text{OH})_2$ и SnSO_4 . В спектрах образцов SnO_2 , полученных гидролизом SnCl_4 и термическим разложением $\text{SnO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$, сигналы появляются после прокаливания на воздухе при 700 °С, достигают максимума после 800 °С. В случае синтеза из SnSO_4 сигнал появляется при 500 °С, достигая максимума интенсивности при 600 °С. Повышение интенсивности сигнала вызывает наличие в прекурсорах – золях $\text{SnO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ и $4\text{SnO} \cdot 2\text{Sn}(\text{OH})_2$ различных добавок, используемых для стабилизации коллоидного состояния. Их термическая деструкция и окисление создают недостаток кислорода в структуре SnO_2 . Максимум интенсивности сигналов достигается после прогрева при высокой температуре после полного удаления продуктов термоллиза (ОН-групп и С- и S-содержащих добавок), после которого происходит интенсивный рост кристаллов SnO_2 в результате спекания мелких частиц SnO_2 . Рост кристаллов происходит в неравновесных условиях и при недостатке кислорода, что может способствовать нестехиометрии диоксида олова (SnO_{2-x} , $0 < x < 1$) и формированию метастабильных фаз типа $\text{Sn}_{2n}\text{O}_{2n+1}$.

2. Интенсивность и форма линии сигнала зависят от условий синтеза образцов. В случае синтеза из SnCl_4 введение стабилизирующих золь-добавок

повышает интенсивность сигнала. Наибольшую интенсивность сигнал имеет при добавлении углеродсодержащих веществ – ОА и ПВС, меньше повышается интенсивность сигнала при введении аммиака и азотной кислоты. При невысокой интенсивности сигнал, как правило, имеет аксиальную форму с $g_{\parallel} > g_{\perp}$ ($g_{\parallel} = 1,922-1,928$, $g_{\perp} = 1,876-1,889$) и линии СТС от ядер олова (см. рис. 1, кривая 3). При большой интенсивности сигнал имеет преимущественно изотропную форму с $g = 1,887-1,889$, линии СТС при этом отсутствуют (см. рис. 1, кривая 1).

Отсутствие тонкой структуры спектра в этом случае может быть обусловлено ее неразрешенностью на фоне широкого интенсивного сигнала. Полная ширина сигнала при большой его интенсивности охватывает всю область магнитного поля ($\approx 16-20$ мТл), где проявляются линии СТС. При высокой концентрации центров СТС не различается. Уширение отдельных сигналов можно рассматривать как суперпозицию большого числа индивидуальных компонент, каждая из которых сдвинута относительно других. Огибающая линия имеет преимущественно гауссову форму. Введение Pd и γ -облучение вызывают появление слабо разрешенной СТС у изотропной формы сигналов (см. рис. 4, кривая 1). После прогрева при 1100°C СТС в спектрах образцов отсутствует, сигналы при этом имеют большую ширину (см. рис. 1, кривые 2 и 4).

3. Эффективные пептизаторы ($\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, HNO_3) осадков $\text{SnO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ не обеспечивают перевода осадка $\text{Sn}(\text{OH})_2$, который образуется при гидролизе SnSO_4 , в золь и почти не влияют на интенсивность сигнала в спектре ЭПР. Сигнал в спектре SnO_2 , полученном прогревом $\text{Sn}(\text{OH})_2$, имеет широкую изотропную линию без СТС (см. рис. 2, кривые 2 и 3). Максимальной интенсивности он достигает после прогрева при 600°C , при этом в образце в качестве примеси присутствует SnO . Сигнал исчезает в спектре после прогрева при 800°C .

4. Сигнал $g_{\text{cp}} = 1,876$ имеет высокую интенсивность в диоксиде олова, полученном при разложении сульфата $\text{Sn}(\text{II})$ в условиях быстрого подъема температуры, но отсутствует при поэтапном подъеме температуры с шагом 100 от 100 до $600-700^\circ\text{C}$. Сигнал отсутствует и при нагревании образца в кислороде. Максимум интенсивности он имеет после прогрева при 650°C . Сигнал имеет несколько иную форму и меньшую ширину, чем в образцах, полученных путем гидролиза. Линия сигнала ближе к лоренцевой форме, чем к гауссовой, характерной для сигнала в образцах из SnCl_4 . При повышении температуры от 77 К до комнатной линии СТС полностью исчезают и сигнал сужается (см. рис. 2, кривые 1 и 1'). Такое явление наблюдается, если электрон-фононное взаимодействие в решетке преобладает над сверхтонким взаимодействием.

5. Сигналы $g \approx 1,8-1,9$ регистрируются как при 77 К, так и при 298 К записи спектров ЭПР, интенсивность сигналов выше при 77 К. Такое поведение сигналов в наших образцах отличает их от сигнала **D** в [2], интенсивность которого увеличивалась с повышением температуры записи спектров. Концен-

трация центров в зависимости от исследуемого образца изменяется в широком интервале – от 10^{13} спин/г до $3 \cdot 10^{17}$ спин/г ($2,1 \cdot 10^{18}$ спин/см³). Этот фактор также не соответствует утверждению, отмеченному в [4], что сигнал не регистрируется при концентрации менее 10^{16} спин/см³ (что соответствует концентрации $1,43 \cdot 10^{15}$ спин/г).

6. Интенсивность сигнала растет с увеличением мощности СВЧ и не достигает насыщения при мощности до 100 мВт и 298 К, хотя рост интенсивности замедляется при мощности свыше 15 мВт (см. рис. 3). Если насыщение интенсивности сигнала при увеличении мощности СВЧ не достигается, то время спин-решеточной релаксации T_1 невелико и эффективно происходит релаксация спиновых состояний в исследованных образцах.

7. Подтверждается взаимосвязь интенсивностей сигналов $g \approx 1,8-1,9$ и кислородных радикалов в спектрах тех образцов, в которых эти сигналы регистрируются. Обнаруживается обратная зависимость между интенсивностью триплетных сигналов радикальных форм кислорода и сигнала $g \approx 1,8-1,9$, что отмечается и в других работах [16–19]. После высокотемпературного прогрева на воздухе (900–1100 °С) $\text{SnO}_2 + \text{OA}$ и $\text{SnO}_2 + \text{OA} + \text{Pd}$ кислородные сигналы в спектрах отсутствуют, сигнал $g = 1,89$ при этом сохраняется, хотя уменьшается его интенсивность и отсутствует СТС (см. рис. 1, кривые 2 и 4). ЭПР-сигнал $g \approx 1,8-1,9$ отсутствует в образцах, прогретых в кислороде (600–800 °С).

8. При γ -облучении SnO_2 появляется очень широкий сигнал с $g_{\text{cp}} = 1,914$ со слабым проявлением линий СТС (см. рис. 6, кривая 4). Известно, что облучение вызывает образование структурных дефектов. В стеклах и монокристаллах хлоридов щелочных металлов, легированных Sn(IV) , после облучения появляются центры Sn^{3+} и Sn^{1+} , которые стабилизируются катионными вакансиями (V_K) матрицы [20–25]. Облучение SnO_2 может вызывать увеличение концентрации кислородных вакансий, на это может указывать большая ширина сигнала (~ 10 мТл) с плохо разрешенной СТС.

9. Введение палладия повышает интенсивность сигнала и способствует появлению компоненты g_{II} в интенсивном спектре $\text{SnO}_2 + \text{OA} + \text{Pd}$ и лучшему разрешению линий СТС (см. рис. 4, 5). Линии СТС и аксиальная форма сигнала лучше выявляются в случае записи спектров при 298 К. В аксиальном спектре образца $\text{SnO}_2 + \text{Pd}$ увеличивается интенсивность компоненты g_{II} и аксиальная форма сигнала проявляется в значительно большей степени, чем в спектрах образцов SnO_2 и $\text{SnO}_2 + \text{OA} + \text{Pd}$ (см. рис. 6, кривые 2 и 3). В спектрах образцов, содержащих палладий, следует отметить появление интенсивного сигнала Pd^+ . Образование Pd^+ может быть результатом сильного взаимодействия Pd с SnO_2 с переносом заряда $\text{Pd}^0 \rightarrow \text{Sn}^{4+}$ [37]. В $\text{SnO}_2 + \text{OA} + \text{Pd}$ это приводит к возникновению фазы SnO наряду с Pd^+ (см. табл. 2). После прогрева при 1100 °С интенсивность сигнала $g_{\text{iso}} = 1,889$ уменьшается, он становится симметричным по форме, а SnO и Pd^+ при этом не обнаруживаются. Термо-

вакуумирование образца $\text{SnO}_2 + \text{OA} + \text{Pd}$ при 450°C увеличивает интенсивность сигнала $g_{iso} = 1,887$.

Следует заметить, что введение палладия в SnO_2 вызывает изменения формы аксиального сигнала, подобные тем, что и термовакуумирование SnO_2 (без палладия) (см. рис. 6, кривые 1 и 3). Наблюдается лучшее и более полное разрешение СТС обеих компонент – g_{\parallel} и g_{\perp} . Палладий может двояким образом влиять на интенсивность сигнала: изменять концентрацию центров путем взаимодействия с диоксидом олова и (или) улучшать релаксационные характеристики существующих центров, изменяя симметрию окружения. При нагревании $\text{SnO}_2 + \text{Pd}^{2+}$ возможно взаимодействие между компонентами с образованием кластеров Sn–Pd [38].

10. Воздействие водорода при комнатной температуре не оказывает влияния на сигнал $g \approx 1,8-1,9$ в SnO_2 . При нагревании в H_2 (200°C , 0,5 ч) интенсивность сигнала уменьшается (см. рис. 7, кривая 2), при этом появляется сигнал $g = 2,003$, который может быть отнесен к F^+ -центрам. Прогрев в водороде, как правило, приводит к появлению в оксидах металлов F^+ -центров, а не ионов металлов с пониженной степенью окисления [39, 40]. Известно [41], что стабилизируют поверхностные F^+ -центры и способствуют их регистрации в спектрах ЭПР гидроксильные группы, которые образуются на поверхности SnO_2 при воздействии водорода: $2\text{O}^{2-} + \text{H}_2 \rightarrow 2\text{OH}^- + 2e$.

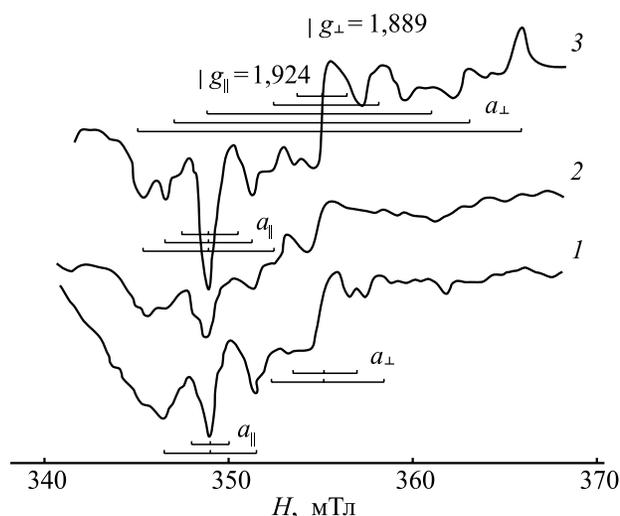


Рис. 7. Спектры ЭПР SnO_2 , полученного гидролизом SnCl_4 , после последовательных термообработок: 1 – 700°C , 1 ч, воздух; 2 – H_2 , 200°C , 0,5 ч, H_2 ; 3 – реокисление 700°C , 1 ч, воздух.
Запись спектров при 77 К

Повторное окисление путем нагрева на воздухе увеличивает интенсивность сигнала $g \approx 1,8-1,9$, и в спектре ЭПР более четко (и в большем количестве) регистрируются линии СТС (см. рис. 7, кривая 3). Концентрация F^+ -центров при этом снижается. Прогрев в H_2 при $450^\circ C$ приводит к необратимым изменениям структуры SnO_2 , которые могут быть вызваны фазовыми превращениями. Сигналы ЭПР при этом не регистрируются. По-видимому, нагревание в H_2 при более низкой температуре ($200^\circ C$) может приводить к восстановлению Sn^{4+} до Sn^{2+} и даже до Sn^+ и Sn^0 , но без разрушения кристаллической решетки SnO_2 и фазовых превращений.

11. Термовакuumирование образцов $SnO_2 + OA$ и $SnO_2 + OA + Pd$ приводит к увеличению интенсивности сигналов изотропной формы. В аксиальном сигнале SnO_2 увеличивается интенсивность компоненты $g_{||}$ относительно g_{\perp} и появляются дополнительные линии СТС (см. рис. 6, кривая 1; рис. 8, кривая 2). Прогрев в термовакuumированных ампулах при высокой температуре

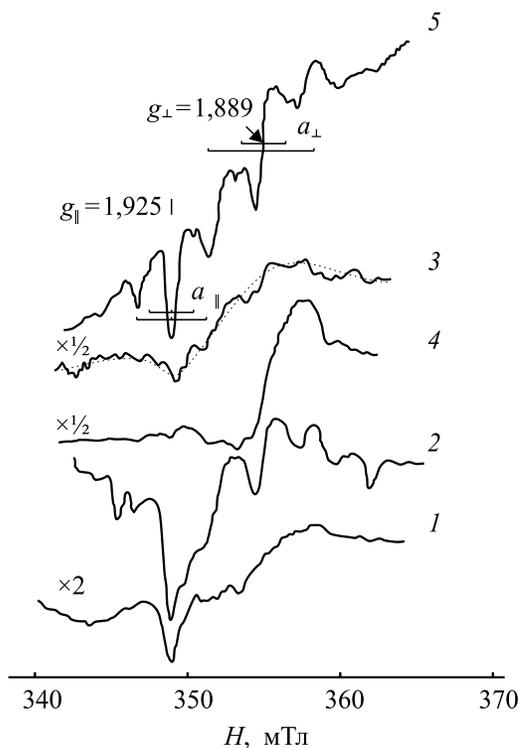


Рис. 8. Спектры ЭПР SnO_2 , полученного гидролизом $SnCl_4$ после последовательных термообработок: 1 – воздух $800^\circ C$, 2 ч; 2 – вакуумирование при $450^\circ C$, 2 ч до $1,33 \cdot 10^{-2}$ Па; 3 – прогрев в вакуумированных ампулах $800^\circ C$, 1 ч; 4 – прогрев в вакуумированных ампулах $900^\circ C$, 0,5 ч; 5 – реокисление на воздухе $800^\circ C$, 2 ч. Запись спектров при 77 К

(800–900 °С) повышает интенсивность сигнала, он приобретает изотропную форму и слабо разрешенную СТС (см. рис. 8, кривые 3 и 4). При термовакуумировании SnO_2 и нагреве в вакууме эффективно происходит удаление кислорода не только с поверхности, но и из кристаллической решетки. Об этом свидетельствуют большие изменения в количестве и интенсивности кислородных сигналов [16]. По данным [51] нагревание в вакууме вызывает реакции диспропорционирования: $4\text{SnO} \rightarrow \text{Sn} + \text{Sn}_3\text{O}_4$ (до 550 °С) и $2\text{SnO} \rightarrow \text{Sn} + \text{SnO}_2$ (свыше 550 °С). Отмечается возможность образования ряда оксидов: Sn_2O_3 , Sn_3O_4 , Sn_5O_6 в зависимости от условий вакуумирования. В наших опытах вакуум не глубокий. Если указанные оксиды олова образуются в наших образцах, то это ведет к повышению интенсивности сигнала и слабому разрешению СТС.

При последующем прогреве на воздухе (реокисление в открытых ампулах) сигнал изменяет свою форму, он опять становится аксиальным с узкими линиями g_{\parallel} и g_{\perp} и четким разрешением линий СТС (два набора линий, рис. 8, кривая 5). По-видимому, происходит окисление всех образовавшихся в вакууме метастабильных форм оксидов и олова, структура приближается к первоначальной, но с более упорядоченным расположением дефектов в решетке SnO_2 .

12. Показано, что прогрев в водороде и вакууме в выбранных условиях вызывает изменения в спектре ЭПР, которые обратимы при последующем прогреве на воздухе. Цикл термообработок «воздух– H_2 –воздух» и «воздух–вакуум–воздух» приводит к появлению сигналов с более узкими компонентами g_{\parallel} и g_{\perp} и хорошо разрешенными линиями СТС в сравнении с первоначальными спектрами. Это означает, что цикл термообработок в окислительных и восстановительных средах приводит к некоторому упорядочению первоначальной структуры в окружении ПЦ, которая формируется при термической дегидратации золя $\text{SnO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$. Обратимость сигнала в окислительно-восстановительных средах важна для поддержания постоянства адсорбционно-чувствительных и электрофизических свойств материала при его использовании в газовых сенсорах. Ниже показано, что предлагаемая модель ПЦ объясняет поведение спектров ЭПР при редокс-обработке «воздух– H_2 –воздух», «воздух–вакуум–воздух».

Обсуждение. Содержание изотопов олова со спином ядра $J = 1/2$ составляет: ^{117}Sn 7,61 %, ^{119}Sn 8,58 % (в сумме 16,19 %). Содержание ^{115}Sn ничтожно мало (0,35 %). Линии СТС от изотопов $^{117}\text{Sn}^{3+}$ и $^{119}\text{Sn}^{3+}$ в большинстве спектров налагаются, так как магнитные моменты ядер отличаются незначительно ($\mu = -1,517$ и $\mu = -1,587$ соответственно) [21, 22]. Анализ СТС в случае широких и мало интенсивных сигналов и перекрытия отдельных линий может представлять некоторые трудности. Не все линии СТС, которые имеются в спектре, можно выделить с полной достоверностью. Поэтому если какие-то линии не обозначены на рисунках, это не всегда означает их отсутствие в полученных спектрах.

Наличие СТС от изотопов $^{117,119}\text{Sn}$ в спектрах исследованных образцов указывает на некоторое взаимодействие спиновой электронной плотности ПЦ с ядерными магнитными моментами катионов олова. Степень этого взаимодействия разная в зависимости от условий получения образца. При невысокой ин-

тенсивности сигнала в образцах, прогретых на воздухе, надежно идентифицируются линии СТС с двумя величинами расщепления a_{\parallel} и a_{\perp} (см. табл. 3, 4). Однако при этом нельзя исключить наличие и других линий СТС. К изменению параметра a_{Sn} и увеличению количества линий СТС (до 5) приводят термовакуумирование, реокисление, облучение и введение палладия. При этом дополнительно появляющиеся линии СТС имеют большую величину a_{Sn} , чем в исходном образце. Этот факт свидетельствует о том, что указанные воздействия вызывают изменения в координационном окружении центра, способствующие более сильному взаимодействию неспаренной электронной плотности с магнитными моментами ядер окружающих ионов олова.

Константы сверхтонкого взаимодействия A_{Sn} (МГц) или расщепления a_{Sn} (мТл) в спектрах исследованных образцов значительно меньше, чем в свободных атомах $^{117,119}\text{Sn}$ и ионах Sn^{3+} в различных матрицах. Это не позволяет отнести сигнал $g \approx 1,8-1,9$ к электрону, стабилизированному на олове в виде Sn^{3+} . Параметры A_{Sn} и a_{Sn} в случае взаимодействия неспаренного электрона с магнитным моментом собственного ядра (центр Sn^{3+}) имеют значительно большую величину, чем наблюдается в спектрах исследованных образцов. В табл. 5 приведены параметры СТС свободных состояний Sn^{3+} и Sn^{1+} и Sn^{3+} в различных матрицах и некоторых других ПЦ в SnO_2 . Из сравнения параметров СТС в табл. 3, 4 и 5 следует, что наблюдаемая в спектрах величина a_{Sn} сопоставима с СТС от разных по химической природе ПЦ в решетке SnO_2 , электронная плотность которых взаимодействует с магнитным моментом ядер $^{117,119}\text{Sn}_{\text{Sn}}$.

Судя по параметрам СТС, предпочтительнее отнести сигнал $g \approx 1,8-1,9$ в SnO_2 к резонансу электрона, захваченного кислородной вакансией, чем к резонансу центра Sn^{3+} . Авторы работы [2], наблюдавшие интенсивный сигнал D с $g = 1,880$, предлагают модель центра, в котором электронная плотность захваченного кислородной вакансией электрона локализована на s -орбиталях соседних катионов олова. При этом об СТС сигнала с $g = 1,880$ ничего не говорится. Не вызывает сомнения отсутствие СТС в спектре наблюдаемого в [2] сигнала $g = 1,880$ при большой его интенсивности ($\geq 2,2 \cdot 10^{18} \text{ см}^{-3}$) и высокой температуре записи спектра (373–423 К). Тем не менее при 300 К и концентрации центров $2,4 \cdot 10^{17} \text{ см}^{-3}$ слабые линии СТС имеются в спектрах, однако авторы их не анализируют. Параметры a_{Sn} , которые можно приблизительно оценить на представленных в [2] спектрах, сопоставимы с наблюдаемыми в исследованных нами образцах ($\sim 3, 5, 9, 20$ мТл).

Необходимо отметить, что указанные значения a_{Sn} и $g = 1,8-1,9$ сигнала D не дают оснований рассматривать центр как однозарядную кислородную вакансию V_{O}^{\cdot} в окружении трех катионов олова кристаллической решетки $[\text{Sn}_3V_{\text{O}}^{\cdot}]$. Согласно расчетам [28] такой центр аналогичен F^+ -центру (кислородной вакансии с захваченным электроном) и должен иметь g -фактор, близкий g_e . Сигналы F^+ -центров с $g \approx 2,003$ наблюдаются нами экспериментально в спектрах ЭПР SnO_2 после прогрева в водороде и вакууме наряду с сигналом $g = 1,8-1,9$. Рассчитанная величина $^{119}A_{\text{Sn}}$ СТС такого центра также зна-

Таблица 5

Параметры СТС A_{Sn} и a_{Sn} ПЦ от ядер изотопов олова ($^{117,119}Sn$) в разных образцах

Парамагнитный центр	Константа сверхтонкого взаимодействия A_{Sn} , МГц	Константа сверхтонкого расщепления a_{Sn} , мТл	Лит. источник
^{117}Sn	$A_{th} = -41938$	$-1495,5$	[22]
^{119}Sn	$A_{th} = -43920$	$-1567,2$	[22]
Sn^{3+} в NaCl	$^{119}A = 24600$ $^{119}A = 20500$	874,0 731,5	[22, 42]
Sn^+ в NaCl		$a_{ } = 87,0, a_{\perp} = 109,0$	[23]
Sn^{3+} в CdS	$A_{ } = 15825,$ $A_{\perp} = 15212$	564,7	[22]
Sn^{3+} в ZnS	$^{119}A = 15644$	557,3	[22]
Sn^{3+} в ZnO	$^{119}A = 9974$	358,5	[20]
Sn^{3+} в Li ₂ O · SiO ₂		730,9	[26]
V_o^{\cdot} в SnO ₂	$^{119}A_{th} = -(1080-1385)$	$-(36,5-49,6)$	[28]
O_2^-/Sn^{4+} в SnO ₂		$a_x = 3,4, a_y = 3,4, a_z = 4,0$ $a_x = 2,55, a_y = 2,75, a_z = 3,40$	[17, 18, 43]
O_2^-/Sn^{2+} в SnO ₂		$a_x = 4,7, a_y = 4,7, a_z = 5,8$	[17]
$Mn^{4+} (d^1)$ в SnO ₂		$a_x = 3,05, a_y = 2,95, a_z = 3,40$	[44]
$V^{4+} (d^1)$ в SnO ₂		$a_x = 16,52, a_y = 16,60,$ $a_z = 17,26$ $b_x, b_y, b_z = 2,8$	[44, 45]
$Cr^{3+} (d^3)$ в SnO ₂		$a_x = 3,8$	[44, 46]

чительно больше наблюдаемых величин СТС в спектрах исследованных образцов (см. табл. 4).

В [4] также приводятся доказательства того, что сигнал D не относится к электронам проводимости, а обусловлен захватом электрона глубокими ловушками. В монокристаллах нет примесей, которые создавали бы глубоко расположенные в запрещенной зоне донорные уровни. Поэтому предполагают, что глубокие ловушки для электронов создаются нахождением на поверхности кристаллов диоксида олова, однако нет доказательств поверхностного расположения подобных центров в SnO₂. Эксперименты и расчеты показывают, что параметры F^+ -центров при поверхностном и объемном расположении незначительно отличаются от g -фактора свободного электрона [8, 9, 28, 39–41]. Экспериментально установлено [8], что электрон, захваченный кислородной вакансией на поверхности SnO₂, имеет параметры $g = 2,0017, \Delta H = 0,42$ мТл, а в объеме: $g_{||} = 1,9994, g_{\perp} = 2,0028$.

По мнению некоторых исследователей, сигнал F^+ -центров в кристаллической решетке симметрии C_{4v} не наблюдается из-за быстрого обмена электронов между центрами. По этой причине отмечают, что сигнал D кислородных вакансий V_o^\cdot в монокристаллах регистрируется только при очень низкой температуре, понижающей электронный обмен. Однако для наблюдаемых нами центров в наноразмерных кристаллах SnO_2 это нехарактерно. Сигналы регистрируются в спектрах при комнатной температуре, уширяются при 77 К, не достигают насыщения при увеличении мощности СВЧ-излучения.

Возможность регистрации спектров ПЦ (V_o^\cdot или F^+ -центров) в SnO_2 при обычных температурах связывают с понижением их уровня энергии в запрещенной зоне вследствие локальных искажений кристаллической решетки, которые могут быть вызваны расположенными рядом дефектами или ионами примесей [11, 14–16]. Так, показано [11], что введение Sb_2O_5 в SnO_2 позволяет регистрировать сигналы ЭПР ПЦ при 473 К, что объясняется улучшением спин-решеточной релаксации в результате взаимодействия пары электронов Sb^{3+} с электронами проводимости. СТС сигналов $[\text{Sn}^{4+}V_o^\cdot\text{Sb}^{3+}]$ от изотопов $^{117,119}\text{Sn}$ в легированных образцах $\text{SnO}_2 : \text{Sb}$ не наблюдали. При легировании SnO_2 парамагнитными ионами (Cr^{3+} , Mn^{4+} , V^{4+}) СТС от $^{117,119}\text{Sn}$ у сигналов этих ионов наблюдали в работах [44–46]. Параметр a_{Sn} указан в табл. 5, но в спектрах отсутствуют сигналы D .

Опыты с легирующими добавками и механической активацией [47] показывают, что должны быть сильные изменения в окружении центра, чтобы ловушка была глубокой и g -факторы существенно отличались от g_e . По-видимому, тех изменений локальной структуры SnO_2 , которые создают единичные кислородные вакансии или остаточные ОН-группы на поверхности кристаллов, недостаточно для создания глубокой ловушки для захвата и стабилизации в ней электрона.

Следует заметить, что значительные изменения в структуре может вызвать присутствие палладия в образце, особенно при сильном его взаимодействии с диоксидом олова. Однако характер спектров практически одинаков в образцах SnO_2 и $\text{SnO}_2 + \text{Pd}$. Это означает, что наличие палладия влияет на параметры спектров, но не является определяющим фактором для появления самих сигналов. Их появление обусловлено иными структурными факторами, которые в наибольшей степени зависят от условий приготовления образцов.

С учетом сказанного, актуальным является выяснение природы центров, вызывающих появление сигнала с $g = 1,8–1,9$. Сигнал регистрируется в образцах SnO_2 , полученных в условиях частичного восстановления Sn(IV) или неполного окисления Sn(II) . Условия синтеза способствуют получению нестехиометрического SnO_{2-x} [16, 32]. Известно, что в подобных условиях мягкого восстановления в TiO_2 и ZrO_2 появляются сигналы Ti^{3+} и Zr^{3+} [32, 33, 48]. При сходстве кристаллических решеток TiO_2 (рутил), ZrO_2 (тетрагон) и SnO_2 есть отличие в электронных свойствах ионов: Ti^{3+} и $\text{Zr}^{3+} - d^1$ -состояние, $\text{Sn}^{3+} - s^1$ -состояние. Одни исследователи предполагают, что в SnO_2 сигнал Sn^{3+} не мо-

жет регистрироваться из-за длительного времени спин-решеточной релаксации [49]. По мнению других [50], центры Sn³⁺ в кристаллической решетке SnO₂ существовать не могут, и при недостатке кислорода в ней образуются Sn²⁺. Образование Sn²⁺ связывают с протеканием реакции диспропорционирования: $2\text{Sn}^{3+} \leftrightarrow \text{Sn}^{2+} + \text{Sn}^{4+}$ [51]. Имеются данные о возможности образования путем диспропорционирования Sn⁰ [22, 51]. Появление Sn³⁺ в некоторых матрицах связывают не с восстановлением Sn⁴⁺, а с окислением Sn²⁺ [19].

В [52] сделан вывод, что кислородные вакансии в диоксиде олова не являются эффективными донорами электронов проводимости. Высокая величина электропроводности при невысокой температуре достигается за счет присутствия небольших количеств SnO и Sn, обеспечивающих эффективный перенос заряда [53, 57]. Утверждается, что на поверхности кристаллитов SnO₂ всегда присутствует слой с дефицитом кислорода, увеличивающий проводимость [47, 53–56]. Максимальный дефицит кислорода на поверхности SnO₂ появляется после отжига при 230–530 °C [57]. В некоторых пленках SnO₂, прогретых при 400–500 °C, методом электронной дифракции регистрируется фаза Sn₃O₄ [63]. Отмечается, что поверхностные слои могут быть рентгеноаморфными из-за сильной разупорядоченности структуры оксида [58]. По причине малой подвижности вакансий равновесие в распределении дефектов не устанавливается, предполагается кластерное распределение ПЦ на поверхности решетки рутила [57]. При высокотемпературном нагреве возможно испарение SnO₂ в виде SnO и появление кластеров [58, 59]. В [60] рассматривается прыжковый механизм электропроводности Sn₃O₄ при 40–300 К. Ширина запрещенной зоны в Sn₃O₄ 2,9 эВ, а донорные уровни находятся на глубине 1,8 эВ.

Наличие Sn²⁺ в SnO₂ подтверждается экспериментально мессбауэровской и рамановской спектроскопией [19, 60]. В некоторых из синтезированных нами образцов SnO₂ методами РФА и ЭД регистрируется SnO и Sn₃O₄ в виде отдельной фазы. Состояние Sn(II) надежно обнаруживается методами мессбауэровской спектроскопии и РФЭС в образцах диоксида олова, в которых регистрируется сигнал 1,89. Экспериментально подтверждается рост проводимости в случае присутствия Sn²⁺ в диоксиде олова [1, 48, 55]. Максимальной интенсивности сигналы $g = 1,8–1,9$ наблюдаются в спектрах исследованных образцов, имеющих желтую окраску, которая обусловлена переносом заряда $\text{Sn}^{2+} \rightarrow \text{Sn}^{4+}$ (полоса поглощения при 380 нм) [19, 36]. Поглощение при 430 нм связывают с образованием слоистой структуры Sn₃O₄ [60]. Переход SnO → SnO₂, по мнению многих исследователей [51, 56, 61–65], происходит через образование промежуточной фазы Sn₃O₄. Появление промежуточных фаз Sn₂O₃ и Sn₃O₄, содержащих Sn²⁺ (s^2) и Sn⁴⁺ (s^0), надежно регистрируется методом мессбауэровской спектроскопии [51, 66–68]. Появление этих фаз весьма характерно для прогретых в вакууме образцов.

Синтез и термообработку образцов SnO₂, в спектрах которых наблюдали сигнал с $g = 1,8–1,9$, проводили в условиях, благоприятствующих образова-

нию Sn^{2+} . Из диаграммы состояния системы Sn–O [35] можно ожидать образование SnO и Sn при недостатке кислорода (SnO_x , $x < 2$). Ионы Sn^{2+} в узле кристаллической решетки SnO_2 находиться не могут, поэтому в условиях повышенной температуры происходит миграция Sn^{2+} к поверхности кристаллов с формированием слоя SnO. Кристаллическая структура оксидов SnO_2 и SnO относится к одинаковой группе симметрии $P4_2/mnm$. В [1, 61–63] показано, что требуется небольшое смещение положения атомов олова относительно положения в кристаллической решетке рутила, чтобы произошел эпитаксиальный рост SnO на поверхности кристаллов SnO_2 .

В [1, 62–64] приводятся различные схемы формирования слоистых структур SnO/SnO₂ и триклинной суперрешетки Sn₃O₄ на базе смешанных оксидов. Обсуждается возможность образования в нестехиометрическом диоксиде олова гомологического ряда оксидов $\text{Sn}_{n+1}\text{O}_{2n}$. Теоретически рассматривается возможность образования ряда оксидов (Sn_2O_3 , Sn_3O_4 , Sn_5O_6), подобных фазам Магнели в TiO₂ [48]. Однако отмечается, что образование фаз Магнели для диоксида олова менее характерно, чем для диоксида титана.

Экспериментально подтверждено образование моноклинной структуры Sn₃O₄ в качестве интермедиата при переходе от SnO к SnO₂ [51, 63, 69] и от SnO₂ к SnO [60, 63, 65]. В [63] рассмотрен механизм формирования слоистой структуры Sn₃O₄ из решетки касситерита (рутила) SnO₂ с образованием единой кристаллической суперрешетки с упорядоченным расположением кислородных вакансий в плоскости (101). Приводится схема такой трансформации SnO₂ в триклинную Sn₃O₄. На основании расчетов [62] сделан вывод, что в Sn₃O₄ присутствуют Sn^{2+} , Sn^{4+} и кислородные вакансии в плоскости (101), а Sn^{3+} не образуется. В случае системы Sn₂O₃ показано, что наиболее стабильной является слоистая структура на основе рутила с поверхностью раздела SnO₂(101)/SnO(001) и кислородными вакансиями в плоскости (101) [64]. Согласно расчетам в монокристаллах возможно формирование слоя кислородных вакансий большой протяженности с открытой структурой. В поликристаллических образцах протяженность слоя кислородных вакансий может быть ограничена размерами ОКР в направлении [101]. Однако в реальных поликристаллах SnO_{2-x} количество кислородных вакансий и их распределение определяется в большей степени условиями синтеза и термообработки, а не размерами кристаллитов.

Оксид Sn₃O₄ синтезирован и в виде самостоятельной моноклинной фазы углетермальным методом из SnO₂, оценена его электронная структура [60]. Методом электронной дифракции Sn₃O₄ в качестве интермедиата регистрируется в пленках SnO₂, полученных разными методами [56, 65, 66]. Наиболее благоприятной для обнаружения SnO и Sn₃O₄ является температура прогрева 500–600 °С.

Можно заметить, что в данной работе условия термообработки золя диоксида олова, стабилизированного олеатом аммония или ПВС, в некоторой сте-

пени сходны с условиями синтеза моноклинной фазы Sn_3O_4 углетермальным методом из SnO_2 [60]. В обоих случаях происходит восстановление SnO_2 углеродом и анизотропный рост кристаллов преимущественно в направлении [001].

В образцах $\text{SnO}_2 + \text{OA}$ после прогрева при 500°C методом электронной дифракции регистрируется присутствие примеси фаз SnO и Sn_3O_4 , которые исчезают при 700°C . Следует отметить, что росту концентрации ПЦ должно способствовать появление Sn_2O_3 и Sn_3O_4 в виде кластеров или нанослоев в структуре SnO_2 , а не в виде отдельных объемных фаз или большой протяженности слоев на границе SnO/SnO_2 . Поэтому в прогретых при 600°C образцах $\text{SnO}_2 + \text{OA}$ регистрируется сигнал $g = 1,889$ небольшой интенсивности. Его интенсивность значительно возрастает после отжига при 800°C , который вызывает укрупнение частиц SnO_2 и снижение удельной поверхности. В таких условиях происходит частичное реокисление SnO_{2-x} и кислородных вакансий, они станут локальными образованиями в объеме кристаллитов SnO_2 . Образованием локальных участков суперрешетки с кислородными вакансиями и слоем SnO в структуре рутила SnO_2 можно объяснить их высокую термическую стабильность. Сигнал с $g = 1,889$ регистрируется в спектре ЭПР после прогрева $\text{SnO}_2 + \text{OA}$ при 1000°C .

Из анализа экспериментальных и теоретических данных следует, что кислородные вакансии на границе SnO/SnO_2 могут быть теми глубокими ловушками электронов, которые и обуславливают появление в спектрах ЭПР сигнала с $g = 1,8-1,9$, в противоположность единичным поверхностным или объемным кислородным вакансиям $[\text{SnO}_5V_o]$ в SnO_{2-x} , которые дают сигнал $g \approx g_e$.

Такое представление о природе сигнала с $g = 1,8-1,9$ устраняет некоторые существовавшие противоречия в отношении природы центров и объясняет многие наблюдаемые свойства: появление ПЦ после высокотемпературного прогрева, высокую их термическую стабильность; стойкость окраски образцов (Sn^{2+}), синтезированных прогревом на воздухе; повышение интенсивности сигнала после термовакуумирования образцов и прогрева в вакууме; аксиальную симметрию сигнала с достаточно большой величиной $\Delta g = 0,037 \pm 0,002$ ($g_{\parallel} - g_{\perp}$), что невозможно объяснить только анизотропией кристаллического поля тетрагональной решетки SnO_2 ; уширение сигнала при высокой концентрации ПЦ и плохое разрешение линий СТС; наличие СТС с разной величиной расщепления a_{Sn} от взаимодействия с магнитными моментами ядер неодинаковых по потенциалу ионов олова; небольшое время спин-решеточной релаксации T_1 благодаря эффективному взаимодействию с решеткой; одновременное присутствие в некоторых образцах ПЦ с $g = 1,8-1,9$ и $g = 2,003$, обусловленных захватом электрона в комплексе вакансий слоистой структуры SnO/SnO_2 и в единичной вакансии SnO_{2-x} соответственно.

Из полученных спектров ЭПР невозможно однозначно сказать, какое количество кислородных вакансий и электронов в них необходимо для появления сигналов с указанными в табл. 2 параметрами. Уширенная форма сигналов, плохое разрешение линий СТС и низкое содержание изотопов олова не позволяют полно

описать структуру центра и характер делокализации в нем электронной плотности. Указанная форма сигнала и является следствием комплексного строения центра, в котором электроны взаимодействуют с магнитными спинами ядер Sn, находящихся в позициях с разной величиной потенциалов. Можно высказать только предположения о происхождении линий СТС в наблюдаемых спектрах ЭПР.

Согласно [62, 63] элементарные ячейки триклинных структур Sn_3O_4 и Sn_2O_3 состоят из 2 формульных единиц и включают: Sn_3O_4 — 6 атомов олова (из них 4 — Sn^{2+} , 2 — Sn^{4+}), 8 атомов кислорода, 4 кислородные вакансии; Sn_2O_3 — 2 атома Sn^{2+} , 2 атома Sn^{4+} , 6 атомов кислорода и 2 кислородные вакансии. По-видимому, указанное количество кислородных вакансий содержится в центре минимальной протяженности, что должно быть характерно для образцов с низкой их концентрацией. Такие центры возникают на границе структуры $2\text{SnO}/\text{SnO}_2$. Параметры СТС в спектре зависят от числа электронов в центре и энергетического состояния атомов олова в окружении кислородных вакансий. Парамагнетизмом обладают состояния вакансий с зарядом +1, +3, +5, +7. В окружении комплекса из четырех кислородных вакансий находятся различные атомы олова: три в состоянии Sn^{2+} и пять в состоянии Sn^{4+} . Два из Sn^{2+} координированы 4 атомами кислорода, один — 3-координирован, все Sn^{4+} — 5-координированы. Такая структура центра позволяет объяснить наблюдаемую картину СТС.

В спектрах с низкой концентрацией центров в основном наблюдаются линии СТС с двумя величинами a_{Sn} неодинаковой интенсивности. Можно предположить, что одно из расщеплений появляется от взаимодействия электронной плотности с магнитными моментами ядер $^{117,119}\text{Sn}^{2+}$, а другое — с ядрами $^{117,119}\text{Sn}^{4+}$.

Появление большего количества линий СТС и с большей величиной a_{Sn} происходит в условиях термообработки, способствующих увеличению концентрации кислородных вакансий. На это указывает повышение интенсивности сигнала ЭПР. При этом следует ожидать изменений в координационном окружении центра, что влияет на характер делокализации в нем электронной плотности. Наблюдаемое изменение спектра ЭПР после термовакуумирования SnO_2 можно объяснить тем, что наряду с повышением концентрации центров происходит рост протяженности уже существовавших центров, что приводит к увеличению содержания 3-координированных $^{117,119}\text{Sn}^{2+}$ в окружении центра. Термообработка в вакууме и в присутствии палладия может вызвать и нарушение координационного окружения ионов $^{117,119}\text{Sn}^{2+}$ и $^{117,119}\text{Sn}^{4+}$ в комплексе кислородных вакансий. Изменением протяженности комплекса можно объяснить обратимость спектра ЭПР при окислительно-восстановительных термообработках. Уширение сигналов и плохое разрешение СТС может быть вызвано тем, что одновременно в образце присутствуют центры разной протяженности и с разным количеством электронов. Так, широкая линия сигнала при высокой концентрации центров может быть обусловлена коллективным поведением электронов с большим количеством спинов подобно парамагнетизму Паули.

Нельзя исключить и другие причины появления сигнала ЭПР ($g \ll g_e$) в SnO_2 с наблюдаемыми параметрами и свойствами. В [70] высказывается пред-

положение, что в условиях высокой температуры в приповерхностном слое SnO₂ образуются вакансии олова V_{Sn}'' . На основании электрофизических измерений в [71] сделано заключение, что при высокой температуре (900–1100 °C) происходит образование дефектов по механизму Шоттки: $Sn_{Sn} + 2O_o \rightarrow SnO + 1/2O_2 + 2V_o^{\cdot\cdot} + V_{Sn}''''$. Однако нет данных о том, насколько стабильны такие дефекты при обычной температуре, как они могут повлиять на парамагнетизм диоксида олова и как объяснить в таком случае появление сигнала ЭПР при значительно более низкой температуре.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты эксперимента и литературные данные по изучению природы парамагнетизма в SnO₂ позволяют заключить, что появление и стабилизация ПЦ с $g \ll g_e$ происходит в условиях, когда образуется нестехиометрический SnO_{2-x} ($x < 2$) и возможно появление Sn^{2+} . При совместном присутствии SnO и SnO₂, как следует из литературы, формируется слоистая структура SnO/SnO₂ с упорядоченными кислородными вакансиями в плоскости (101) кристаллической решетки рутила, на базе которой возможно формирование триклинной суперрешетки Sn₃O₄. Кислородные вакансии на границе SnO/SnO₂ могут быть ловушками электронов в нестехиометрическом SnO_{2-x}. Имеющиеся экспериментальные данные согласуются с отнесением сигнала ЭПР с $g \ll g_e$ к спиновому резонансу электронов, захваченных в комплексе (или кластере) кислородных вакансий. Такая модель ПЦ объясняет многие отмеченные выше свойства центра и его сигнала ЭПР. В случае оксидов с высокой электропроводностью и быстрым обменом электронами возникают сложности при установлении характера распределения электронной плотности в комплексном дефекте структуры между окружающими атомами. Полученные результаты показывают, что при делокализации электронов в комплексных центрах, возникающих в нестехиометрическом диоксиде олова, простые соотношения между параметрами спектра ЭПР и электронной структурой центра не соблюдаются. Требуется проведение специальных расчетов для того, чтобы установить характер локализации электронной плотности на атомах олова в предполагаемой структуре кислородных вакансий.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЕ ССЫЛКИ

1. *Batzill M., Diebold U.* // Prog. Surf. Sci. 2005. Vol. 79. P. 45–154.
2. *Kanamori M., Suzuki K., Ohya Y., Takahashi Y.* // Jpn. J. Appl. Phys. 1994. Vol. 33. P. 6680–6683.
3. *Hajimoto Y., Yamaka E., Nagasawa M., Shionoya S.* // Phys. Lett. 1966. Vol. 23, № 1. P. 50–51.
4. *Mizokawa Y., Nakamura S.* // Jpn. J. Appl. Phys. 1975. Vol. 14, № 6. P. 779–788.
5. *Itoh M., Hattori H., Tanabe K.* // J. Catal. 1976. Vol. 43, № 1–3. P. 192–199.
6. *Canevali C., Chiodini N., Nola P. D.* [et al.] // J. Mater. Chem. 1997. Vol. 7. P. 997–1002.
7. *Canevali C., Chiodini N., Nola P. D.* [et al.] // Conf. Proceed. «SAA '96». Italy. Vol. 54. 1997.

8. *Tongzheng J., Dazhi W., Shiyang H.* [et al.] // *Chin. Phys. Lett.* 1992. Vol. 9, № 10. P. 549–551.
9. *Li Q., Yuan X., Zeng G., Xi S.* // *Mater. Chem. Phys.* 1997. Vol. 47. P. 239–245.
10. *Berry F. J., Mcateer J. C.* // *Inorg. Chim. Acta.* 1981. Vol. 50. P. 85–87.
11. *Дышель Д. Е.* // Неорган. материалы. 1996. Т. 32, № 1. С. 59–62.
12. *Greco N., Constantinescu S. Gr., Ghica D.* [et al.] // *Hyperfine Interact.* 2012. Vol. 205. P. 111–115.
13. *Armelaio L., Barreca D., Bontempi E.* [et al.] // *Appl. Magn. Reson.* 2002. Vol. 22. P. 89–100.
14. *Chiodini N., Canevali C., Morazzoni F.* [et al.] // *Int. J. Inorg. Mater.* 2000. Vol. 2. P. 355–363.
15. *Canevali C., Mari C. M., Mattoni M.* [et al.] // *Mater. Res. Soc. Symp. Proc.* 2005. Vol. 828. P. A4.7.1–4.7.6.
16. *Ивановская М. И., Браницкий Г. А., Орлик Д. Р.* [и др.] // *Журн. неорг. химии.* 1992. Т. 37, № 5. С. 1147–1152.
17. *Исмаилов Э. Г., Ануфриенко В. Ф., Максимов Н. Г.* [и др.] // *Докл. АН СССР.* 1974. Т. 216, № 4. С. 847–850.
18. *Volodin A. M., Zakharenko V. S., Cherkashin A. E.* // *React. Kinet. Catal. Lett.* 1981. Vol. 18, № 3–4. P. 321–324.
19. *Popescu D. A., Herrmann J., Ensuque A., Bozon-Verduraz F.* // *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2001. Vol. 3. P. 2522–2530.
20. *Hausmann A., Schreiber P.* // *Z. Physik.* 1971. Vol. 245. P. 184–190.
21. *Nistor S. V., Schoemaker D., Ursu I.* // *Phys. status solidi B.* 1994. Vol. 185, № 9. P. 9–75.
22. *Nistor S. V., Schoemaker D., Ursu I.* // *Bull. Magn. Reson.* 1994. Vol. 16, № ¾. P. 193–223.
23. *Храмцов В. А., Ветров В. А., Баранов П. Г.* // *Физика тв. тела.* 1980. Т. 22, № 3. С. 896–899.
24. *Delbecq C. J., Hartford R., Schoemaker D., Yuster P. H.* // *Phys. Rev. B.* 1976. Vol. 13. P. 3631–3644.
25. *Frey W., Seidel H.* // *Phys. status solidi B.* 1974. Vol. 66, № 2. P. K39–K41.
26. *Александров А. И., Прокофьев А. И., Бубнов Н. Н.* // *Успехи химии.* 1996. Т. 65, № 6. С. 519–537.
27. *Golovanov V., Ozcan N., Viitala M.* [et al.] // *Nanodevices and Nanomaterials for Ecological Security, NATO Science Peace S. B.* 2012. P. 315–323.
28. *Özcan N., Kortelainen T., Golovanov V.* [et al.] // *Phys. Rev. B.* 2010. Vol. 81. 235202 (10 P.).
29. *Ivanovskaya M.* // *Electron Technol.* 2000. Vol. 33. P. 108–112.
30. *Orlik D. R., Ivanovskaya M. I., Gurlo A. C.* // *J. Anal. Chem.* 1997. Vol. 52, № 1. P. 59–62.
31. *Berger F., Beche E., Berjoan R., Klein D., Chambaudet A.* // *Appl. Surf. Sci.* 1996. Vol. 93, № 1. P. 9–16.
32. *Frolova E. V., Ivanovskaya M. I.* // *Defect Diffus. Forum Retrospective VII. Switzerland.* 2005. Vol. 242–244. P. 143–158.
33. *Frolova E. V., Ivanovskaya M. I.* // *Mater. Sci. Eng. C.* 2006. Vol. 26. P. 1106–1110.
34. *Ivanovskaya M., Bogdanov P., Orlik D., Gurlo A.* // *Proceed. of VIth NEXUSPAN Workshop: Microsystems Technol. Activities in Baltic Region. Lithuania.* 1999. P. 69–72.
35. *Luxmann L., Dobner R.* // *Metall. Berlin.* 1980. Vol. 34. P. 821.
36. *Kuty T. R. N., Avudaitai M.* // *Chem. Phys. Lett.* 1989. Vol. 163, № 1. P. 93–97.
37. *Zina M., Olivier D., Ghorbel A.* // *Rev. Chim. Miner.* 1985. Vol. 22, № 3. P. 321–330.
38. *Ivanovskaya M. I., Bogdanov P. A., Orlik D. R.* [et al.] // *Thin Solid Films.* 1997. Vol. 296. P. 41–43.

39. *Gurlo A., Ivanovskaya M., Pfau A.* [et al.] // *Thin Solid Films*. 1997. Vol. 307. P. 288–293.
40. *Stoneham A. M., Tasker P. W.* // *MRS Proceed.* 1984. Vol. 40. P. 291–301.
41. *Thornton E. W., Harrison P. G.* // *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 1*. 1975. Vol. 71. P. 461–472.
42. *Мельников Н. И., Житников Р. А., Храмов В. А.* // *Физика тв. тела*. 1975. Т. 17, № 11. С. 3234–3237.
43. *Ануфриенко В. Ф., Максимов Н. Г., Счастнев П. В.* [и др.] // *Докл. АН СССР*. 1973. Т. 209, № 2. С. 372–375.
44. *From W. H., Dorain P. B., Kikuchi C.* // *Phys. Rev.* 1964. Vol. 135, № 3A. P. A710–A714.
45. *Власова М. В., Каказей Н. Г., Калиниченко А. М., Литовченко А. С.* Радиоспектроскопические свойства неорганических материалов. Київ : Наукова думка, 1987.
46. *From W. H.* // *Phys. Rev.* 1963. Vol. 131, № 3. P. 961–963.
47. *Бобышев А. А., Радицг В. А.* // *Хим. физика*. 1984. Т. 3, № 11. С. 1525–1531.
48. *Blanchin M. G., Bursill L. A., Smith D. J.* // *Proc. Roy. Soc. London, Ser. A*. 1984. Vol. 391, № 1801. P. 351–372.
49. *Meriaudeau P., Naccache C., Tench A.* // *J. Catal.* 1971. Vol. 21, № 2. P. 208–211.
50. *Che M., Tench A.* // *Adv. catal.* 1983. Vol. 31. P. 77–133.
51. *Gauzzi F., Verdini B., Maddalena A., Principi G.* // *Inorg. Chim. Acta*. 1985. Vol. 104, № 1. P. 1–7.
52. *Kohl C.-D.* // *Sens. Actuators, B*. 1989. Vol. 18. P. 71–113.
53. *Mimila-Arroyo J., Reynoso J. A., Saucedo E., Bourgoin J. C.* // *J. Cryst. Growth*. 1984. Vol. 68, № 3. P. 671–676.
54. *Stedile F. C., De Barros Jr. B. A. S., Barros Leite C. V.* [et al.] // *Thin Solid Films*. 1989. Vol. 170, № 2. P. 285–291.
55. *Croitoru N., Seidman A., Yassin K.* // *Thin Solid Films*. 1985. Vol. 125, № 1–2. P. 113–117.
56. *Murty N. S., Jawalekar S. R.* // *Thin Solid Films*. 1983. Vol. 100, № 3. P. 219–225.
57. *Cox P. A., Egdell R. G., Harding C.* [et al.] // *Surf. Sci.* 1982. Vol. 123, № 2–3. P. 179–203.
58. *Frank G., Köstlin H.* // *Appl. Phys. A*. 1982. Vol. 27. P. 197–206.
59. *Elfallal I., Pilkington R. D., Hill A. E.* // *Thin solid Films*. 1993. Vol. 223. P. 303–310.
60. *Berengue O. M., Simon R. A., Chiquito A. J.* [et al.] // *J. Appl. Phys.* 2010. Vol. 107. 033717 (4 P.).
61. *Lawson F.* // *Nature*. 1967. Vol. 215. P. 955–956.
62. *Seko A., Togo A., Oba F., Tanaka I.* // *Phys. Rev. Lett.* 2008. Vol. 100. 04572 (4 P.).
63. *White T. A., Moreno M. S., Midgley P. A.* // *Z. Kristallogr.* 2010. Vol. 225. P. 56–66.
64. *Mäki-Jaskari I. M. A., Rantala T. T.* // *Modelling Simul. Mater. Sci. Eng.* 2004. Vol. 12. P. 33–41.
65. *Hoflund G. B.* // *Chem. Mater.* 1994. Vol. 6, № 4. P. 562–568.
66. *Dai Z. D., Pan Z. W., Wang Z. L.* // *J. Am. Chem. Soc.* 2002. Vol. 124, № 29. P. 8673–8680.
67. *Hasselbach K., Murken G., Trömel M.* // *Z. Anorg. Allg. Chem.* 1973. Vol. 397, № 2. P. 127–130.
68. *Bolzan A. A., Fong C., Kennedy B. J., Howard C. J.* // *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.* 1997. V. 53, № 3. P. 373–380.
69. *Reddy M. H. M., Jawalekar S. R., Chandorkar A. N.* // *Thin Solid Films*. 1989. Vol. 169, № 1. P. 117–126.
70. *Гутман Э. Е., Чибирова Ф. Х.* // *Журн. физ. химии*. 2000. Т. 74, № 9. С. 1555–1561.
71. *Maier J., Gopel W.* // *J. Solid State Chem.* 1988. Vol. 72. P. 293–302.

УДК 546.736

Л. С. ИВАШКЕВИЧ,
А. С. ЛЯХОВ**РЕНТГЕНОСТРУКТУРНОЕ
ИССЛЕДОВАНИЕ ДЕФЕКТНЫХ
И МОДУЛИРОВАННЫХ КРИСТАЛЛОВ
НА ПОЛИКРИСТАЛЛИЧЕСКИХ ОБЪЕКТАХ***НИИ физико-химических проблем
Белорусского государственного университета, Минск, Беларусь*

Приведены результаты исследований некоторых дефектных и модулированных структур, выполненных с использованием метода порошковой рентгеновской дифрактометрии. Для соединений $\text{MnH}_2\text{P}_3\text{O}_{10} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ и *транс*- $[\text{PdCl}_2\text{L}_2]$ (L – 1,5-диамино-1*H*-тетразол) установлены структурные характеристики и тип дефектов, а также предложены структурные модели для описания дефектов. Показано, что анизотропное уширение рефлексов на рентгенограмме $\text{MnH}_2\text{P}_3\text{O}_{10} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ согласуется с наличием в кристаллической структуре ошибок упаковки (100)[010]/2. Наблюдаемое анизотропное уширение рефлексов комплекса *транс*- $[\text{PdCl}_2\text{L}_2]$ обусловлено анизотропным микронапряжением в кристаллах соединения. Для модулированных структур полифосфатов трехвалентных металлов $\text{M}(\text{PO}_3)_3$ кристаллической модификации *C* показано, что полнопрофильный анализ структур, описываемых в (3+1)-мерном суперпространстве, позволяет получать адекватные структурные данные, несмотря на большое число определяемых параметров. Приведены результаты исследования $\text{M}(\text{PO}_3)_3\text{-C}$ (M = Y, In, Mo).

The results of X-ray powder diffraction investigations of some defect and modulated structures are presented. For the compounds $\text{MnH}_2\text{P}_3\text{O}_{10} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ and *trans*- $[\text{PdCl}_2\text{L}_2]$ (L – 1,5-diamino-1*H*-tetrazole), structural data and defect types are determined as well as structural models for the description of the defects are suggested. Anisotropic peak broadening, observed on X-ray powder diffraction pattern of $\text{MnH}_2\text{P}_3\text{O}_{10} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, was shown to agree with the presence in the crystal structure of stacking faults (100)[010]/2. Anisotropic peak broadening for the complex *trans*- $[\text{PdCl}_2\text{L}_2]$ is due to anisotropic microstrains in crystals of the compound. It was shown for modulated trivalent metal polyphosphates $\text{M}(\text{PO}_3)_3$ of crystal form *C*, that the full-profile analysis of these structures, described in (3+1)-dimensional superspace, allowed to obtain adequate structural data despite a large number of the refined parameters. The results for the compounds $\text{M}(\text{PO}_3)_3\text{-C}$ (M = Y, In, Mo) are presented.

Ключевые слова: кристаллическая структура, рентгеноструктурный анализ, фосфаты, тетразолы.

Keywords: crystal structure, X-ray diffraction analysis, phosphates, tetrazoles.

Когда речь идет о структуре кристаллического вещества, как правило, подразумевается, что она имеет трехмерную трансляционную симметрию. Это означает, что для описания расположения структурных единиц (атомов, молекул, ионов) в кристалле достаточно трех трансляционных векторов, с помощью которых элементарная ячейка размножается на весь объем кристалла. Однако реальные кристаллы могут иметь дефекты, которые нарушают трехмерную упорядоченность. Более того, трехмерная упорядоченность отсутствует в так называемых модулированных структурах. Они не относятся к дефектным, но их периодические свойства описываются не в трехмерном пространстве, а в четырех-, пяти- и даже шестимерном суперпространстве [1–3]. Нарушение трехмерной упорядоченности в случае дефектных кристаллов или ее отсутствие в случае модулированных структур являются осложняющими обстоятельствами при проведении структурных исследований.

Настоящая работа посвящена рентгеноструктурному исследованию дефектных и модулированных кристаллов ряда поликристаллических фосфатов металлов и комплексов переходных металлов с производными тетразола. Авторы ставили перед собой задачу на примере некоторых изученных ими соединений продемонстрировать возможности метода порошковой дифрактометрии при проведении структурного анализа в осложненных условиях — при наличии структурных дефектов и в случае модулированной кристаллической структуры.

ИССЛЕДОВАНИЕ ДЕФЕКТНЫХ КРИСТАЛЛОВ

Задача определения структуры дефектных кристаллов стоит в тех случаях, когда бездефектные кристаллы вырастить не удастся. Эта задача может решаться также тогда, когда дефекты являются желаемыми ввиду того, что они определяют специфические полезные свойства вещества.

Для изучения структуры дефектных кристаллов, как правило, используется метод порошковой дифрактометрии. Это обусловлено тем, что он использует дифракционную картину от огромного числа кристаллов. Метод позволяет установить не только природу дефекта, но и охарактеризовать степень дефектности поликристаллического объекта в целом. Структурный анализ дефектных кристаллов достаточно сложен, так как необходимо решать задачу одновременного определения и структуры вещества, и характеристик дефектов.

Возможность изучения структурных дефектов обусловлена тем, что они влияют на ширину рефлексов на рентгенограмме поликристаллического вещества. В зависимости от характера дефектов уширение рефлексов подчиняется определенным законам, что позволяет устанавливать природу дефектов.

По механизму влияния на уширение рефлексов дефекты можно разделить на две группы: а) размерно-подобные (*size-like*); б) вызывающие микронапряжения (*strain-like*). К первой группе относятся планарные дефекты (ошибки упаковки, антифазные домены), которые нарушают когерентность рассеяния в

результате «разрыва» кристалла по определенной плоскости (т. е. из-за уменьшения размера кристалла, хотя видимой границы его «разрыва» нет). Вторую группу образуют главным образом точечные (вакансии, межузельные атомы, ошибочная ориентация молекул, ионов и т. д.) и линейные дефекты (дислокации), которые вызывают микронапряжения – деформацию кристалла, проявляющуюся в локальном изменении межплоскостных расстояний d_{hkl} .

В настоящей работе приведены результаты рентгеноструктурного анализа соединений, в кристаллах которых присутствуют точечные и планарные дефекты.

Исследование кристаллических структур с планарными дефектами. Продемонстрируем такое исследование на примере дигидрата дигидротрифосфата марганца(III) $\text{MnH}_2\text{P}_3\text{O}_{10} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Его синтез и рентгеноструктурное исследование подробно описаны нами в работе [4].

$\text{MnH}_2\text{P}_3\text{O}_{10} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ кристаллизуется в моноклинной пр. гр. $P2/c$, с параметрами элементарной ячейки $a = 7,8286(2)$, $b = 4,9503(2)$, $c = 12,25415(18)$ Å, $\beta = 95,7922(11)^\circ$, $V = 472,47(2)$ Å³, $Z = 2$. Соединение имеет слоистую структуру, в которой полимерные слои, образованные катионами металла и анионами $\text{H}_2\text{P}_3\text{O}_{10}^{3-}$, параллельны плоскости bc . Молекулы воды, расположенные в межслоевом пространстве, посредством водородных связей соединяют слои в 3D-каркас (рис. 1).

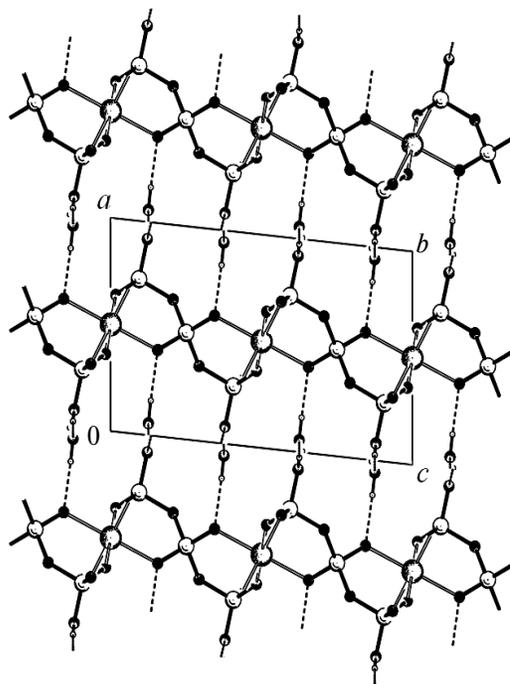


Рис. 1. Проекция кристаллической структуры $\text{MnH}_2\text{P}_3\text{O}_{10} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ вдоль оси b (штриховыми линиями обозначены водородные связи)

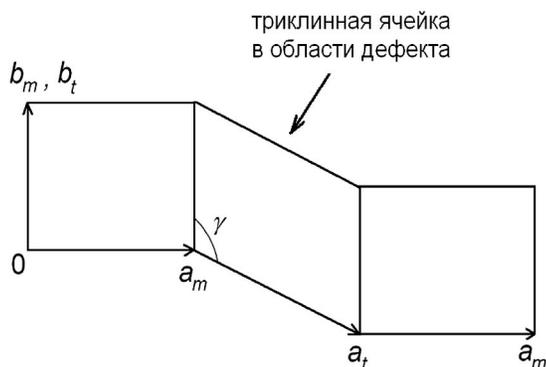


Рис. 2. Проекция вдоль оси c триклинной ячейки (в области структурного дефекта) и моноклинной ячейки $\text{MnH}_2\text{P}_3\text{O}_{10} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Символы « m » и « t » соответствуют моноклинной и триклинной ячейкам соответственно

упаковки $(100)[010]/2$, с плоскостью сдвига bc , направлением сдвига вдоль оси b и величиной сдвига $b/2$. Дефекты такого типа должны приводить к наблюдаемому уширению рефлексов, что следует из рассмотрения изменения структуры в области такого дефекта в прямом и обратном пространстве (рис. 2, 3).

Как видно из рис. 2, в области дефекта возникает триклинная ячейка, расположенная между двумя моноклинными. Вектора триклинной (« t ») и моноклинной (« m ») ячеек связаны соотношениями: $a_t = a_m - \frac{1}{2}b_m$, $b_t = b_m$, $c_t = c_m = c$. Используя их, для обеих ячеек можно сопоставить положение узлов в обратном пространстве (рис. 3). Для четных k узлы моноклинной и триклинной ячеек совпадают, обеспечивая неизменность таких рефлексов. Для нечетных k и $h \neq 0$ узлы моноклинной ячейки расположены между узлами триклинной, приводя к уширению рефлексов (так как существуют более короткие и более длинные вектора триклинной ячейки по обеим сторонам вектора моноклинной ячейки). Для нечетных k и $h = 0$ узлы моноклинной сетки также рас-

В результате проведенного исследования получены надежные структурные данные $\text{MnH}_2\text{P}_3\text{O}_{10} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Однако его успех был бы невозможен без адекватного учета анизотропного уширения рефлексов. Обнаружено, что рефлексы с $k = 2n$ остаются узкими, а рефлексы с $k = 2n + 1$, $h \neq 0$ существенно уширены, что не может быть объяснено морфологией кристаллов. Следовательно, причина явления — наличие дефектов структуры.

Учитывая слоистую структуру $\text{MnH}_2\text{P}_3\text{O}_{10} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, а также наблюдаемое уширение рефлексов с $k = 2n + 1$, $h \neq 0$, была предложена модель дефекта в виде ошибок

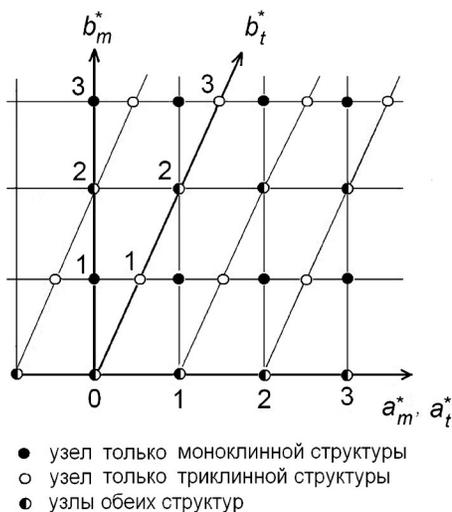


Рис. 3. Узлы обратного пространства триклинной (в области дефекта) и моноклинной структур $\text{MnH}_2\text{P}_3\text{O}_{10} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (проекция вдоль оси $c^* = c_m^* = c_t^*$)

положены между узлами триклинной, но в этом случае вектора триклинной сетки длиннее векторов моноклинной сетки. Это вызывает асимметрию рефлексов со стороны больших 2θ . Все эти особенности проявляются на экспериментальной дифрактограмме $\text{MnH}_2\text{P}_3\text{O}_{10} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Таким образом, модель структурного дефекта качественно соответствует экспериментальным данным.

Количественно модель подтверждена расчетом дифракционной картины дефектных кристаллов $\text{MnH}_2\text{P}_3\text{O}_{10} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ рекурсионным методом [5, 6], результаты которого представлены на рис. 4. Как видно, значения вероятности ошибок упаковки $\alpha = 0,10-0,15$ обеспечивают наилучшее согласование расчета с экспериментом. Некоторое рассогласование обусловлено преимущественной ориентацией [010] иглоподобных кристаллов образца, в результате чего рефлекс 010 практически не наблюдается на экспериментальной кривой.

Таким образом, расчет подтвердил, что в кристаллах $\text{MnH}_2\text{P}_3\text{O}_{10} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ присутствуют структурные дефекты, возникающие из-за смещения соседних слоев вдоль оси b на половину этой трансляции. Окончательные структурные данные $\text{MnH}_2\text{P}_3\text{O}_{10} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ получены методом Ритвельда с использованием феноменологического подхода для учета уширения рефлексов.

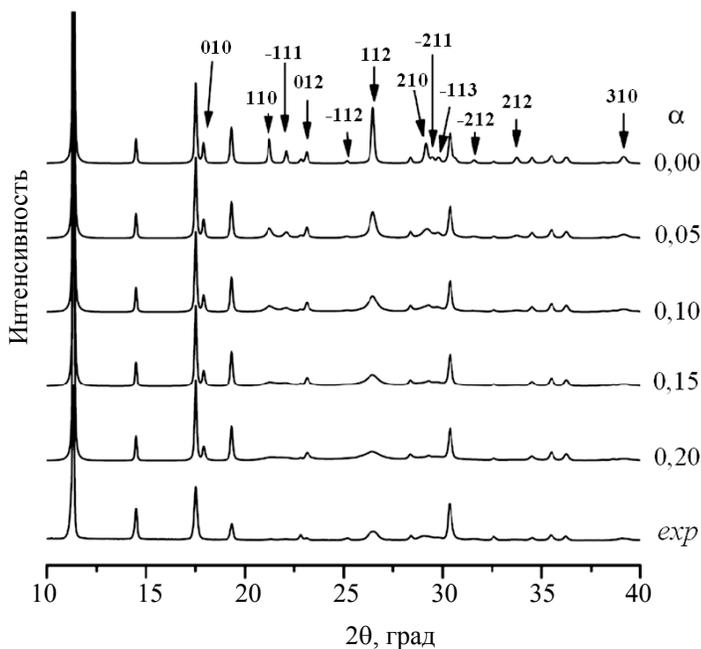


Рис. 4. Дифракционные кривые $\text{MnH}_2\text{P}_3\text{O}_{10} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в области $2\theta = 10-40^\circ$, рассчитанные для разных значений вероятности (α) появления ошибок упаковки, в сопоставлении с экспериментальной кривой «exp»

Проведенное исследование поставило ряд вопросов: почему среди изотипных соединений $M^{III}H_2P_3O_{10} \cdot 2H_2O$ ($M^{III} = Al$ [7], Cr [8], Ga [8], Mn [4]) только в кристаллах соли марганца обнаружены дефекты упаковки; каково влияние дефектов упаковки в кристаллах $MnH_2P_3O_{10} \cdot 2H_2O$ на физико-химические свойства соединения; можно ли регулировать степень дефектности кристаллов $MnH_2P_3O_{10} \cdot 2H_2O$ и др.

Исследование кристаллических структур с точечными дефектами. Такие дефекты обнаружены нами в комплексном соединении *транс*-[PdCl₂(DAT)₂] (где DAT – 1,5-диамино-1*H*-тетразол) [9]. Этот комплекс кристаллизуется в моноклинной пр. гр. $P2_1/c$, с параметрами ячейки $a = 5,73491(4)$, $b = 11,94450(4)$, $c = 8,61685(4)$ Å, $\beta = 99,6367(6)^\circ$, $V = 581,930(5)$ Å³, $Z = 2$. Он является центросимметричным молекулярным комплексом, в котором координационный узел имеет слегка искаженную квадратную геометрию (рис. 5). Тетразольные циклы лигандов наклонены на $53,7(3)^\circ$ по отношению к координационной плоскости и на угол $\approx 15^\circ$ по отношению друг к другу. Межмолекулярные водородные связи аминогрупп $N-H \cdots Cl$ и $N-H \cdots N_{ring}$ формируют 3*D*-структуру.

Для *транс*-[PdCl₂(DAT)₂] было обнаружено, что рефлексы, имеющие отрицательные значения h , существенно уширены (рис. 6).

Анализ дифрактограммы показал, что уширение рефлексов обусловлено микронапряжениями в кристаллах. Для численного описания микронапряжений был использован феноменологический подход, учитывающий угловую зависимость компонентов полуширины рефлексов в виде:

$$H_G^2 = [U_{ins} + (1 - \xi)^2 D_{st}^2(\alpha_{st})] \operatorname{tg}^2 \theta + V_{ins} \operatorname{tg} \theta + W_{ins}, \quad (1)$$

$$H_L = [X_{ins} + \xi^2 D_{st}(\alpha_{st})] \operatorname{tg} \theta + Y_{ins} / \cos \theta, \quad (2)$$

где H_G и H_L – соответственно гауссиан- и лоренциан-компоненты полуширины рефлекса; U_{ins} , V_{ins} , W_{ins} , X_{ins} and Y_{ins} – параметры функции инструментального уширения; $D_{st}(\alpha_{st})$ и ξ описывают эффект анизотропного микронапряжения.

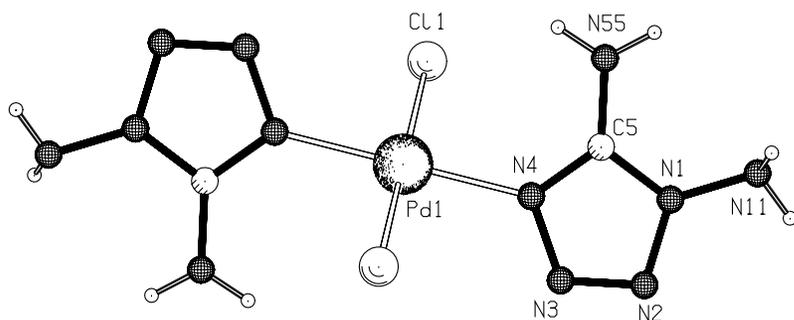


Рис. 5. Молекула комплекса *транс*-[PdCl₂(DAT)₂] с обозначением атомов асимметрической ячейки

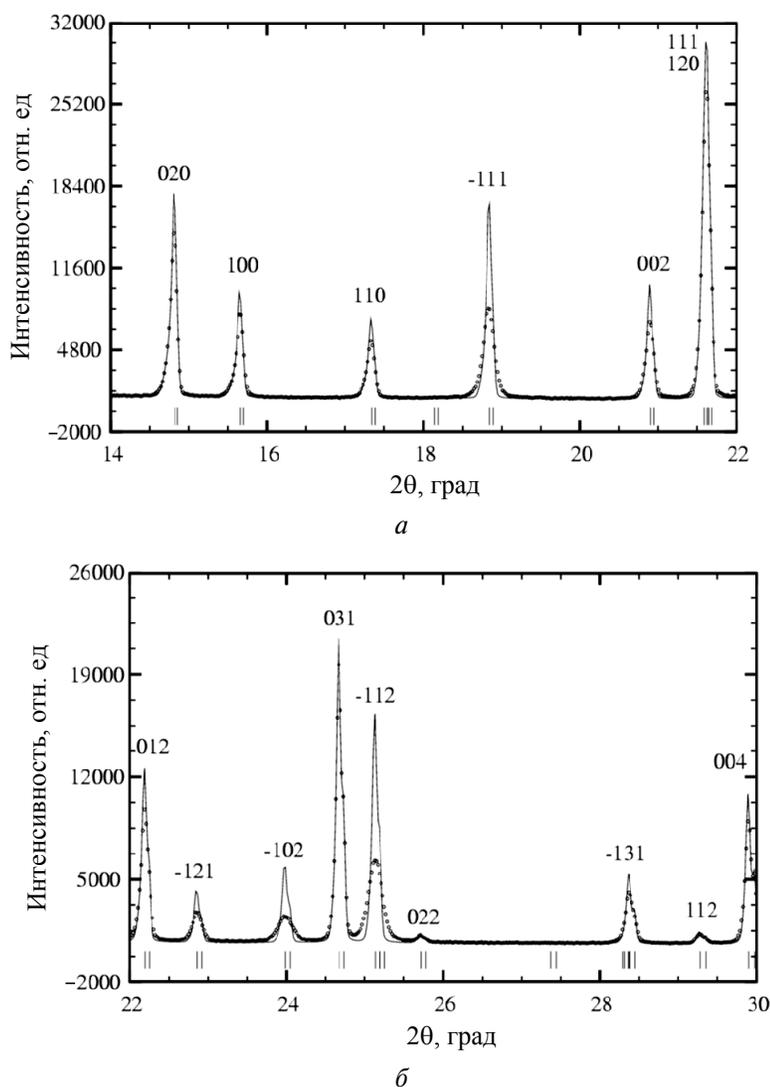


Рис. 6. Экспериментальная рентгенограмма *транс*-[PdCl₂(DAT)₂] (точки) и рассчитанная с использованием функции инструментального уширения (линия) для областей $2\theta = 14\text{--}22^\circ$ (а) и $2\theta = 22\text{--}30^\circ$ (б)

Для определения величин $D_{st}(\alpha_{st})$ использовался формализм, предложенный в работе [10]. Окончательное полнопрофильное уточнение выполнено для 50 параметров, включая структурные. На рис. 7 показана полученная зависимость величины микронапряжения от кристаллографического направления. Максимальное значение $50,2(9) \cdot 10^{-4}$ соответствует направлению $00'$, лежащему в моноклинной плоскости и близкому к узловому ряду $[-203]$; минимальные значения $(8\text{--}10) \cdot 10^{-4}$ присущи направлениям, близким к нормали к $00'$.

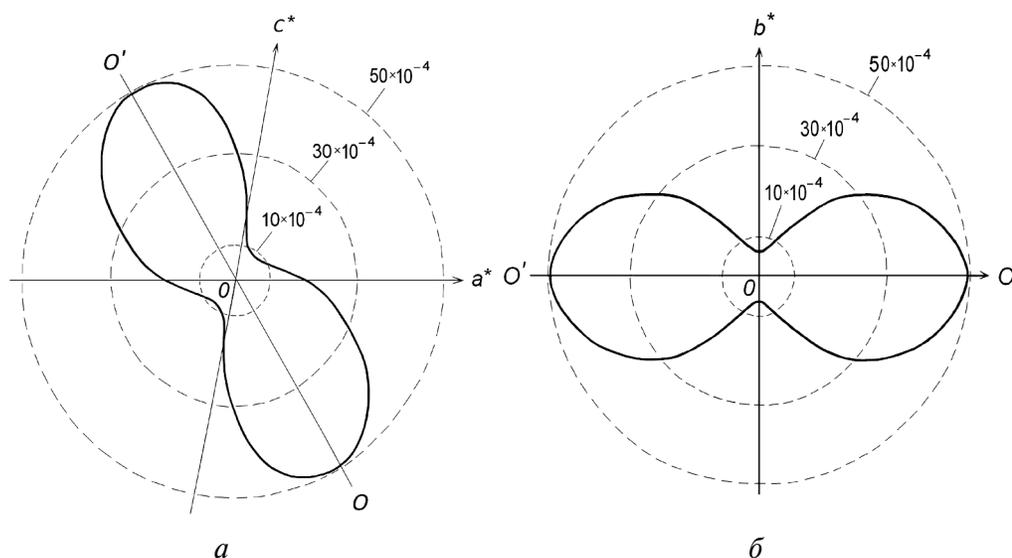


Рис. 7. Зависимость микронапряжений в *транс*-[PdCl₂(DAT)₂] от кристаллографического направления в обратном пространстве: (а) в моноклинной плоскости; (б) в плоскости b^*OO' (штриховые линии определяют уровни микронапряжений)

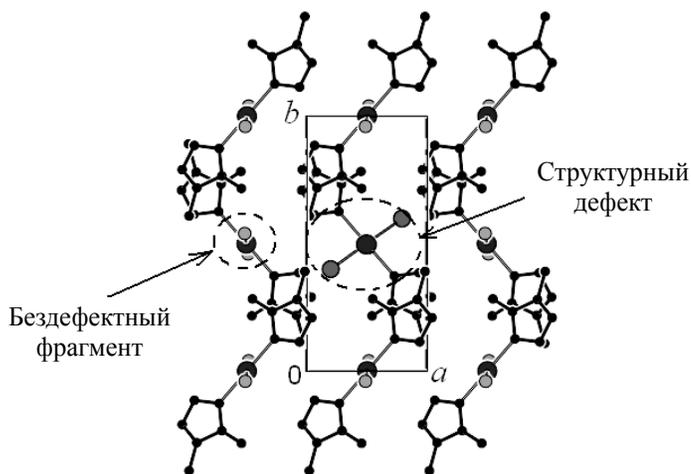


Рис. 8. Проекция структуры *транс*-[PdCl₂(DAT)₂] вдоль оси c (атомы водорода не показаны) с обозначением области дефекта и аналогичной бездефектной области

Используя структурные данные *транс*-[PdCl₂(DAT)₂], предложена модель структурного дефекта, согласующаяся с распределением микронапряжений в пространстве кристалла. Ввиду того, что плоскости тетразольных циклов

близки к плоскости (-203) , а нормаль к этой плоскости есть направление максимального значения микронапряжения, было предположено, что микронапряжения возникают из-за ошибочной ориентации некоторых молекул комплекса. На рис. 8 показан такой точечный дефект: два атома хлора, связанные с одним атомом палладия, занимают ошибочную позицию (она установлена из геометрических соображений).

Как следует из анализа стерических факторов в области дефекта, его наличие должно наибольшим образом сказываться в кристаллографическом направлении, близком к $[203]$, что и наблюдается экспериментально как максимальное микронапряжение в этом направлении.

Таким образом, корректный учет анизотропного уширения рефлексов позволил получить адекватные структурные параметры комплекса *транс*- $[\text{PdCl}_2(\text{DAT})_2]$ и выявить характер структурного дефекта.

Следует отметить, что литературные данные по изучению дефектных структур фосфатов металлов и комплексов переходных металлов с производными тетразола весьма немногочисленны. Главным образом это связано с тем, что основная часть структурных исследований выполнена на монокристаллах.

ИССЛЕДОВАНИЕ МОДУЛИРОВАННЫХ СТРУКТУР

Структура модулированных кристаллов описывается с помощью аппарата многомерной кристаллографии в $(3+d)$ -мерном суперпространстве ($d=1-3$). Это сложная, но достаточно бурно развивающаяся область структурных исследований.

Для модулированной структуры существует некоторая усредненная (базовая) кристаллическая структура, которая не соответствует реальной, но может быть использована для описания реальной структуры: правильные положения атомов определяются путем сдвига из позиций базовой структуры. Однако эти сдвиги не являются произвольными — они подчиняются определенным правилам, диктуемым так называемыми модуляционными функциями, что приводит к структуре с совершенным дальним порядком, но без $3D$ -трансляционной симметрии [1–3, 11].

По сравнению с усредненной кристаллической структурой реальная структура модулированных кристаллов описывается большим числом структурных параметров. Это связано с тем, что модуляционные функции представляются в виде рядов Фурье, в которых коэффициенты Фурье являются определяемыми параметрами. Большое число параметров во многом обусловило тот факт, что модулированные структуры большей частью изучаются на монокристаллах.

Однако порошковая дифрактометрия также позволяет получать надежные структурные данные. В настоящей работе это показано на примере модулированных полифосфатов металлов.

Модулированные структуры полифосфатов трехвалентных металлов $\text{M}(\text{PO}_3)_3$ кристаллической модификации С. Структуры трех представителей этого семейства ($\text{M} = \text{In}, \text{Y}, \text{Mo}$) изучены нами на поликристаллических объектах [12, 13].

Так как они описываются большим числом параметров (более 140), необходимо было изучить возможность получения адекватной структурной информации при использовании порошковых данных. Для этой цели были исследованы $\text{In}(\text{PO}_3)_3$ и $\text{Y}(\text{PO}_3)_3$ – модельные объекты, для которых структурные данные получены на монокристаллах в работах [14] и [15] соответственно.

Структура соединений семейства $\text{M}(\text{PO}_3)_3\text{—C}$ может быть описана в моноклинной пр. гр. Cc с утроенной осью b – т. е. в виде сверхструктуры с утроенной элементарной ячейкой. Однако для некоторых представителей семейства описание в виде сверхструктуры невозможно.

Использование аппарата многомерной кристаллографии позволяет использовать единый подход для всех представителей ряда $\text{M}(\text{PO}_3)_3\text{—C}$. В его рамках дифракционная картина соединений может быть проиндицирована четырьмя целыми числами h, k, l, m :

$$H = ha^* + kb^* + lc^* + mq, \quad (3)$$

где a^*, b^*, c^* – векторы обратной решетки базовой структуры, $q = \beta b^*$ есть волновой вектор вдоль оси b^* . Если β – рациональное число, то структура модулирована соразмерно и может быть адекватно представлена в виде сверхструктуры. Так, значение $\beta = 1/3$ соответствует утроенной сверхструктуре (случай $\text{In}(\text{PO}_3)_3$). Если β – иррационально, структура модулирована несоразмерно и не может быть представлена никакой сверхструктурой (случай $\text{Y}(\text{PO}_3)_3$). Сверхструктуры – частный случай модулированных структур с соразмерной модуляцией. Данный подход использован нами при исследовании соединений $\text{M}(\text{PO}_3)_3\text{—C}$.

Соразмерно модулированная структура $\text{In}(\text{PO}_3)_3$ описана нами в суперпространственной группе $Xc(0\beta 0)0$, $\beta = 1/3$ (параметры базовой ячейки $a = 13,55263(7)$, $b = 6,53995(3)$, $c = 9,66724(5)$ Å, $\beta = 127,1969(3)^\circ$, $Z = 4$). Так как структура $\text{In}(\text{PO}_3)_3$ соразмерно модулирована, она была представлена в виде сверхструктуры и сопоставлена с литературными данными [14] (рис. 9). Как видно, данные обоих методов хорошо согласуются.

Несоразмерно модулированная структура $\text{Y}(\text{PO}_3)_3$ описана в суперпространственной группе $Cc(0\beta 0)0$, $\beta = 0,36564(7)$ (параметры базовой ячейки $a = 14,16372(10)$, $b = 6,70271(5)$, $c = 10,07585(8)$ Å, $\beta = 127,5888(3)^\circ$, $Z = 4$). На рис. 10 сопоставлены модуляционные функции атомов, полученные из порошковых [12] и монокристалльных [15] данных. Как видно, в обоих случаях они достаточно близки по амплитуде и положению максимумов.

Таким образом, на тестовых соединениях $\text{In}(\text{PO}_3)_3$ и $\text{Y}(\text{PO}_3)_3$ было показано, что метод порошковой дифрактометрии позволяет получать адекватные структурные параметры модулированных полифосфатов $\text{M}(\text{PO}_3)_3\text{—C}$. Отметим, однако, что обязательным условием получения надежных данных является введение в полнопрофильный анализ «мягких ограничений» на длины связей и валентные углы в тетраэдре PO_4 , а также на углы в координационном октаэдре MO_6 . Для этой цели можно использовать результаты анализа структурных данных конденсированных фосфатов [16]. Следует отметить, что точность определения параметра β в порошковом методе выше, чем в монокристалльном.

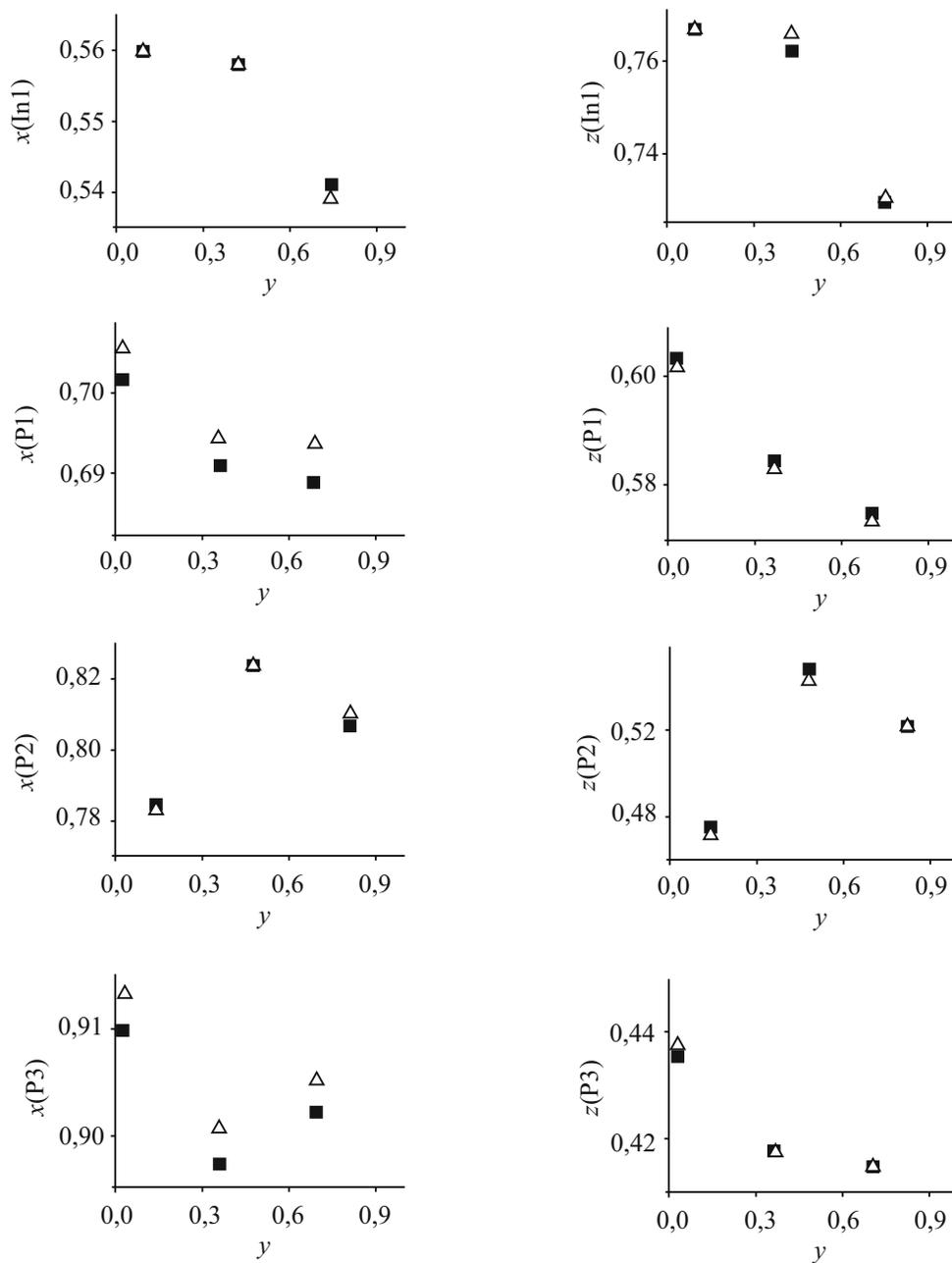


Рис. 9. Координаты x и z атомов In и P в сверхструктуре $\text{In}(\text{PO}_3)_3$, установленные из порошковых (■) [12] и монокристалльных (△) [14] данных. Три положения атома, показанные на каждом рисунке, связаны модуляцией вдоль y

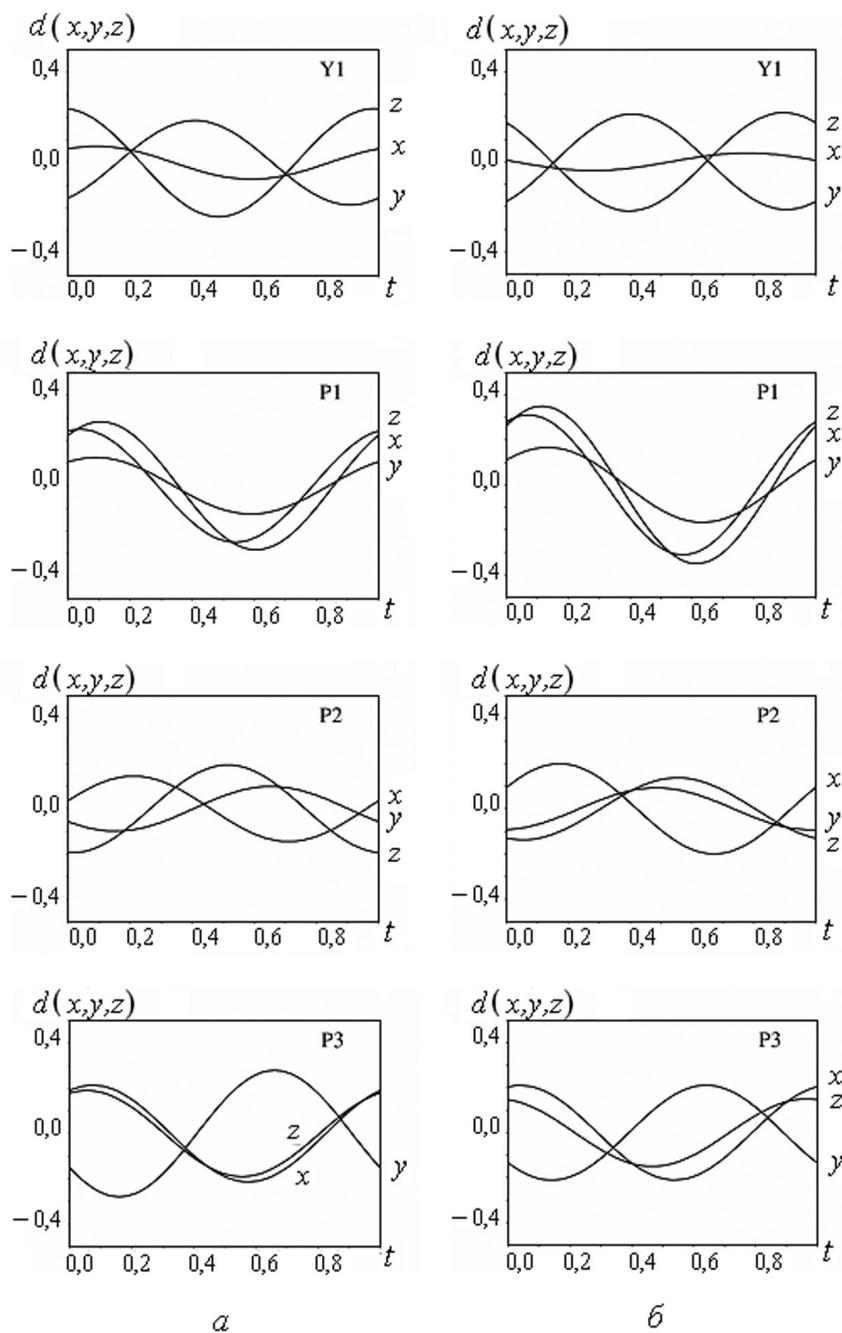


Рис. 10. Смещения (d , Å) атомов иттрия и фосфора вдоль x , y и z как функция модуляционного параметра t в структуре $Y(PO_3)_3$, установленные порошковым (а) и монокристалльным (б) методами

С использованием описания структуры в $(3+1)$ -мерном суперпространстве нами изучен полифосфат молибдена $\text{Mo}(\text{PO}_3)_3$, структура которого приведена в работе [17] в виде утроенной сверхструктуры. В результате проведенного нами исследования [13] было показано, что структура соединения является несоразмерно модулированной, хотя установленный параметр модуляции $\beta = 0,34742(15)$ близок к $\beta = 1/3$ для соразмерно модулированной структуры (утроенной сверхструктуры). На рис. 11 для двух областей 2θ приведены экспериментальная кривая интенсивности рассеяния $\text{Mo}(\text{PO}_3)_3$ и кривые, рассчитанные для соразмерно ($\beta = 1/3$) и несоразмерно ($\beta = 0,34742$) модулированных структур. Как видно, модель соразмерно модулированной структуры не позволяет достичь удовлетворительного согласования расчета и эксперимента. Различие в значениях β для обеих моделей составляет $\approx 94\sigma$ (σ – стандартное отклонение в рамках МНК), что позволяет сделать вывод, что структура $\text{Mo}(\text{PO}_3)_3$ является несоразмерно модулированной. Утроенная сверхструктура, несмотря на близость к несоразмерно модулированной, является приближением.

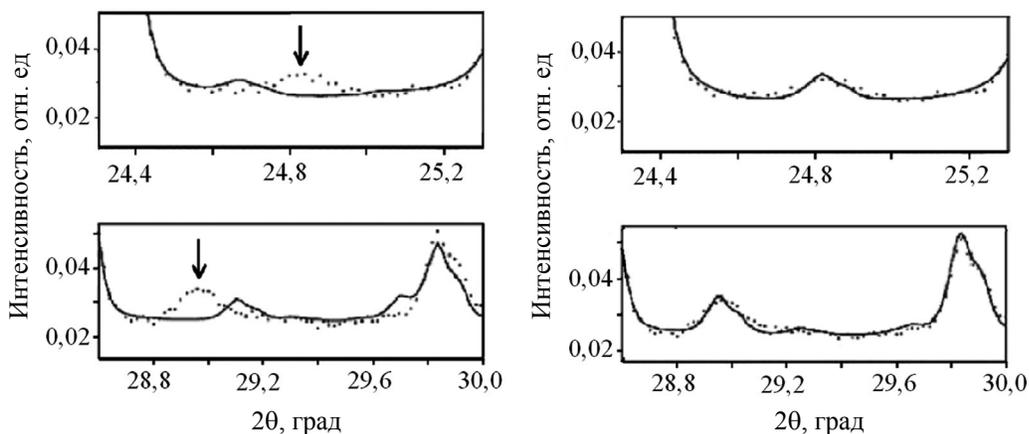


Рис. 11. Экспериментальная дифракционная кривая $\text{Mo}(\text{PO}_3)_3$ (точки) и кривые, рассчитанные для модуляционных векторов с $\beta = 1/3$ (а) и $\beta = 0,34742$ (б) (линии) для областей $2\theta = 24,3\text{--}25,3^\circ$ и $2\theta = 28,6\text{--}30,0^\circ$

Так как позиционная модуляция – общее свойство структуры полифосфатов $\text{M}(\text{PO}_3)_3\text{--C}$, представляется целесообразным проведение структурных исследований в $(3+1)$ -мерном суперпространстве и для других представителей ряда. Детальное изучение характера модуляции необходимо для установления природы и закономерностей явления для данного семейства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большинство исследований кристаллической структуры веществ осуществляются на монокристаллах, так как монокристалльный метод является мощным инструментом, обеспечивающим высокую точность и надежность получаемой информации. Структурные исследования на поликристаллических объектах проводятся лишь при отсутствии подходящих монокристаллов. Однако для изучения дефектных кристаллов, как правило, используется метод порошковой дифрактометрии. Ввиду немногочисленности структурных исследований на поликристаллах исследования дефектных кристаллов также достаточно редки.

В настоящей работе представлены результаты исследования кристаллической структуры дефектных кристаллов соединений $\text{MnH}_2\text{P}_3\text{O}_{10} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ и *транс*- $[\text{PdCl}_2(\text{DAT})_2]$ (DAT – 1,5-диамино-1*H*-тетразол). Наряду со структурными параметрами установлен характер дефектов в этих соединениях. Показано, что в слоистой структуре $\text{MnH}_2\text{P}_3\text{O}_{10} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ дефект является планарным – он возникает из-за смещения соседних слоев вдоль оси *b* на половину этой трансляции (ошибки упаковки). В комплексе *транс*- $[\text{PdCl}_2(\text{DAT})_2]$ структурный дефект – точечный, возникающий в результате ошибочной ориентации молекул комплекса. Адекватный учет анизотропного уширения рефлексов, вызванного наличием дефектов, позволил получить надежные структурные параметры соединений.

Исследованы возможности порошкового структурного анализа для изучения модулированных структур полифосфатов трехвалентных металлов $\text{M}(\text{PO}_3)_3$ кристаллической модификации *C*. С использованием описания структуры в четырехмерном суперпространстве на тестовых соединениях соразмерно и несоразмерно модулированных $\text{In}(\text{PO}_3)_3$ и $\text{Y}(\text{PO}_3)_3$ показано, что, несмотря на большое число уточняемых параметров (более 140), метод позволяет получать адекватные структурные параметры соединений этого семейства. Установлены условия получения надежных структурных данных. Исследование полифосфата молибдена $\text{Mo}(\text{PO}_3)_3$ показало, что его структура является несоразмерно модулированной, что уточнило имеющиеся в литературе структурные данные соединения.

Полученные результаты продемонстрировали большие возможности метода порошковой дифрактометрии при проведении структурного анализа дефектных кристаллов и модулированных структур. Хотя наличие дефектов и модуляций структуры является осложняющим обстоятельством в структурном анализе, результаты подобных исследований особенно важны. В частности, они представляют интерес для целенаправленного синтеза соединений с заданными свойствами, так как дефектность структуры, а также характер модуляции в модулированных кристаллах оказывают влияние на физико-химические свойства веществ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЕ ССЫЛКИ

1. *De Wolf P. M.* // Acta Crystallogr. 1981. Vol. A37. P. 625–636.
2. *Van Smaalen S.* Incommensurate crystallography // IUCr Monographs on Crystallography. Vol. 21. New York: Oxford University Press Inc. 2007.
3. *Janssen T.* Aperiodic Crystals: from modulated phases to quasicrystals // IUCr Monographs on Crystallography. Vol. 20. Oxford: IUCr/Oxford University Press. 2007.
4. *Ivashkevich L. S., Lyakhov A. S., Selevich A. F.* // Z. Kristallogr. 2012. Vol. 227. P. 334–341.
5. *Treacy M. M., Deem M. W., Newsam J. M.* // Diffax. V1.76. 1990.
6. *Treacy M. M. J., Newsam J. M., Deem M. W.* // Proc. R. Soc. London. 1991. Vol. A433. P. 499–520.
7. *Rishi S., Kariuki B. M., Checker N. J.* [et al.] // Chem. Commun. 2006. P. 747–749.
8. *Ivashkevich L. S., Selevich A. F., Lyakhov A. S.* // Phosphorus Res. Bull. 2010. Vol. 24. P. 6–11.
9. *Ivashkevich L. S., Lyakhov A. S., Serebryanskaya T. V.* [et al.] // Z. Kristallogr. 2012. Vol. 227. P. 702–709.
10. *Stephens P. W.* // J. Appl. Crystallogr. 1999. Vol. 32. P. 281–289.
11. *Janssen T.* Incommensurate and commensurate modulated structures // International Tables for Crystallography. Vol. C. / Ed. A. J. C. Wilson. – Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1992. P. 797–835.
12. *Ivashkevich L. S., Lyakhov A. S., Selevich A. F.* // Z. Kristallogr. 2010. Vol. 225. P. 302–308.
13. *Ивашкевич Л. С., Ляхов А. С., Селевич А. Ф.* // Свиридовские чтения : сб. ст. Вып. 6. Минск, 2010. С. 91–97.
14. *Kan Z. G., Cheng W. D., Wu D. S.* [et al.] // Chin. J. Struct. Chem. 2005. Vol. 24. P. 1468–1475.
15. *Höppe H. A.* // J. Solid State Chem. 2009. Vol. 182. P. 1786–1791.
16. *Durif A.* Crystal Chemistry of Condensed Phosphates. New York and London : Plenum Press. 1995.
17. *Watson I. M., Borel M. M., Chardon J., Leclaire A.* // J. Solid State Chem. 1994. Vol. 111. P. 253–256.

Поступила в редакцию 12.11.2013.

УДК 544.77:535.37

А. В. ПРУДНИКОВ¹, А. А. ФЕДОСЮК¹,
А. В. АНТАНОВИЧ¹, В. С. ГУРИН¹,
Г. Е. РАЧКОВСКАЯ², Г. Б. ЗАХАРЕВИЧ²,
К. В. ЮМАШЕВ², М. В. АРТЕМЬЕВ¹

ПОЛУЧЕНИЕ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НАНОРАЗМЕРНЫХ ПОЛУПРОВОДНИКОВЫХ НАНОЧАСТИЦ ДЛЯ ОПТИКИ И БИМЕДИЦИНСКИХ ПРИЛОЖЕНИЙ

¹НИИ физико-химических проблем

Белорусского государственного университета, Минск, Беларусь

²Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь

В обзоре рассматриваются последние достижения в области синтеза квантово-размерных полупроводниковых нанокристаллов, включая новый тип квантовых нанопластин CdSe с 1D-размерным квантованием, наногетерогенных CdSe–CdS нанопластин с эффектом переноса энергии/заряда от CdS крыльев к CdSe ядру. Обнаружен эффект существенного увеличения электрооптического отклика от CdSe нанопластин, что делает их перспективным материалом для электрооптических структур. Рассмотрены пути формирования универсальной технологической платформы для получения водорастворимых стабильных коллоидных нанокристаллов различной природы, конъюгатов нанокристаллов с функциональными молекулами. Исследован эффект резонансного переноса энергии в конъюгатах люминесцентных нанокристаллов CdSe/ZnS и красителя хлорин е6, способного к фотогенерации синглетного кислорода, что имеет важное практическое значение в рамках создания новых терапевтических материалов. Разработаны методы получения и исследованы структурные и фундаментальные оптические свойства силикатных стекол, допированных наночастицами PbS, для использования в качестве оптических затворов в лазерной технике и оптоэлектронике.

In this review we discuss most recent achievements in the synthesis of quantum-confined semiconductor nanocrystals, including CdSe nanoplatelets with 1D quantum confinement, nanoheterogeneous CdSe–CdS nanoplatelets having efficient energy/charge transfer from CdS wings to CdSe core. For the first time we observed strong electro-optical response from CdSe nanoplatelets which makes them perspective material for novel electro-optical devices. The novel approaches have been presented to multi-purpose technological platform for preparation of water-soluble colloidal nanocrystals of different materials, including conjugates of semiconductor nanocrystals and organic molecules. We studied the effect of Förster resonance energy transfer in conjugates of CdSe/ZnS colloidal quantum dots and Chlorin e6 molecules, a well known photogenerator of singlet oxygen. We developed and studied the structural and optical properties of silicate glasses doped with PbS nanocrystals as a perspective material for ultrafast optical modulators.

Ключевые слова: полупроводниковые наночастицы, электропоглощение, инкапсуляция, конъюгаты.

Keywords: semiconductor nanoparticles, electroabsorption, encapsulation, conjugates.

Функциональные материалы на основе микро- и наногетерогенных структур, получаемых методами коллоидной химии и нанохимии, находят в настоящее время широкое применение в различных областях. Коллоидные наночастицы благородных металлов, магнитных оксидов, люминесцентных полупроводниковых материалов используются в биомедицине для биодетекции, точечной доставки лекарств, разделения и экстракции биологических молекул, терапии онкозаболеваний. Получение указанных материалов и структур методами коллоидной химии является высокотехнологичным и базируется на глубоких знаниях фундаментальных свойств наноматериалов. Принципиальная зависимость физико-химических свойств оксидных, полупроводниковых, металлических структур от их размера, структуры и химической модификации поверхности требует интенсивных исследований этих взаимосвязей с целью получения материалов с заданными свойствами.

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ ОПТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ДВУМЕРНЫХ КВАНТОВО-РАЗМЕРНЫХ НАНОКРИСТАЛЛОВ СЕЛЕНИДА КАДМИЯ (КВАНТОВЫХ НАНОПЛАСТИН) И НАНОГЕТЕРОСТРУКТУР НА ИХ ОСНОВЕ

Двумерные квантово-размерные нанокристаллы CdSe (квантовые нанопластины, НПЛ) являются новым уникальным объектом исследования фундаментальных физических и химических свойств наноразмерных систем. Они представляют собой двумерные структуры с одномерным размерным квантованием и по своим электронным свойствам являются аналогами квантовых ям, полученных методом молекулярно-лучевой эпитаксии (МЛЭ), нашедшими широкое практическое применение в оптоэлектронике. Однако НПЛ, получаемые методами коллоидной химии, являются более дешевыми и удобными для исследования, чем эпитаксиальные квантовые ямы [1–3, 7].

В лаборатории нанохимии НИИ ФХП БГУ в последние несколько лет были разработаны методики синтеза атомарно плоских нанокристаллов CdSe, а также полупроводниковых гетероструктур на их основе и ведется активное изучение их свойств. Базовый метод синтеза НПЛ CdSe является двухстадийным и основан на подходе, опубликованном в работе [1]. На первой стадии формируются малоатомные зародыши CdSe, которые в дальнейшем являются центрами двумерного роста плоских нанокристаллов в присутствии ацетата металла (кадмий, цинк). Роль ацетата металла в формировании двумерных нанокристаллов является определяющей, но в настоящее время до конца еще не ясна. С помощью разработанных методик были синтезированы НПЛ CdSe с интенсивной люминесценцией при длинах волн 463, 513 и 555 нм в зависимости от их толщины.

На рис. 1, *a*, *б* представлены спектры поглощения и спектры люминесценции НПЛ CdSe. Так как изучаемые НПЛ находятся в состоянии одномерного (поперечного) размерного квантования и обладают атомарно-гладкой поверхностью с толщиной, кратной целому числу CdSe слоев, они характеризуются очень узкими и хорошо выраженными экситонными полосами поглощения (см. рис. 1, *a*). Изменение латерального размера НПЛ практически не оказывает влияния на положение максимумов экситонных полос поглощения и люминесценции. Спектральная ширина полос люминесценции НПЛ CdSe на рис. 1, *б* не превышает 10 нм, что вкуче с малой величиной стоковского сдвига порядка 2–3 нм (10–20 нм для квантовых точек CdSe) говорит о гораздо более слабом экситон-фононном взаимодействии в НПЛ CdSe, в отличие от квантовых точек и наностержней CdSe.

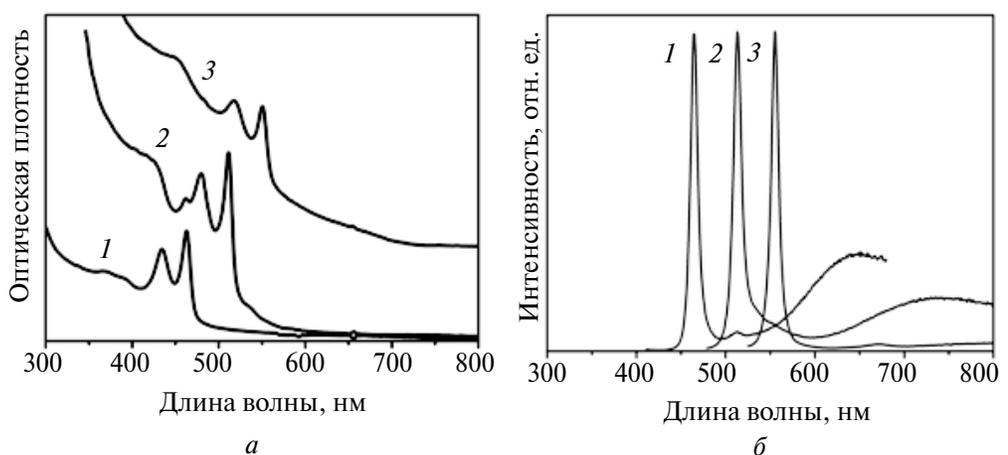


Рис. 1. Спектры поглощения (*a*) и люминесценции (*б*) НПЛ CdSe толщиной 4 (1), 5 (2) и 6 (3) монослоев Cd–Se

На рис. 2, *a–в* представлены снимки просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ) образцов НПЛ CdSe с максимумом люминесценции при 463 (*a*), 513 (*б*) и 555 нм (*в*). Из-за малой толщины нанопластин (4, 5, 6 монослоев Cd–Se) они практически прозрачны для электронного пучка и на ПЭМ-снимках видны преимущественно с торца. Все три типа НПЛ CdSe имеют кубическую кристаллическую структуру типа цинковой обманки, что следует из данных рентгенофазового анализа (рис. 2, *г*).

Совместно с группой проф. С. Гапоненко из Института физики им. Б. И. Степанова НАН Беларуси был исследован электрооптический отклик в спектрах поглощения квантовых НПЛ селенида кадмия и оценена его величина по сравнению с электрооптическим откликом квантовых точек и наностержней CdSe, имеющих близкие по энергии фундаментальные оптические переходы [3]. Методами коллоидной химии были синтезированы НПЛ CdSe (4, 5, 6 мо-

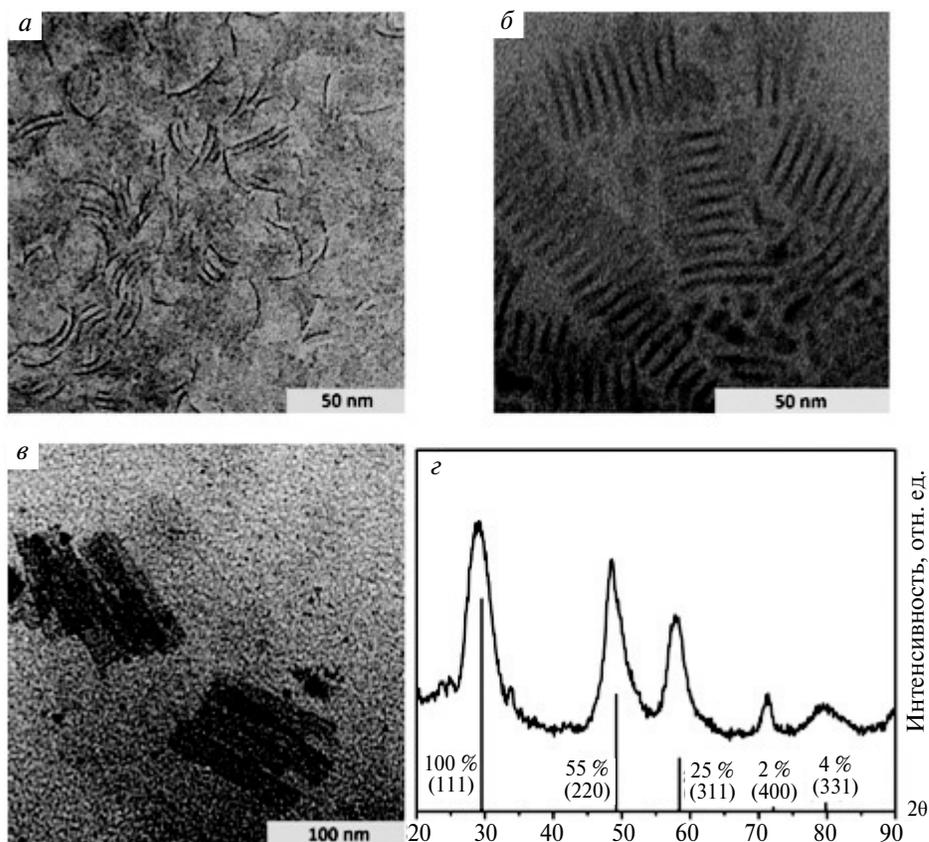


Рис. 2. ПЭМ-снимки НПЛ CdSe толщиной 4 (а), 5 (б) и 6 (в) монослоев Cd–Se; рентгенограмма НПЛ CdSe толщиной 5 монослоев (г)

нослоев Cd–Se), квантовые точки CdSe диаметром 2, 2,5 и 3 нм и наностержни CdSe с размерами 2,6 : 6 и 3,5 : 10 нм (диаметр : длина). Полученные наночастицы внедрялись в тонкую (30–40 мкм) полимерную пленку, зажатую между двумя прозрачными электродами из оксида индия–олова на поверхности стекла. В зависимости от потенциала, приложенного к электродам, на спектрах поглощения всех образцов наблюдается уширение и подавление экситонных полос поглощения (рис. 3). Изменение спектров поглощения под действием приложенного электрического поля, известное как квантово-размерный эффект Штарка, и раньше наблюдалось для квантовых точек и наностержней селенида кадмия [4].

Установлено, что штарковский эффект в НПЛ CdSe при аналогичных условиях оказался на порядок больше, чем в квантовых точках и наностержнях с соответствующими энергиями оптических переходов. Это может быть следствием неэквивалентности пространственного ограничения носителей заряда для квантовых нанопластин, что может приводить к ослаблению кулонов-

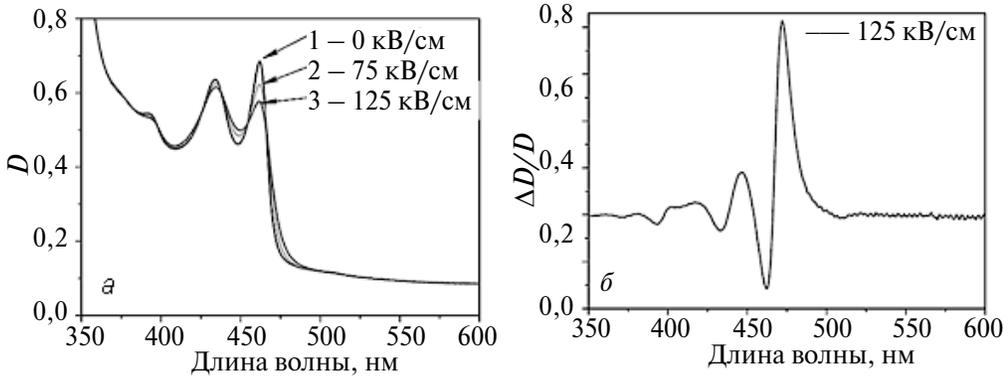


Рис. 3. Спектры поглощения (а) и нормированный дифференциальный спектр поглощения (б) НПЛ CdSe толщиной 4 монослоя Cd–Se при наложении внешнего электрического поля заданной напряженности

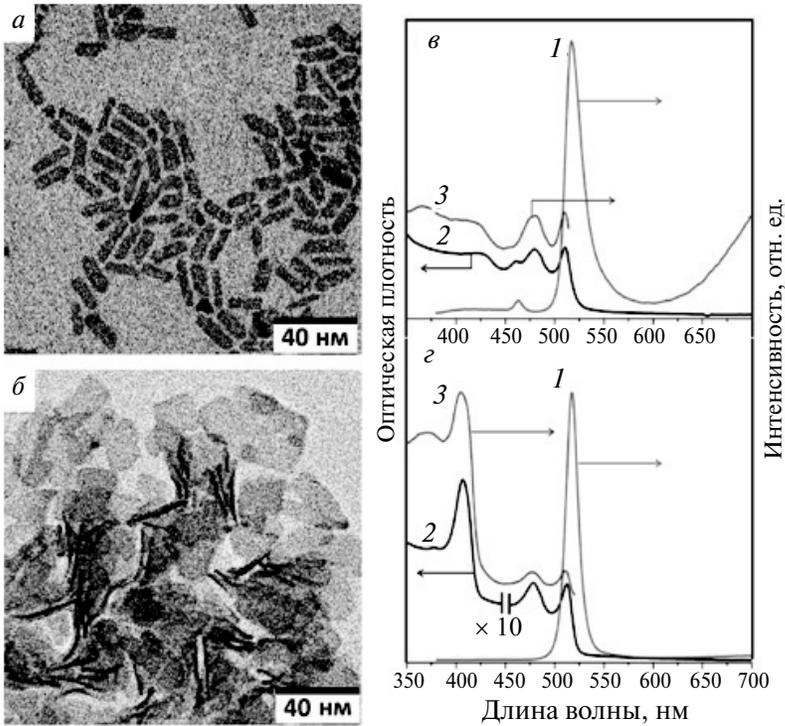


Рис. 4. ПЭМ-снимки НПЛ CdSe с максимумом люминесценции при 513 нм до (а) и после (б) наращивания «крыльев» CdS. Спектры люминесценции $\lambda_{ex} = 360$ нм (1), поглощения (2) и возбуждения люминесценции $\lambda_{em} = 525$ нм (3) НПЛ CdSe с максимумом люминесценции при 513 нм до (в) и после (з) наращивания «крыльев» CdS

ского взаимодействия в латеральном направлении и увеличению вероятности полевой диссоциации экситона.

Для практического использования коллоидных полупроводниковых квантовых точек и наностержней CdSe их покрывают оболочкой из более широкозонного полупроводника, например CdS, ZnS [5]. При этом происходит значительное увеличение квантового выхода люминесценции полученных полупроводниковых гетероструктур за счет пассивации дефектов на поверхности нанокристаллов. В литературе имеется описание метода формирования нанопластин CdSe/CdS типа «ядро–оболочка» [6]. При исследовании процессов формирования эпитаксиальной оболочки на поверхности НПЛ CdSe нами обнаружена возможность формирования нового типа оптически активных атомарно плоских полупроводниковых наногетероструктур, представляющих собой НПЛ CdSe с аксиально наращенными «крыльями» из более широкозонного материала CdS, выполняющими роль оптических антенн (см. рис. 4, *а, б*) [7]. При этом число монослоев Cd–S в наращенных «крыльях» соответствует числу монослоев Cd–Se, а латеральный размер частиц увеличивается в 2–3 раза. На спектрах поглощения таких наногетероструктур в коротковолновой области появляется экситонная полоса, характерная для плоских нанокристаллов CdS (см. рис. 4, *з*) [8]. Наличие процесса эффективного переноса энергии или заряда подтверждается спектрами возбуждения люминесценции CdSe–CdS наногетеропластин (см. рис. 4, *з, в*).

РАЗРАБОТКА УНИВЕРСАЛЬНОЙ ТЕХНОЛОГИЧЕСКОЙ ПЛАТФОРМЫ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ВОДОРАСТВОРИМЫХ КОЛЛОИДНЫХ НАНОЧАСТИЦ РАЗЛИЧНОЙ ПРИРОДЫ С ЗАДАННЫМИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ СВОЙСТВАМИ

Метод получения наночастиц (НЧ) высокотемпературным синтезом в органической среде обладает рядом достоинств: получаемые НЧ имеют малый разброс по размерам, высокий квантовый выход люминесценции [9–11]. Однако гидрофобность поверхности НЧ, получаемых в результате высокотемпературного органического синтеза, ограничивает их дальнейшее применение в биологических системах, где используются водные растворы. Задача конверсии гидрофобных НЧ в водорастворимое состояние без ухудшения их характеристик имеет большое практическое значение.

Одним из способов солюбилизации НК является метод инкапсуляции полимером. В этом способе используются амфифильные полимеры, имеющие гидрофобную и гидрофильную группы. Для изучения процессов инкапсуляции полимером были синтезированы квантовые точки (КТ) типа ядро–оболочка CdSe/ZnS с полосой люминесценции при 588 и 610 нм. В качестве амфифильного полимера был использован поли(малеиновый ангидрид-тетрадецен) (ПМАТ). Для модификации последнего использован монометилловый эфир полиэтиленгликоля (МПЭГ) и катализатор О-ацилирования 4-(диметилами-

но)пиридин. Полученные КТ инкапсулировали ПМАТ и его модифицированной формой ПМАТ/МПЭГ согласно опубликованным методикам [12] в процессе солюбилизации в воде.

Для получения конъюгатов молекул красителя и НЧ необходима функционализация поверхности нанокристаллов путем введения дополнительных аминогрупп [13]. Проведена функционализация ПМАТ/МПЭГ с помощью 4,7,10-триоксо-1,13-тридекандиамина в присутствии сшивателя *EDC*, что позволило получить нанокристаллы, содержащие на поверхности свободные аминогруппы. Для оценки эффективности модифицирования полимера и инкапсулированной им поверхности НК был сделан гель-электрофорез полученных образцов (рис. 5).



Рис. 5. Результаты гель-электрофореза.

Сверху вниз: CdSe/ZnS + ПМАТ;

CdSe/ZnS + ПМАТ/МПЭГ;

CdSe/ZnS + ПМАТ/МПЭГ + 4,7,10-триоксо-1,13-тридекандиамин.

Условия электрофореза: напряжение 50 В, сила тока 2 мА, время 40 мин

Катодная подвижность квантовых точек, которые покрыты ПМАТ/МПЭГ и модифицированы диамином, свидетельствует о компенсации отрицательных зарядов остаточных карбоксильных групп на поверхности наночастиц введенными аминогруппами.

Успешное химическое модифицирование поверхности КТ CdSe/ZnS диамином позволило в дальнейшем получить конъюгаты КТ и органических красителей. Красители порфиринового ряда являются перспективными фотосенсибилизаторами, которые характеризуются фотодинамической активностью благодаря возможности фотогенерации синглетного кислорода при облучении светом с определенной длиной волны [14]. Хлорин е6 имеет ярко выраженные полосы поглощения в районе 400 нм (полоса Core) и 660 нм. Так как эффективность выработки синглетного кислорода хлорином напрямую зависит от эффективности поглощения света, перспективным является поиск способов увеличения эффективности поглощения в области 400–600 нм. Это может быть достигнуто путем ферстеровского резонансного переноса энергии (ФРПЭ) от донора, характеризующегося широкополосным поглощением в видимой области.

Люминесцентные КТ CdSe/ZnS являются идеальными донорами, поскольку обладают оптическим поглощением в широкой спектральной области. Были получены образцы водных коллоидных растворов НК CdSe/ZnS инкапсули-

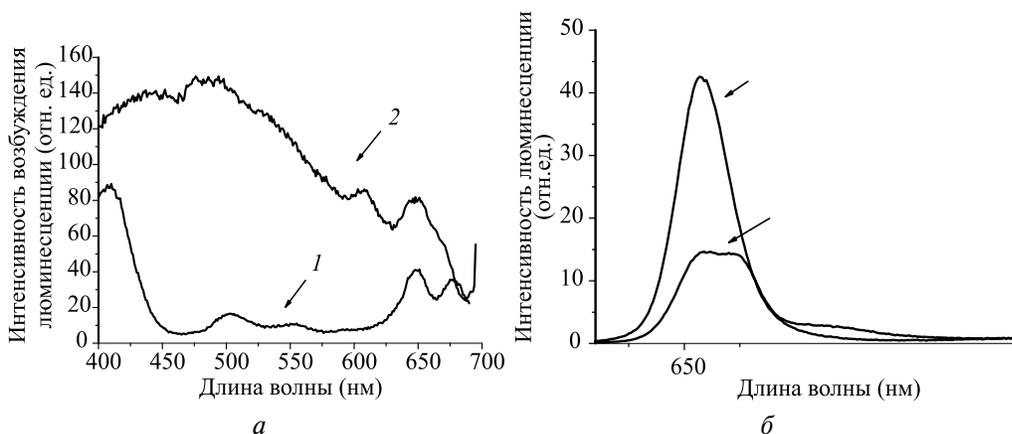


Рис. 6. Спектр люминесценции (а) солюбилизированных НК CdSe/ZnS (660 нм) (1) и конъюгата НК с красителем хлорин еб (2); Спектр возбуждения люминесценции (б) чистого красителя хлорин еб (1) и в присутствии НК CdSe/ZnS (660 нм) (2)

рованных ПМАТ/МПЭГ, модифицированных диамином и конъюгированных с молекулами хлорина еб [15]. Для экспериментов использовался образец КТ CdSe/ZnS с люминесценцией в области 660 нм. КТ были подобраны таким образом, чтобы их полоса люминесценции спектрально перекрывалась с длинноволновой полосой поглощения красителя.

Характерной чертой процесса ФРПЭ является тушение люминесценции донора (в данном случае КТ) и существенное увеличение люминесценции акцептора (хлорина еб). Рисунок 6 демонстрирует падение люминесценции КТ в конъюгате с красителем примерно в 2 раза. Используя классическую теорию Ферстера [16], можно рассчитать эффективность ФРПЭ и соотношение молекул красителя на один нанокристалл. Полученные конъюгаты показали следующие результаты: эффективность ФРПЭ для конъюгата с НК CdSe/ZnS (660 нм) оценивается в 78 % при среднем соотношении 9 молекул красителя на 1 нанокристалл.

На рис. 6 представленный спектр возбуждения люминесценции чистого акцептора (красителя) практически идентичен спектру поглощения хлорина еб. В то же время спектр возбуждения красителя в присутствии донора (НК CdSe/ZnS, 660 нм) не совпадает со спектром поглощения акцептора. Наблюдается существенный вклад донора в люминесценцию акцептора в области поглощения нанокристаллов, что доказывает наличие резонансного переноса энергии от нанокристаллов к молекулам красителя.

СТРУКТУРА И ОПТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СИЛИКАТНЫХ СТЕКОЛ С НАНОЧАСТИЦАМИ ХАЛЬКОГЕНИДОВ СВИНЦА

Стекла с наноразмерными частицами полупроводников и металлов, в частности с наночастицами халькогенидов свинца, представляют научный и практический интерес, являясь перспективными оптическими материалами

[17, 18]. Вследствие размерных эффектов, проявляющихся в различных химических свойствах наночастиц, можно в широких пределах контролировать спектры поглощения и люминесценции таких стекол (от видимого до среднего ИК-диапазона), характеристики их нелинейно-оптического отклика и таким образом настраивать область насыщаемого поглощения этих стекол на длины волн излучения различных лазеров, используемых в медицине, волоконно-оптических системах связи, дальнометрии, телекоммуникации и других областях [19–21]. Стекла, содержащие частицы халькогенидов свинца (PbS, PbSe), были впервые получены сотрудниками фирмы Corning сравнительно недавно [22], хотя подобные материалы с халькогенидами кадмия и цинка в виде наночастиц синтезировали значительно раньше. Особенности соединений свинца, проявляющиеся в процессе образования стекол, обуславливают необходимость более детального исследования и разработку методов контроля состава и свойств формируемых частиц.

Основным методом формирования наночастиц халькогенидов свинца в стеклах является двухстадийный: первичное сплавление смеси стеклообразующих оксидов, халькогенов и других дополнительных компонентов и вторичная термообработка, в результате которой происходит нуклеация и рост наночастиц халькогенидов. В данном исследовании использовали стекла на основе системы $\text{SiO}_2\text{--Al}_2\text{O}_3\text{--ZnO--Na}_2\text{O--K}_2\text{O}$ с добавкой NaF. Для формирования PbS либо PbSe в смесь вводили определенное количество PbO и элементарные S или Se. Синтез выполняли при температуре 1400 ± 50 °C в газовой печи в течение 2 ч. Вторичную термообработку проводили на воздухе при температурах 480–530 °C в течение разного времени (до 150 ч). На рис. 7 представлены ПЭМ-фотографии двух образцов, показывающие, что образующиеся частицы имеют размеры 5–10 нм, частично агрегированы, а вблизи частиц изменяется состояние стеклянной матрицы. При увеличении длительности термообработки наблюдается некоторый рост частиц.

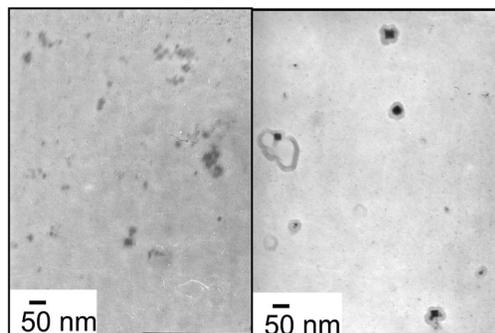


Рис. 7. ПЭМ-фотографии стекол с наночастицами PbS для разных стадий вторичной термообработки при температуре 480 °C: слева – 50 ч; справа – 150 ч

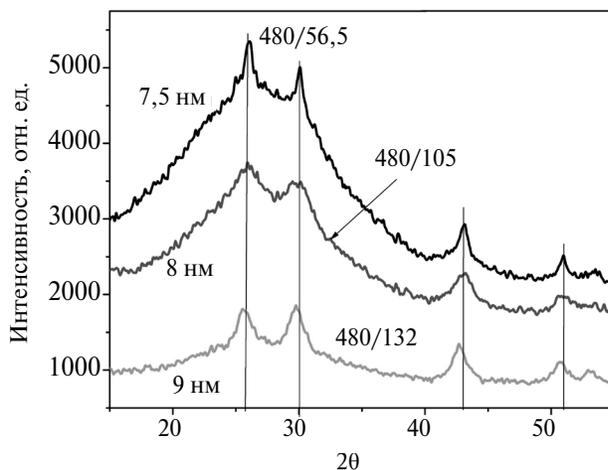


Рис. 8. Дифрактограммы стекол с наночастицами PbS после термообработки при температуре 480 °С в течение 56,5; 105; 132 ч

Стеклообразная матрица в исследуемых стеклах аморфная, однако наночастицы халькогенидов регистрируются рентгенографически, что позволяет определить их состав и размеры. Представленная на рис. 8 серия дифрактограмм стекол, содержащих наночастицы PbS, свидетельствует об образовании нанокристаллов PbS с кубической кристаллической решеткой, а постоянная решетки (a) почти не зависит от размеров полученных частиц. Определенные по величине уширения дифракционных максимумов размеры частиц согласуются с данными ПЭМ.

Результаты расчета постоянной решетки для серии образцов стекол с наночастицами PbS (табл. 1) показывают, что имеет место небольшое (0,06–0,24 %) увеличение a по сравнению со значением для массивного кристалла PbS. Выявленная зависимость значения a от времени термообработки отсутствует. Учитывая, что параметры кристаллической решетки наночастиц зависят от ряда факторов как физической (избыточная поверхностная энергия, структурные дефекты), так и химической природы (особенности химических связей поверхностных атомов, взаимодействие с окружающей матрицей) [23, 24], можно полагать, что наблюдаемая деформация решетки вызвана дефектностью частиц, формирующихся в неравновесных условиях в стеклах. В то же время действие матрицы стекла, которая могла бы, наоборот, сжимать решетку частиц, в данном случае не является значительным, поскольку общая концентрация частиц PbS в стекле низка и деформации системы могут релаксировать.

Оптические характеристики полученных стекол определяются особенностями взаимодействия светового излучения с квантово-размерными частица-

Таблица 1

Постоянная кристаллической решетки и размеры наночастиц PbS по данным рентгенодифракционных измерений стекол с наночастицами

Образец, длительность термообработки при 480 °С, ч	Фазовый состав, номер файла JCPDS	Постоянная решетки наночастиц PbS, a , Å	Постоянная решетки кристаллов PbS, a_{ref} , Å	Относительная разница величин постоянной решетки $(a-a_{ref})/a_{ref}$, %	Средний диаметр частиц, нм
49	PbS 05-0592	5,936	5,9315	+ 0,08	7–10
56		5,943		+ 0,19	
75		~5,95*		+ 0,3	
81		5,943		+ 0,19	
105		5,935		+ 0,06	
132		5,946		+ 0,24	
150		5,935		+ 0,06	

* Рентгенограмма со значительным уширением и искажениями формы пиков.

ми халькогенидов свинца, и собственно матрица стекла прозрачна в видимой и ближней ИК-областях спектра. На рис. 9 представлена серия спектров поглощения стекол с наночастицами PbS, которые были подвергнуты термообработке в течение разного времени с целью мониторинга изменений положения экситонных максимумов поглощения. Все спектры представляют собой ниспадающие от высоких энергий к низким кривые, что обычно для наночастиц полупроводников, с хорошо выраженными максимумами в области 0,9–0,6 эВ и менее выраженными в области 0,9–1,1 эВ и 2,0–2,2 эВ. Первые максимумы соответствуют первому экситонному переходу (1s–1s) и являются главными для анализа квантово-размерных эффектов полупроводниковых наночастиц. Энергии максимумов для этой серии стекол представлены в табл. 2, и по ним произведена оценка размеров наночастиц на основании рассчитанного соотношения по модели J. Kang и F.W. Wise [25], учитывающей особенности зонной структуры PbS.

С увеличением времени термообработки положение первого экситонного пика поглощения закономерно смещается в сторону низких энергий, в то же время величина максимума заметно возрастает. Закономерность смещения экситонного пика хорошо коррелирует с увеличением размера частиц, оцениваемого из теоретических моделей и наблюдаемых для наночастиц PbS, полученных в разных средах. Эта зависимость нелинейна (нижняя вставка на рис. 9), хотя выраженная нелинейность проявляется для более широкого интервала размеров. Из сравнения величины боровского радиуса a_B для PbS, равного 18 нм, с этими значениями размеров частиц можно заключить, что они попадают в область сильного квантования. Это обстоятельство определяет возможность проявления высокого нелинейно-оптического отклика материалов при оптическом возбуждении экситонных переходов.

Таблица 2

**Положение первого экситонного пика поглощения для серии образцов
стекло с наночастицами PbS и оценка их размера из оптических данных**

Длительность термообработки при 480 °С, ч	Энергия первого экситонного пика, эВ	Диаметр наночастиц, нм
50	0,84	5,8
60	0,81	6,0
70	0,77	6,5
75	0,74	6,8
85	0,73	7,1
90	0,71	7,3
100	0,70	7,5

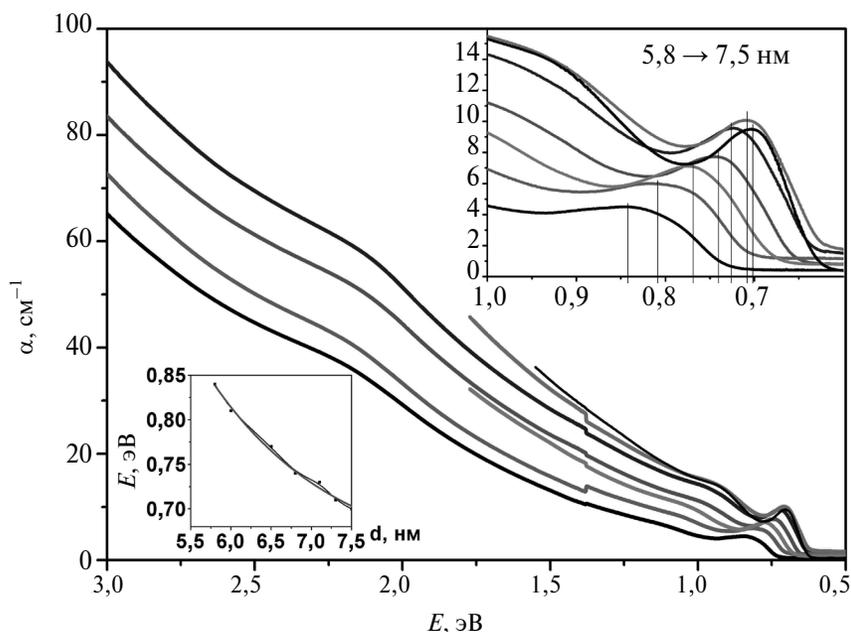


Рис. 9. Серия спектров поглощения стекло с наночастицами PbS, полученных при термообработке (480 °С, 50–100 ч – слева направо соответственно). Вставка сверху – часть спектров с указанием положений первого экситонного максимума. Вставка снизу – зависимость энергии первого экситонного максимума от диаметра частиц

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования показали возможности формирования и контроля оптических свойств квантово-размерных наночастиц халькогенидов металлов в различных средах, включая коллоидные растворы, стеклянные матрицы которых

представляют интерес для разработки новых электрооптических и нелинейно-оптических материалов, просветляющихся фильтров для лазеров в ближней ИК-области [26], люминесцентных маркеров для биомедицинских приложений.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЕ ССЫЛКИ

1. *Ithurria S., Dubertret B.* // J. Am. Chem. Soc. 2008. Vol. 130. P. 16504–16505.
2. *Achtstein A., Schliwab A., Prudnikau A.* [et al.] // Nano Lett. 2012. Vol. 12. P. 3151–3157.
3. *Артемьев М. В., Прудников А. В., Ермоленко М. В.* [и др.] // IV Конгресс физиков Беларуси : сб. науч. тр. Минск : Ковчег, 2013. С. 278–279.
4. *Гуринович Л. И., Лютич А. А., Ступак А. П., Артемьев М. В.* // ФТП. 2009. Т. 43. С. 1045–1053.
5. *Samokhvalov P., Artemyev M., Nabiev I.* // Chemistry - A European Journal. 2013. Vol. 19. P. 1534–1546.
6. *Mahler B., Nadal B., Bouet C.* [et al.] // J. Am. Chem. Soc. 2012. Vol. 134. P. 18591–18598.
7. *Prudnikau A., Chuvilin A., Artemyev M.* // J. Am. Chem. Soc. 2013. Vol. 135. P. 14476–14479.
8. *Zheng L., Haiyan Q., Dorel G.* [et al.] // Nano Res. 2012. Vol. 5. P. 337–351.
9. *Murray C. B., Norris D. J., Bawendi M. G.* // J. Am. Chem. Soc. 1993. V. 115. P. 8706–8715.
10. *Артемьев М. В.* Получение и физико-химические свойства квантово-размерных полупроводниковых нанокристаллов, а также композитных материалов и структур на их основе // Дис. ... д-ра хим. наук. Минск, БГУ. 2009.
11. Nanocrystal quantum dots, 2nd Ed. by V. I. Klimov, CRC Press, Taylor & Francis Group, Boca Raton, London, New York, 2010.
12. *Yu W. W., Chang E., Falkner J. C.* [et al.] // J. Am. Chem. Soc.. 2007. Vol. 129. P. 2871–2879.
13. *Hermanson G. T.* Bioconjugate Techniques. 2008.
14. *Bonnet R.* Photosensitizing Compounds Their Chemistry, Biology and Clinical Use. New York, Wiley, 1989.
15. *Fedosyuk A. A., Artemyev M. V.* // Physics, chemistry and application of nanostructures. Singapore : World Scientific Publishing, 2013. P. 313–315.
16. *Meer B. W., Coker G., Chen S.-Y.* Resonance EnergyTransfer: Theory and Data. New York : Wiley-VCH. 1994.
17. Mesoscopic materials and Clusters / Eds. T. Arai [et al.]. Springer, Berlin, 1999.
18. *Gaponenko S. V.* Optical properties of semiconductor nanocrystals. / Cambridge : Cambridge University Press. 1998.
19. *Malyarevich A. M., Yumashev K. V., Lipovskii A. A.* // J. Appl. Phys. 2008. Vol. 103. P. 081301-1–25.
20. *Onushchenko A. A., Golubkov V. V., Zhilin A. A.* // Adv. Mater. Res. 2008. Vol. 39/40. P. 31–36.
21. *Loiko P. A., Rachkovskaya G. E., Zacharevich G. B.* [et al.] // J. Non-Crystalline Solids. 2012. Vol. 358, № 15. P. 1840–1845.
22. *Borelli N. F., Smith D. W.* // J. Non-Cryst. Solids. 1994. Vol. 180. P. 25–31.
23. *Гусев А. И.* Наноматериалы, наноструктуры, нанотехнологии. Москва : Физматлит, 2007.
24. *Петров Ю. И.* Физика малых частиц. М. : Наука, 1982. Раздел 4.6.
25. *Kang I., Wise F. W.* // J. Opt. Soc. Am. B. 1997. Vol. 14. P. 1632–1646.
26. Патент на изобретение РФ № 2485062 (Заявка №2011142190 от 18.10.2011). Стекло с наночастицами сульфида свинца для просветляющихся фильтров / Г. Е. Рачковская, Г. Б. Захаревич, В. С. Гуринов, К. В. Юмашев, П. А. Лойко.

Поступила в редакцию 31.10.2013.

УДК 546.4+547:66-936.46

Л. И. СТЕПАНОВА,
О. Г. ПУРОВСКАЯ

НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВНЫЕ РАЗРАБОТКИ В ПРОИЗВОДСТВЕ ПЕЧАТНЫХ ПЛАТ

НИИ физико-химических проблем

Белорусского государственного университета, Минск, Беларусь

Исследовано влияние состава серноокисло-пероксидного раствора травления меди и природы веществ, стабилизирующих пероксид водорода и модифицирующих поверхность меди, на скорость травления, стабильность растворов, морфологию поверхности меди. Для стабилизации раствора без снижения скорости травления предложено использовать один из алифатических аминов или производное оксибензола, а для создания более развитой поверхности рекомендовано вводить в состав растворов дополнительно к стабилизирующему веществу одно из аминокпроизводных тетразола. Используя различный набор стабилизирующих и модифицирующих веществ, серноокисло-пероксидный раствор травления можно применять для регулирования уровня шероховатости поверхности меди, что позволяет рекомендовать его для разнообразных практических применений. Экспериментально обоснован состав пассивирующего раствора для формирования защитных органических пленок, обеспечивающих сохранение паяемости во времени медных проводников печатных плат.

The influence of the copper etching solution composition based on sulfuric acid and hydrogen peroxide, of the nature of substances which stabilize hydrogen peroxide and modify copper surface on the etching rate, solutions stability, morphology of copper surface have been investigated. For solutions stabilization without lowering the etching rate it has been offered to use one of the aliphatic amines or oxybenzene derivative. For formation of more developed surface it has been recommended to introduce one of tetrazole amino derivatives into the solution additionally to stabilizing substances. Sulfuric acid – hydrogen peroxide copper etching solution with different set of stabilizing and modifying admixtures can be utilized for regulation of the level copper surface roughness. This fact allows us to recommend sulfuric acid – hydrogen peroxide copper etching solution for different practical applications. The composition of passivating solution has been based experimentally for forming protective organic films able to preserve copper conductors solderability during storage.

Ключевые слова: поверхность меди, печатные платы, растворы травления, защитная органическая пленка.

Keywords: copper surface, printed boards, etching solutions, protective organic film.

Последнее время отечественным производителям печатных плат (ПП) все труднее удовлетворять требованиям конструкторских разработок и технологий. Пытаясь выйти на мировой уровень или приблизиться к нему, производители приобретают новое более точное и современное оборудование, но не всегда достигают желаемого результата, поскольку одним из важных факторов, влияющих на качество и класс точности изготовления ПП, является применение новых прогрессивных технологий и высококачественных специализированных материалов и химикатов, используемых для химических и электрохимических процессов. В течение ряда лет сотрудники лаборатории химии тонких пленок НИИ ФХП БГУ занимаются исследованиями в области усовершенствования некоторых операций в сложной последовательности технологии производства ПП. В данной статье приводятся результаты этих исследований, уже нашедшие практическое применение или находящиеся на стадии промышленной апробации.

Известно, что медная фольга, на которой методами фотолитографии формируется рисунок ПП, например на стеклотекстолите, при хранении на воздухе окисляется, что создает трудности в процессе пайки проводников при производстве устройств электронной техники. Для защиты от окисления и сохранения паяемости медных проводников и площадок ПП используются различные способы [1–3]. Наиболее часто медные поверхности покрывают оловом или сплавом олово – свинец. Способ нанесения и выравнивания поверхности таких покрытий называют *HASL* (от английского *Hot Air Solder Leveling* – выравнивание припоя горячим воздухом). Эти покрытия обеспечивают наилучшую паяемость площадок, однако характеризуются недостаточной планарностью, поэтому на смену им приходят более современные покрытия (золото, серебро, олово, органические защитные покрытия, лаковые флюсы) [1–3]), как правило, соответствующие требованиям международной директивы о запрете присутствия вредных веществ в продукции, в том числе свинца. Пока действие этой директивы не распространяется на территорию нашей страны, однако помнить о ее существовании небесполезно. Отметим, что в настоящее время в Беларуси *HASL* применяется повсеместно.

Анализируя достоинства и недостатки предлагаемых для замены *HASL* финишных покрытий, необходимо отметить следующее: осажденное в результате реакции химического замещения золотое покрытие обеспечивает более ровную поверхность, однако характеризуется несколько пониженной паяемостью. Пайка оплавлением выполняется примерно по той же технологии, что и *HASL*, но ручная пайка требует применения специальных флюсов.

Органические покрытия, или *OSP* (*organic solderability preservatives*), защищают поверхность меди от окисления и обеспечивают одинаково хорошую паяемость как непосредственно после изготовления, так и после хранения. Кроме того, они, как правило, совместимы с припоями и флюсами, применяемыми в промышленности. К достоинствам метода следует отнести

простоту нанесения защитной пленки, невысокую стоимость и превосходную планарность, его недостаток – малый срок сохранения паяемости (до 6 мес.) и ограниченное количество возможных перепаек.

Полученные в процессе химического осаждения покрытия из олова обеспечивают ровную поверхность и хорошую паяемость, хотя тоже имеют ограниченный срок пригодности для пайки. Бессвинцовые припои обладают теми же свойствами, что и свинецсодержащие, но состоят примерно на 99,8 % из олова и 0,2 % добавок.

По данным работы [4] наиболее распространенным после свинецсодержащих финишных покрытий на мировом рынке является Ni/Au (*HASL* – 60 %, Ni/Au – 20 %), а в Японии – *OSP* (*HASL* – 35 %, *OSP* – 41 %). Однако стоимость Ni/Au финишного покрытия в 2 раза выше, а *OSP* – в 3–3,5 раза ниже, чем стоимость *HASL*. Именно поэтому для применения в производстве электронных и радиоэлектронных изделий бытовой техники с точки зрения стоимости, простоты нанесения и экологичности наиболее перспективны *OSP*-покрытия, технология формирования которых продолжает совершенствоваться в связи с названными выше недостатками других методов. Конкретные составы подобных растворов содержат ноу-хау и в литературе не приводятся. На рис. 1 приведена схема нанесения органического защитного покрытия.

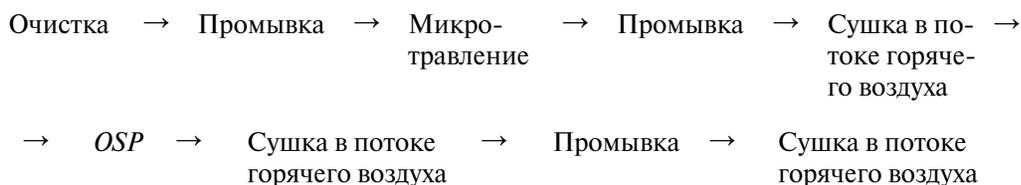


Рис. 1. Схема, иллюстрирующая технологию нанесения органического защитного покрытия

Механизм защитного действия финишных покрытий *OSP* заключается в том, что сформированная на поверхности меди пленка, предотвращающая окисление металла, при воздействии флюса в месте пайки растворяется и открывает легкопаяемый неокисленный участок медной поверхности. Для успешного формирования органической защитной пленки очень важна стадия подготовки поверхности, поскольку только на хорошо протравленной поверхности этот процесс протекает с достаточной скоростью.

В свете сказанного при разработке технологического процесса нанесения защитных органических покрытий под пайку авторами статьи решались две самостоятельные, но взаимосвязанные задачи: разработка специального состава раствора для травления поверхности меди и обоснование состава раствора и условий нанесения защитной органической пленки на медную поверхность.

РАЗРАБОТКА СТАБИЛЬНОГО СЕРНОКИСЛО-ПЕРОКСИДНОГО РАСТВОРА, ИСПОЛЬЗУЕМОГО ДЛЯ ТРАВЛЕНИЯ МЕДИ ПЕРЕД НАНЕСЕНИЕМ ФИНИШНЫХ ЗАЩИТНЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ ПОКРЫТИЙ

Повсеместно используемые в настоящее время для травления меди серно-кисло-персульфатные растворы достаточно дороги и трудно утилизируются. Альтернативой им могут быть серно-кисло-пероксидные растворы, все чаще используемые за рубежом, основными преимуществами которых являются: 1) возможность применения разнообразных резистов; 2) исключение операции осветления покрытия Sn–Pb в традиционной технологии производства ПП; 3) упрощение обработки стоков и образование при регенерации ценного продукта в виде $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, который легко утилизируется; 4) повышение четкости линий схемы; 5) возможность использования стационарных ванн и струйных установок; 6) улучшение атмосферы рабочей зоны, поскольку раствор не содержит аммиака или легколетучих кислот. Отмеченные преимущества пероксидных растворов и определили целесообразность проведения опытных работ по разработке состава серно-кисло-пероксидного раствора для подготовки поверхности медных проводников ПП перед нанесением финишных защитных органических покрытий.

Использование пероксида водорода в составе растворов травления встречает одно затруднение – пероксид водорода легко разлагается в присутствии ионов Cu^{2+} , частиц пыли и под воздействием света [5–7]. В патентной литературе приводится большое количество рецептур пероксидно-сульфатных растворов травления меди, отличающихся концентрацией основных компонентов, содержанием и природой стабилизирующих и ускоряющих добавок [8–14]. Для предотвращения разложения пероксида водорода предлагаются самые разные соединения: сульфокислоты, ароматические гидроксикислоты, амины, имины, амиды, органофосфонаты, некоторые полимеры. Для повышения скорости травления и создания более развитой поверхности в состав травителей дополнительно вводятся ускорители и модификаторы: триазолы и тетразолы, кетоны, диолы, циклические спирты, вольфраматы и молибдаты, тиосульфат и т. д.

Авторами статьи [15] определено, что в отсутствие стабилизаторов с ростом концентрации пероксида водорода от 10 до 50 г/дм³ скорость травления увеличивается почти в 7 раз, а с возрастанием содержания серной кислоты от 10 до 150 г/дм³ проходит через максимум при концентрации около 50 г/дм³ (рис. 2). Установлено также, что дополнительное введение в раствор сульфата меди в количестве 5–15 г/дм³ приводит к возрастанию скорости травления в 1,8–2 раза, причем чем выше концентрация основных компонентов, тем больше можно вводить соли меди. Дальнейшее увеличение содержания соли меди в растворе вплоть до 150 г/дм³ мало сказывается на скорости травления меди.

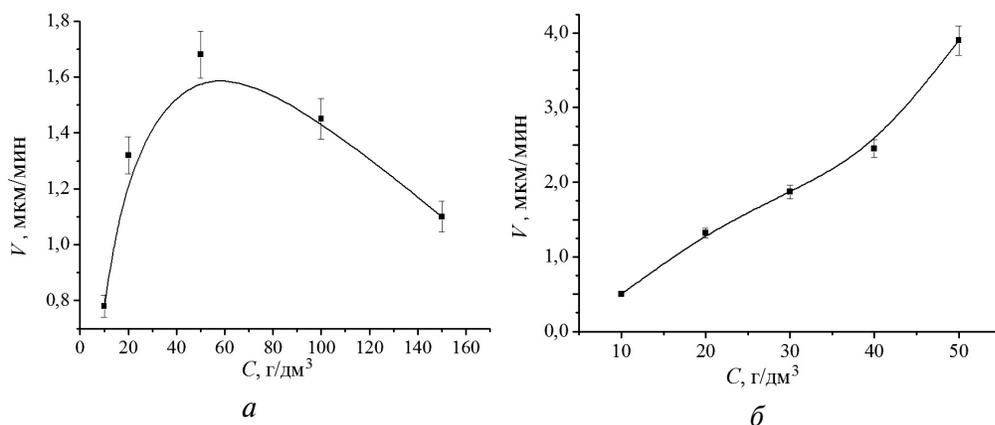


Рис. 2. Зависимость скорости травления меди от концентрации H_2O_2 (а) и H_2SO_4 (б).
Содержание ($\text{г}/\text{дм}^3$): H_2SO_4 – 20 (а), H_2O_2 – 20 (б), CuSO_4 – 5

Стабильность исследуемых растворов во времени определяется концентрацией основных компонентов, природой и концентрацией вводимых стабилизирующих веществ (табл. 1). В отсутствие последних скорость травления для хранившихся в течение 20 и 40 сут. растворов уменьшается примерно в 4 и 45 раз, а концентрация пероксида водорода снижается на 64–66 и 98–99 % соответственно по сравнению со свежеприготовленным раствором.

Установлено, что из всех испытанных веществ наиболее эффективно стабилизируют раствор один из алифатических аминов и производное оксибензола, не использовавшееся ранее для этих целей и в настоящее время патентуемое. Экспериментально показано, что после хранения в течение 20 и 40 сут стабилизированные добавлением этих соединений растворы характеризуются той же скоростью травления, что и свежеприготовленные растворы, а в некоторых вариантах стабилизации скорость травления даже несколько повышается. В присутствии указанных соединений концентрация пероксида водорода в растворе при хранении растворов снижается незначительно или практически не снижается. Дополнительное присутствие в стабилизированном растворе наряду с предлагаемыми соединениями одного из аминопроизводных тетразола не сказывается на скорости травления и стабильности раствора, но существенно влияет на морфологию поверхности меди. Введение в раствор дополнительно к стабилизирующему веществу бензотриазола или вольфрамата натрия, рекомендуемого в литературе для повышения уровня шероховатости поверхности, несколько снижает стабильность раствора травления (см. табл. 1).

Рисунок 3 иллюстрирует наиболее типичную морфологию поверхности меди до и после травления и показывает, что шероховатость поверхности образцов после травления сильно зависит от природы используемых добавок. В присутствии производных оксибензола поверхность меди после травления значительно более развитая, чем при наличии органического амина; дополнительное введение в раствор производного тетразола увеличивает шероховатость в обоих случаях.

Таблица 1

Влияние состава раствора травителя, природы добавок и длительности хранения на скорость травления и концентрацию пероксида водорода

№ раст-вора	Состав раствора травителя, г/дм ³	Стабили-затор	Скорость травления, мкм/мин			Убыль концентрации пероксида водорода, %	
			В исходном растворе	После хранения, сут.		После хранения, сут.	
				20	40	20	40
1	H ₂ SO ₄ – 20	–	1,32	0,31	0,03	66	99
2	H ₂ O ₂ – 20	A*	1,56	1,27	1,31	1,5	2,4
3	CuSO ₄ – 5	B**	1,85	1,81	1,75	0,6	0,9
4		A + БТА***	2,34	2,29	2,21	0,3	0,5
5		A + ТЗ***	1,39	1,38	1,41	5,5	7,4
6		B + ТЗ	1,88	1,84	1,74	0,5	0,6
7		A + Na ₂ WO ₄	1,27	1,25	1,11	18,4	31,7
8	H ₂ SO ₄ – 150	–	2,30	0,59	0,05	64	98
9	H ₂ O ₂ – 50	A	2,50	2,50	2,38	0,8	1,2
10	CuSO ₄ – 15	A + БТА	2,05	2,27	2,57	Нет	0,2
11		A + ТЗ	3,75	3,94	4,02	Нет	0,3
12		A + Na ₂ WO ₄	2,00	1,84	1,57	12,7	18,6
13		B	3,55	3,50	3,50	Нет	0,3
14		B + БТА	3,35	3,17	2,95	9,2	14,4
15		B + ТЗ	4,60	4,84	4,75	Нет	Нет
16		B + Na ₂ WO ₄	3,45	3,05	2,65	12,7	35,2
17	H ₂ SO ₄ – 10 (NH ₄) ₂ S ₂ O ₈ – 200	–	0,65	–	–	–	–

* А – производное оксибензола, концентрация 0,5–1,0 г/дм³;

** Б – органический амин, концентрация 10–20 г/дм³;

*** БТА – бензотриазол;

ТЗ – аминопроизводное тетразола, Na₂WO₄ – концентрация 0,1 г/дм³.

Анализируя параметры шероховатости поверхности образцов на профилограммах, полученных до и после травления в растворах с различными добавками [15], можно полагать, что введение в раствор травления соединений в различных сочетаниях обеспечивает возможность регулирования формы, высоты и взаимного расположения неровностей поверхности, т. е. среднеарифметической неровности профиля поверхности. При одинаковой среднеарифметической неровности профиля поверхности высота неровностей и средний шаг их распределения по поверхности образцов после травления в разных растворах существенно различаются, по-разному выглядят и профилограммы [15].

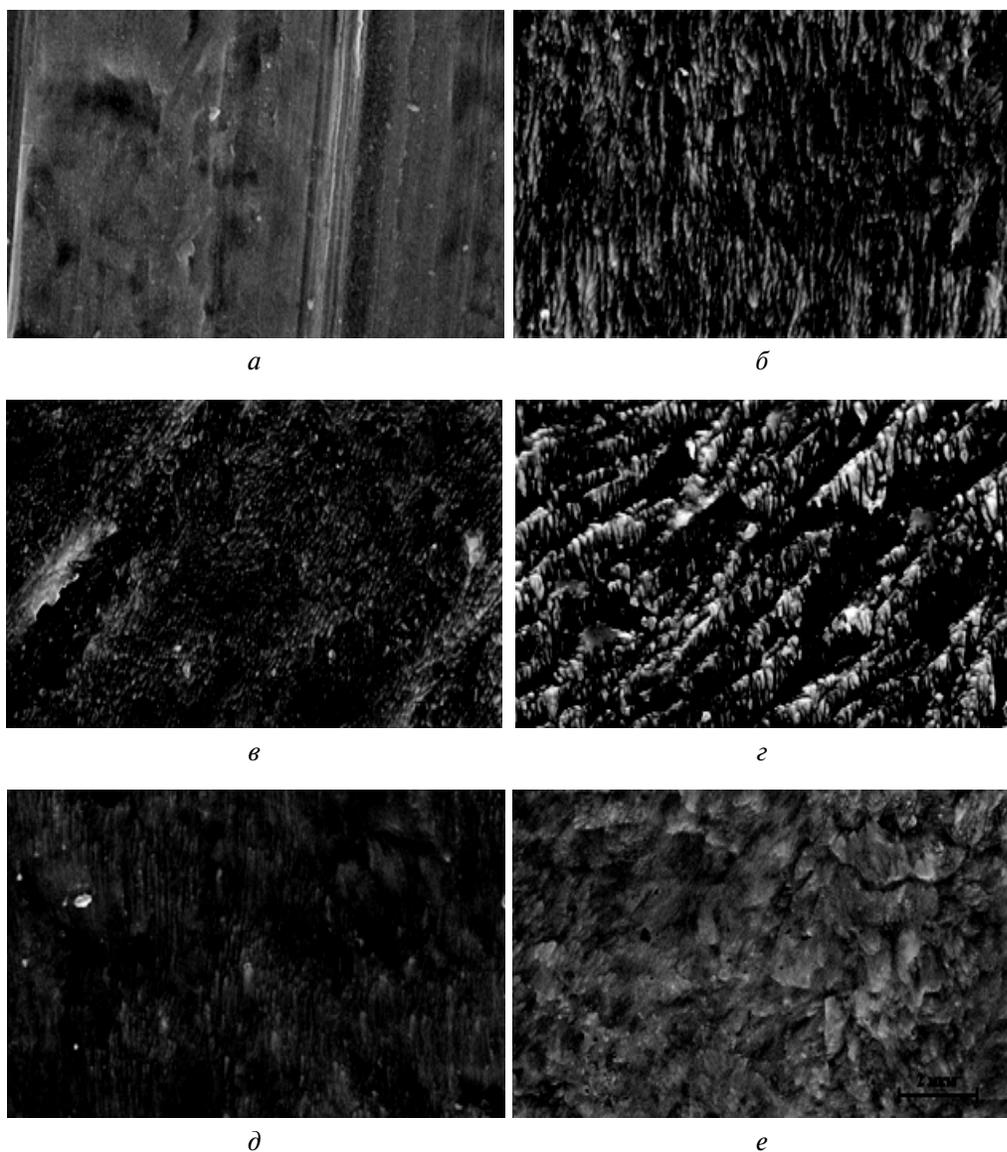


Рис. 3. Электронно-микроскопическое изображение поверхности медной фольги до травления (*a*) и после травления в течение 1 мин в травителе ($\text{H}_2\text{SO}_4 - 150$, $\text{H}_2\text{O}_2 - 50$, $\text{CuSO}_4 - 15$ г/дм³) без добавок (*б*) и с добавками производного оксибензола (*в*, *г*), органического амина (*д*, *е*), аминопроизводного тетразола (*г*, *е*)

С возрастанием длительности травления среднее арифметическое неравноности профиля поверхности заметно увеличивается при использовании серно-кислого-пероксидных растворов, за исключением растворов с органическим

амином, а также стандартного персульфатного раствора, что в первом случае может быть связано с выравнивающим действием стабилизирующего вещества, а во втором – с малой скоростью травления (0,4 – 0,6 мкм/мин).

По мере эксплуатации сернокисло-пероксидного раствора травления концентрация ионов меди в нем возрастает, поэтому для практического использования представляет интерес оценка предельной концентрации ионов меди в растворе, при которой раствор еще сохраняет работоспособность. Экспериментально установлено, что при поддержании в корректируемом растворе концентрации пероксида водорода и серной кислоты не ниже 10 и 20 г/дм³ соответственно травление протекает с заметной скоростью при наличии в растворе до 0,8–1,1 моль/дм³ ионов меди. Это позволяет в течение рекомендуемого времени травления (0,5–1,0 мин) обработать в одном литре раствора 4–5 м² поверхности меди.

Растворимость сульфата меди в присутствии серной кислоты по данным [16] невелика и уменьшается с понижением температуры, поэтому удалить значительную часть накопившейся в процессе длительного использования сернокисло-пероксидного раствора травления соли можно при охлаждении. Нами показано, что после разбавления и корректировки отфильтрованного от осажденного сульфата меди раствора по серной кислоте и пероксиду водорода он вновь может быть использован для травления. Для полного удаления ионов меди можно применить метод ионного обмена, а оставшийся раствор серной кислоты также использовать в составе раствора травления повторно.

Таким образом, из полученных данных следует, что при использовании для стабилизации сернокисло-пероксидных растворов травления одного из производных оксibenзола, органического амина, бензотриазола и аминокпроизводного тетразола в разных сочетаниях снижается непроизводительный расход пероксида водорода, увеличивается длительность эксплуатации раствора и появляется возможность регулирования шероховатости поверхности меди в зависимости от назначения последующих операций.

Раствор травления, стабилизированный алифатическим амином, успешно использовался для подготовки поверхности медной фольги печатных плат перед нанесением защитных органических пленок, сохраняющих ее паяемость при длительном хранении на ОАО «Горизонт». Раствор с добавкой производных оксibenзола, характеризующийся высокой скоростью травления и позволяющий получить шероховатую развитую поверхность, используется для замены низкоэкологичного, дорогостоящего и трудно утилизируемого персульфатного раствора [17] при травлении меди с деталей и подвесок в процессе производства ПП на ОАО МЧЗ. При дополнительном введении в раствор травления аминокпроизводного тетразола раствор перспективен при подготовке изделий из меди и ее сплавов перед осаждением гальванических покрытий с целью обеспечения их высокой адгезии.

ОБОСНОВАНИЕ СОСТАВА И УСЛОВИЙ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РАСТВОРА ДЛЯ НАНЕСЕНИЯ ФИНИШНЫХ ЗАЩИТНЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ ПОКРЫТИЙ

Некоторые органические соединения (бензотриазол, толилтриазол, имидазол и их производные, ряд тетразолов и тиазолов) эффективно ингибируют атмосферное окисление меди [18–23]. При обработке поверхности меди в растворах указанных соединений в результате реакции между атомами азота органического соединения и атомами меди с поверхности формируется невидимая компактная мультислойная защитная пленка, толщина которой зависит от природы гетероциклического азотсодержащего ингибитора коррозии, условий формирования и составляет от 3–10 до 100–500 нм. Эффективность ингибирования зависит от условий протекания реакции, состава и структуры молекул ингибитора, однако до сих пор не сформулированы требования к составу и расположению функциональных групп в молекулах указанных соединений, которые способствуют проявлению наилучших защитных свойств у азолов. Возможность использования конкретного органического ингибитора коррозии для формирования финишного защитного покрытия медных проводников ПП в технологии *OSP* определяется не только защитными свойствами формирующейся пленки, но и ее способностью сохранять паяемость меди до и после хранения.

Составы растворов *OSP*, которые приводятся в патентной и специальной технической литературе [2, 3, 24–27], как правило, зашифрованы, однако ясно, что главным при разработке этих составов является выбор хелатообразующего органического соединения-ингибитора. Анализ имеющихся данных показывает, что нет строгого соответствия между защитными свойствами пленок и их способностью обеспечивать паяемость медных проводников. По данным [26] для сохранения паяемости требуются, как правило, более толстые пленки, чем при коррозионной защите. Именно поэтому наряду с выбором активного вещества при разработке состава раствора *OSP* необходимо определить возможные пути регулирования толщины защитных пленок.

В результате испытания ряда гетероциклических азотсодержащих соединений (бензотриазол, имидазол, 5-аминотетразол, бензимидазол, меркаптобензотриазол и др.) для дальнейших исследований было выбрано одно (далее – активное вещество АВ), не являющееся дефицитным, токсичным и характеризующееся невысокой стоимостью [28]. Получение защитных пленок достаточной толщины, обеспечивающих удовлетворительную паяемость меди, в технологически приемлемых температурных и временных интервалах определялось подбором оптимального содержания компонентов раствора.

Концентрацию АВ варьировали в пределах 1–5 г/дм³. Для увеличения растворимости органического соединения в раствор дополнительно вводили уксусную кислоту (20–60 г/дм³), для ускорения реакции между органическим соединением и металлической медью – соль меди (0,5–2,5 г/дм³), для улучшения смачиваемости поверхности меди и формирования более равномерных

пленок — поверхностно-активное вещество ($5\text{--}200\text{ мг/дм}^3$), а также изменяли длительность ($0,5\text{--}5,0$ мин) и температуру ($30\text{--}80\text{ }^\circ\text{C}$) обработки образцов.

Оптимальный состав раствора для получения защитных пленок (г/дм^3): АВ 2–3, уксусная кислота 20–60, ацетат меди 0,5–2,5, смачиватель 0,01–0,1. Нанесение пленок лучше всего проводить из нагретого до $38\text{--}55\text{ }^\circ\text{C}$ раствора в течение $0,5\text{--}2$ мин. Из раствора такого состава формируется защитная пленка толщиной $60\text{--}70$ нм.

Оценить толщину и качество защитной органической пленки можно путем ее растворения в этиловом спирте, подкисленном соляной кислотой, и снятия спектра поглощения полученного раствора. Чем выше содержание ацетата меди и неионогенного ПАВ в растворе для осаждения защитных пленок, тем толще пленка и больше оптическая плотность (рис. 4, а, б). Сопоставление спектров поглощения растворов, полученных при растворении защитных пленок, нанесенных на образцы одинаковой площади в идентичных условиях из разработанного раствора оптимального состава и запатентованного раствора Mesceal фирмы Lantronik (Голландия), показывает, что толщина защитной пленки в обоих случаях близка (рис. 4, в).

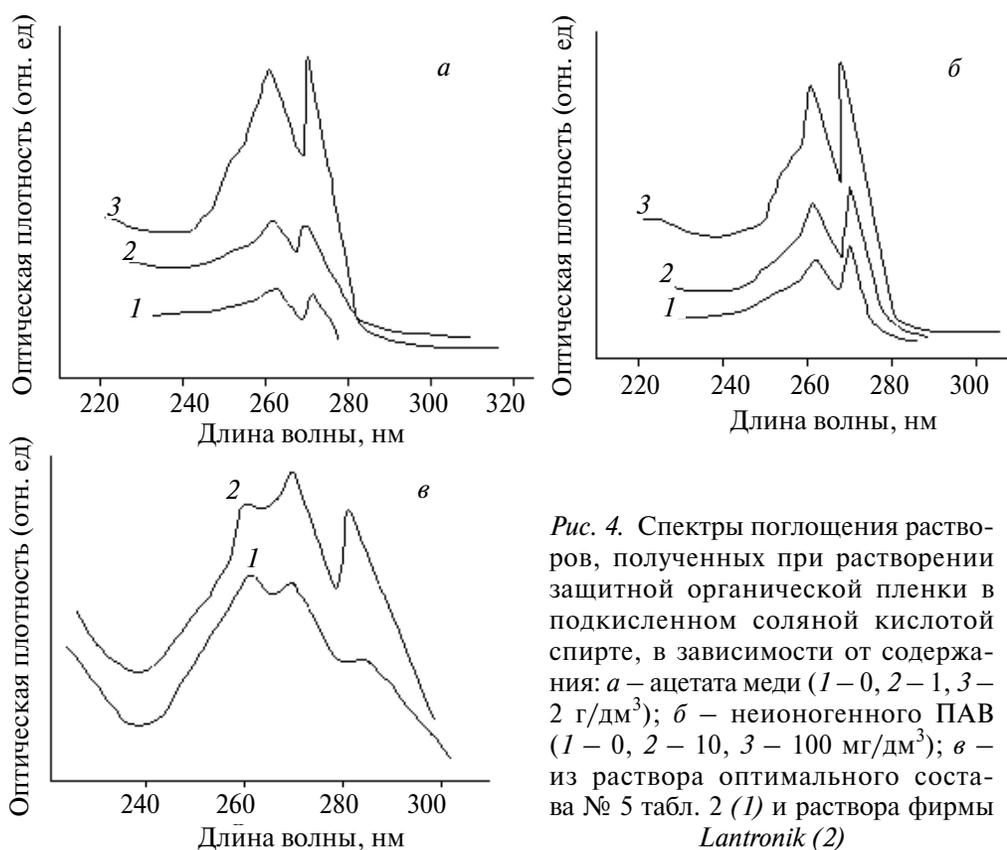


Рис. 4. Спектры поглощения растворов, полученных при растворении защитной органической пленки в подкисленном соляной кислотой спирте, в зависимости от содержания: а — ацетата меди (1 — 0, 2 — 1, 3 — 2 г/дм^3); б — неионогенного ПАВ (1 — 0, 2 — 10, 3 — 100 мг/дм^3); в — из раствора оптимального состава № 5 табл. 2 (1) и раствора фирмы Lantronik (2)

Таблица 2

**Данные о паяемости медной фольги с защитной пленкой,
нанесенной из пассивирующих растворов разного состава
(температура раствора 40 °С, длительность обработки 1 мин)**

№ п/п	Состав пассивирующего раствора, г/дм ³	Паяемость по ГОСТ 23752-79			Вид поверхности фольги печатной платы	
		После нанесения защитной пленки	После прогрева образца в течение 10 мин при 200 °С	После хранения образца в течение 9 мес.	Сразу после нанесения пленки	После прогрева 10 мин при 200 °С
1	АВ – 1 Уксусная кислота – 20–60	–	–	–	Полуматовая	Сильноокисленная с цветами побежалости
2	АВ – 2–3 Уксусная кислота – 20–60	+	–	–	Полублестящая	Окисленная, красно-коричневая
3	АВ – 5 Уксусная кислота – 20–60	+	–	–	Матовая с разводами	Матовая с разводами, местами окисленная
4	АВ – 2–3 Уксусная кислота – 20–60 Ацетат меди – 0,5–2,5	+	–	+	Блестящая	Полублестящая со слабыми следами окисления
5	АВ – 2–3 Уксусная кислота – 20–60 Ацетат меди – 0,5–2,5 Синтанол ДС–10 – 10–100	+	+	+	Блестящая	Блестящая, без следов окисления

Наличие этой защитной пленки позволяет осуществлять пайку сразу после нанесения, а также после хранения в течение 9 мес. и прогрева при 200 °С (образец № 5, табл. 2).

При исследовании микрошероховатости поверхности образцов на профилометре установлено, что сформированная из разработанного раствора защитная пленка сглаживает рельеф поверхности меди, снижает ее шероховатость, что подтверждается данными электронно-микроскопических исследований (рис. 5). На снимках поверхности медной фольги видно, что защитная пленка раствора *Mecseal* маскирует микрорельеф (рис. 5, б), характерный для не обработанной поверхности меди (рис. 5, а).

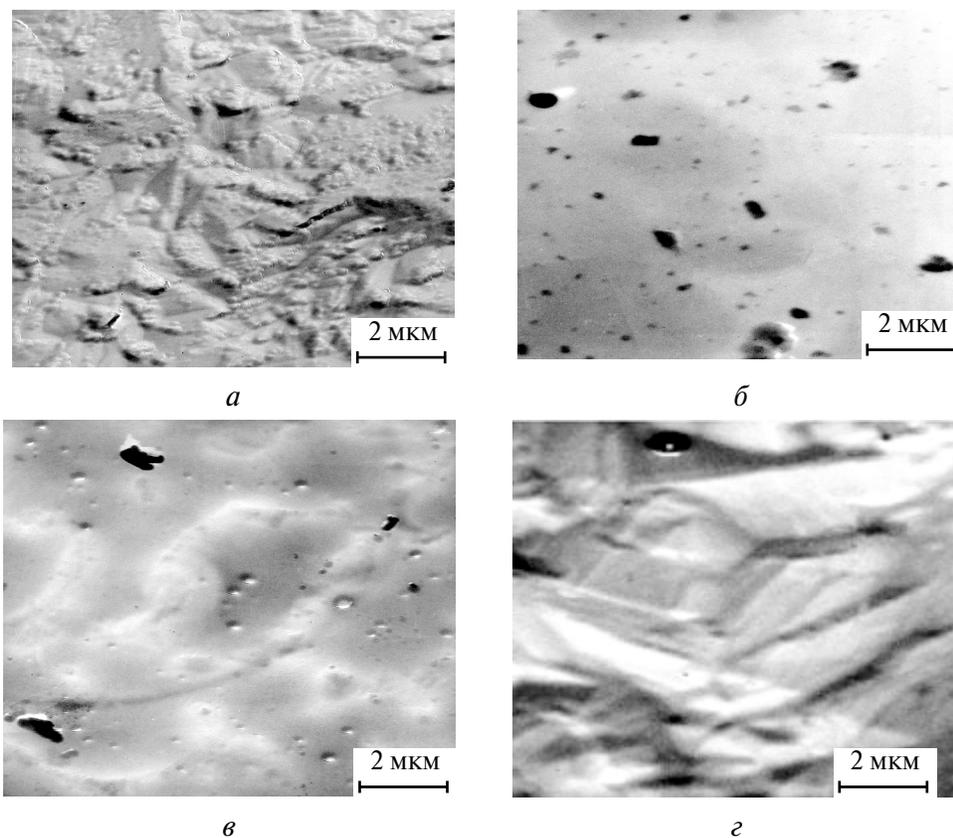


Рис. 5. Электронно-микроскопические снимки поверхности медной фольги после микротравления (*а*), обработки в растворе *Mecseal* (*б*), обработки в растворах составов № 5 (*в*) и № 1 (*г*) табл. 2

Аналогичный эффект достигается при обработке меди в пассивирующем растворе состава № 5 (см. табл. 2, рис. 5, *в*). Если же защитная пленка наносится с отступлениями от оптимальных условий (например, в отсутствие соли меди в растворе (см. табл. 2, раствор № 2)) и ее толщина невелика (≥ 10 нм), морфология поверхности меди с нанесенной защитной пленкой (см. рис. 5, *г*) близка к морфологии поверхности необработанного образца (см. рис. 5, *а*).

Проведенные типовые испытания ПП с нанесенным защитным органическим покрытием из разработанного авторами статьи раствора показали, что по основным техническим параметрам платы с таким финишным покрытием не уступают платам, обработанным вкупаемом в Голландии растворе *Mecseal*, хорошо паяются вручную и «волной» как в свежеполученном виде, так и после натурального хранения. Ориентировочная стоимость 1 дм^3 разработанного раствора ниже стоимости зарубежных аналогов в 2–2,5 раза. В настоящее время он используется на практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанные пути стабилизации пероксидных растворов травления меди позволяют не только снизить непроизводительный расход пероксида водорода и тем самым увеличить длительность эксплуатации раствора, но и повысить скорость травления, а также регулировать шероховатость поверхности меди в зависимости от назначения последующих операций. Стабилизированный органическим амином раствор уже используется как микротравитель в процессах нанесения тонких защитных органических пленок для сохранения паяемости поверхности меди. Травители с добавками фенолятов и тетразолов применяются для удаления медных покрытий с оборудования ванн и подвесок, а при дополнительном введении тетразолятов пригодны для подготовки поверхности перед нанесением толстых гальванических или лакокрасочных покрытий для обеспечения высокой адгезии.

Медную фольгу на поверхности стеклотекстолита, используемого при производстве ПП, можно защитить от процесса окисления, затрудняющего пайку, путем кратковременной (0,5–2,0 мин) обработки в подогретом до 38–55 °С водном пассивирующем растворе, включающем активное органическое вещество из класса замещенных азолов, уксусную кислоту, ацетат меди в количестве 2–3, 20–60, 0,5–2,5 г/дм³ соответственно и 10–100 мг/дм³ поверхностно-активного вещества неионогенного типа.

Последовательное использование разработанных растворов в предлагаемом варианте технологии *OSP* позволяет сформировать органическое защитное покрытие, по своим параметрам (толщина слоя, способность к пайке, в том числе «волной») не уступающее зарубежным аналогам. Разработанная технология используется на практике (ОАО «Горизонт»), что позволяет снизить трудоемкость, себестоимость, материало- и энергоемкость процесса нанесения финишных защитных покрытий в сравнении с процессом *HASL*.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЕ ССЫЛКИ

1. Галецкий Ф. П. // Экономика и производство. 2000. № 12. С. 1–25.
2. Carano M., Hant J. // Rockwood Electrochemicals. 2003. P. 1–19.
3. Alternative Technologies for Surface Finishing // Information of USA Environment Protection Agency. 2001. P. 6–41.
4. Смертина Т. Н. // Технологии в электронной промышленности. 2005. № 1. С. 21–25.
5. Шамб У., Сеттерфилд Ч., Вентворс Р. Перекись водорода / пер. с англ. Г. Д. Вигдоровича; под ред. А. И. Горбанева. М. : Иностран. лит-ра, 1958.
6. Химия и технология перекиси водорода. Л. : Химия, 1984.
7. Перекись водорода и перекисные соединения / под ред. М. Е. Позина. Л. : Химия, 1951.

8. Пат. США № 4 130 454, 1978; 4 130 455, 1978; 4 130 646, 1978; 4 144 119, 1978; 4 158 592, 1977; 4 233 112, 1980; 4 233 113, 1980; 4 395 302, 1981; 4 401 509, 1983; 4 419 183, 1983; 4 437 927, 1984; 4 437 931, 1984; 5 211 927, 1993; 5 431 776, 1995; 5 439 783, 1995; 5 942 202, 1999.
9. Заявки Японии № 79.35140, 1979; 58.3775, 1983; 58.84975, 1983; 05.278.568, 1993; 10.30194, 1998; 2002.76.611, 2001; 2002.76.610, 2002; 2002.47.583, 2002.
10. Заявки ФРГ № 2.823.068, 1978; 2.848.475, 1979; 4.401.177, 1995; 10.066.028, 1997; 19.732.419, 1998.
11. Заявка Франции 2751634, 1998.
12. Европ. пат. № 353084, 1990.
13. Пат. Нидерл. № 810468, 1981.
14. Пат. Польши № 136853, 1987.
15. *Степанова Л. И., Дворак А. М.* // Весці НАН Беларусі. Сер. хім. навук. 2012. № 2. С. 55–61.
16. *Moenes L. E.* // *Plat. Surface Finish.* 1984. Vol. 71, № 7. P. 70–74.
17. Справочник по гальванотехнике / под ред. А. М. Гинберга. М. : Металлургия, 1987. 736 с.
18. *Lewis G.* // *Corrosion.* 1982. Vol. 22, № 6. P. 579–584.
19. *Xue G.* // *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 1988. № 6. P. 1487–1488.
20. *Huang C. H.* // *Plat. Surf. Finish.* 1986. Vol. 73, № 6. P. 96–100.
21. *Notoya T.* // *Corrosion USA.* 1979. Vol. 35, № 5. P. 193–200.
22. *Notoya T.* // *Boshoku Gijutsu.* 1981 Vol. 30. P. 381–389.
23. *Musiani M. M.* // *J. Electroanal. Chem.* 1987. Vol. 217. P. 187–202.
24. Пат. США № 5 373 656, 1993; 5 435 860, 5 439 783, 1995; 5 498 301, 5 560 785, 5 795 409, 5 476, 1996. Евр. пат. № 0595 343 A2, 1993. Пат. Великобр. № 2 331 999A, 2 336 378, 1999; 2 336 3782 336 378. Заявки Японии № 05.165.585, 05.98.474, 05.202.492, 05.00.392, 05.156.475, 1993; 06.173.023, 06.128.767, 06.85.455, 06.173.021, 06.173.022, 06.88.258, 06.116.763, 1994.
25. OSP in Japan. // *Proceeding (Chem. Sci).* 2000. Vol. 112, № 5. P. 1–12.
26. *Carano M.* // *Technical Bulletin of Rockwood Electrochemicals.* 2003. P. 1–4.
27. *Bastecki C.* // *Alpha Metals- Internal Technical Report.* 1996. March. P. 1–7.
28. *Степанова Л. И., Пуровская О. Г.* // Вестн. БГУ. Сер. 2. 2010. № 2. С. 26–32.

Поступила в редакцию 15.12.2013.

УДК 619:616.995.7: 615.777/779: 636.4

**В. О. ШАБЛОВСКИЙ, А. В. ТУЧКОВСКАЯ,
О. В. ИВАШИНА, В. А. РУХЛЯ, О. Г. ПАП**

КОМПОЗИЦИОННЫЕ ПЕРОКСИДНЫЕ ДЕЗИНФИЦИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА ШИРОКОГО СПЕКТРА ДЕЙСТВИЯ

*НИИ физико-химических проблем
Белорусского государственного университета, Минск, Беларусь*

Разработаны дезинфицирующие средства широкого спектра действия на основе пероксидных соединений и низкомолекулярных органических кислот в сочетании с поверхностно-активными веществами, высокомолекулярными полимерными биоцидами и ЧАС. Исследованы бактерицидные и токсикологические свойства дезинфицирующих композиций в зависимости от природы и концентрации активных действующих веществ и вспомогательных компонентов. В ходе лабораторных и производственных испытаний показаны преимущества разработанных препаратов по сравнению с традиционно используемыми антисептиками. Комбинированные надкислотные дезинфицирующие средства характеризуются не только высокой антимикробной активностью, но и низкой токсичностью, длительным действием и минимально негативным влиянием на экологию, сельскохозяйственных животных и человека. Разработанные дезинфицирующие средства широко используются на предприятиях мясной и молочной промышленности.

The broad-spectrum disinfectants on the base of peroxides and low-molecular organic acids in combination with surfactants, high-molecular weight polymeric biocides and quaternary ammonium compounds has been developed. The bactericidal and toxicological properties which are dependent on the nature and concentration of proactive substances has been investigated. The advantages of the developed preparations as compared with traditional antiseptics were demonstrated by the laboratory and in-process tests. The multiple-purpose peracid disinfectants are characterized by high antimicrobial activity and also by low toxicity. This new disinfectants are characterized by the prolonged effect and minimal negative action to environmental, animals and peoples. The developed disinfectants are used broadly at enterprises of the meat and dairy products industry.

Ключевые слова: дезинфицирующее средство, пероксид, надкислота, органическая кислота, бактерицидные свойства.

Keywords: disinfectant, peroxide, peracid, organic acid, bactericidal properties.

На современном этапе развития дезинфектологии к потребительским свойствам химических средств для санитарной обработки объектов пищевой промышленности и животноводства предъявляют следующие основные требования, без наличия которых ни один препарат не может быть рекомендо-

ван для применения: микробиологическая эффективность в отношении вирусов, бактерий, грибов; безопасность применения; низкая токсичность для человека и животных; скорость действия, требование экономичности; отсутствие неприятного запаха; простота в приготовлении, применении, удалении [1]. Эти жесткие требования резко ограничивают круг химических соединений, которые могут быть использованы в качестве действующего начала дезинфектантов. Наиболее широко применяются альдегиды, пероксид водорода, хлорактивные соединения, иодофоры, спирты, четвертичные аммониевые соединения (ЧАС), поверхностно-активные вещества (ПАВ), фенолсодержащие вещества, антимикробное действие которых имеет различный механизм. Из приведенных соединений многие являются токсичными для человека и животных, обладают резким запахом, выраженным иммунодепрессивным, резорбтивным и раздражающим действием на кожу и слизистые оболочки глаз, часто являются аллергенами, характеризуются низкой биоразлагаемостью. Особую тревогу вызывает возможность кумуляции остатков этих веществ в организме животных и человека, а также трансформация во внешней среде до канцерогенов и экотоксикантов [1]. Поступление значительных объемов таких дезинфицирующих препаратов в объекты окружающей среды может привести к нарушению экологического равновесия в зоне обитания человека и вызвать негативные изменения в состоянии здоровья населения.

Ассортимент антимикробных препаратов для дезинфекции в последние годы существенно расширился. В странах СНГ разрешено применение и практически используется более 400 препаратов для дезинфекции, предстерилизационной очистки и стерилизации. Тем не менее, оценивая по научным публикациям последнего десятилетия результаты борьбы человека с миром микробов, несложно убедиться, что «перевес» не на стороне человека. Возрастает количество штаммов микроорганизмов [2], устойчивых к разным классам химических соединений.

Исключить развитие резистентности микроорганизмов к антимикробному средству широкого спектра действия возможно только применением растворов с метастабильными действующими веществами, самопроизвольный распад которых во время экспозиции обеспечивает множественность и непредсказуемость (для микроорганизмов) путей развития реакции, нарушающих процессы их жизнедеятельности [3]. Применение пероксидных дезинфицирующих средств позволяет воздействовать практически на все известные виды вирусов и бактерий, в том числе и на споровые формы, что позволяет применять эти средства для стерилизации, не требуя постоянной замены. Последнее обусловлено разнообразием механизма воздействия, в результате чего отсутствует резистентность у микроорганизмов [4]. Это очень перспективная группа, так как отдающие кислород дезинфектанты малотоксичны, быстро разлагаются, эффективны в широком интервале положительных и отрицательных температур.

Относительно новое направление разработки дезинфицирующих средств – композиции на основе растворов пероксида водорода с добавлением органи-

ческой кислоты. Образующаяся в таком составе при определенных условиях надкислота существенно повышает дезинфицирующую активность препарата. Патогенные микроорганизмы, такие как *Pseudomonas aeruginosa*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, *Bacillus Anthracis*, различные штаммы *Staph. Aureus* и *E. coli*, полностью погибают в течение нескольких минут под действием надуксусной кислоты [5]. Водный раствор 0,2 % надуксусной кислоты при длительности воздействия от 30 с до 30 мин обеспечивает полную гибель грибов и спор. Инактивация вирусов Коксаки и *ЕСНО* раствором надуксусной кислоты концентрации 0,1% происходит менее чем за 1 мин [5].

Бактерицидный эффект дезинфектантов, содержащих надкислоты, обусловлен своеобразным аутолитическим «взрывом» за счет реакции перекисного окисления липидов [5], что обеспечивает практически избирательный механизм бактерицидного действия с компонентами лизиса за счет деструкции соответствующих компонентов клеточной стенки бактерий [4].

Для разработки еще более эффективных, доступных по цене, технологичных, экологически безопасных антисептических средств нового поколения, отличающихся не только высокой антимикробной активностью, но и низкой токсичностью, длительным действием и минимально негативным влиянием на экологию, сельскохозяйственных животных и человека, по мнению авторов статьи, заслуживают внимания комбинированные препараты на основе пероксидных соединений, органических кислот в сочетании с полимерными биоцидами и ЧАС. Композиции активно действующих веществ, различных по своей химической природе, за счет синергизма могут обеспечить более широкий спектр антимикробного действия. Кроме того, совместное их действие может проявляться в использовании при обработке меньших концентраций препарата и с большей скоростью, чем каждого ингредиента в отдельности. Безусловно, для этого необходима строгая токсикологическая характеристика препарата и научное обоснование его экологической безопасности.

Цель настоящей работы заключалась в изучении возможности создания композиционных антимикробных препаратов широкого спектра действия для применения в различных отраслях народного хозяйства.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Приготовление дезинфицирующих композиционных составов осуществляли введением стабилизаторов и хелатирующих добавок в предварительно синтезированные равновесные системы пероксид/надкислота/карбоновая кислота. Синтез надкислот проводили методом жидкофазного окисления карбоновых кислот концентрированным раствором пероксида водорода по схеме:



Особенности протекания процесса в системах различного состава изучали по характеру изменения с течением времени содержания пероксида водо-

рода и надкислот, концентрации которых определяли с помощью перманганометрического и иодометрического титрования [6].

Исследования антимикробной активности разработанных дезинфицирующих средств проводили в ЦНИЛ БГМУ в соответствии с СанПиН 21-112-99 в количественном суспензионном методе [7] на стандартных тест-культурах микроорганизмов *Staphylococcus aureus*, *Salmonella choleraesuis*, *Proteus mirabilis*, *Mikrococcus citreus*, *Bacillus subtilis*, *Candida rubrus*, *Escherichia coli*.

Оценка антимикробной активности по методу серийных разведений, определение вирулицидной активности по способности к цитопатическому действию и стандартные токсикологические исследования [8] проводили в РНИУП «Институт экспериментальной ветеринарии им. С. Н. Вышелесского НАН Беларуси».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сегодня на отечественном рынке предлагаются пероксидные дезинфицирующие средства на основе надуксусной кислоты: *Lerasept*, Криодез, Несоептал, Калгонит, Сандим и др. Они характеризуются высокой биоцидной активностью, но имеют ряд недостатков: обладают сильным запахом, вызывают раздражение верхних дыхательных путей и слизистых оболочек у обслуживающего персонала, а также способствуют коррозии обрабатываемого оборудования.

Проведенные авторами статьи исследования, а также анализ научной литературы [2, 9, 10] показали, что таких недостатков можно избежать при использовании в качестве действующего вещества надмолочной кислоты, которая образуется при взаимодействии пероксида водорода и молочной кислоты. Молочную кислоту широко используют в производстве продуктов питания с целью повышения срока годности. Это слабая кислота, она обладает низкой токсичностью и практически безвредна. Продукцию от животных и птицы после обработки препаратами на основе молочной кислоты можно использовать без каких-либо ограничений безопасности.

Для разработки состава нового дезинфектанта на основе молочной кислоты были проведены сравнительные испытания антимикробной активности следующих композиций, %:

- 1) молочная кислота – 10,0, H_2O_2 – 25,0, натрия дифосфат – 0,1;
- 2) молочная кислота – 10,0, H_2O_2 – 25,0, натрия дифосфат – 0,1, ЧАС – 1,0;
- 3) уксусная кислота – 10,0, H_2O_2 – 25,0, натрия дифосфат – 0,1;
- 4) уксусная кислота – 10,0, H_2O_2 – 25,0, натрия дифосфат – 0,1, ЧАС – 1,0.

Результаты испытаний представлены в табл. 1, из которых следует, что антимикробная активность водных растворов пероксидных композиций на основе молочной кислоты при сопоставимых условиях испытаний оказалась выше, чем в случае растворов композиций на основе традиционно используемой уксусной кислоты.

Таблица 1

**Антимикробная активность композиций в опытах на тест-культурах
(экспозиция 30 мин)**

Тест-культура	Композиции дезинфектанта								
	1		2		3		4		
	Концентрация, %								
	10,0	1,0	10,0	1,0	10,0	1,0	10,0	1,0	
<i>Staphylococcus aureus</i>	– (–)	– (–)	– (–)	– (–)	– (–)	– (–)	– (–)	– (–)	+ (+)
<i>Salmonella choleraesuis</i>	– (–)	– (–)	– (–)	– (–)	– (–)	– (–)	– (–)	– (–)	+ (+)
<i>Proteus mirabilis</i>	– (–)	– (–)	– (–)	– (–)	– (–)	+ (+)	– (–)	– (–)	+ (+)
<i>Mikrococcus citreus</i>	– (–)	– (–)	– (–)	– (–)	– (–)	– (–)	– (–)	– (–)	+ (+)
<i>Bacillus subtilis</i>	– (–)	– (–)	– (–)	– (±) ²	+ (–)	+ (±) ²	– (–)	– (–)	+ (±) ¹
<i>Candida rubrus</i>	– (–)	– (–)	– (–)	– (–)	+ (–)	+ (+)	+ (+)	+ (+)	+ (+)
<i>Escherichia coli</i>	– (–)	– (–)	– (–)	– (–)	– (–)	– (–)	– (–)	– (–)	+ (+)

Примечание: «–» – роста нет; «±» – сомнительный рост; «+» – отмечается рост микроорганизмов;

(+) или (–) – данные с белковой нагрузкой (20 % сыворотки крови); (±)¹⁽²⁾ – количество выросших колоний.

Усиление эффективности действия дезинфицирующих композиций 1 и 2 по сравнению с композициями 3 и 4 может быть обусловлено тем, что при окислительной деструкции важнейших компонентов клеток и клеточных мембран образующимися радикалами RCOO· и RCO· производные молочной кислоты проявляют большую активность благодаря присутствию в алифатической цепи исходной молекулы молочной кислоты гидроксильной группы наряду с карбоксильной [2]. Кроме того, взаимодействие этих радикалов со структурными компонентами клеточных мембран приводит к нарушению их моделирующей и транспортной функции [9].

Исследовано влияние концентрации реагирующих веществ, введения стабилизирующих добавок и ПАВ на выход надкислот и устойчивость композиционных составов, образующихся при взаимодействии концентрированного пероксида водорода с молочной, лимонной, пропионовой, шавелевой, малоновой кислотами. В качестве примера на рис. 1 показано изменение концентрации пероксида водорода и надкислот в системах, содержащих молочную и лимонную кислоту по мере протекания реакции. Отметим, что для других исследованных кислот были получены кривые аналогичной формы.

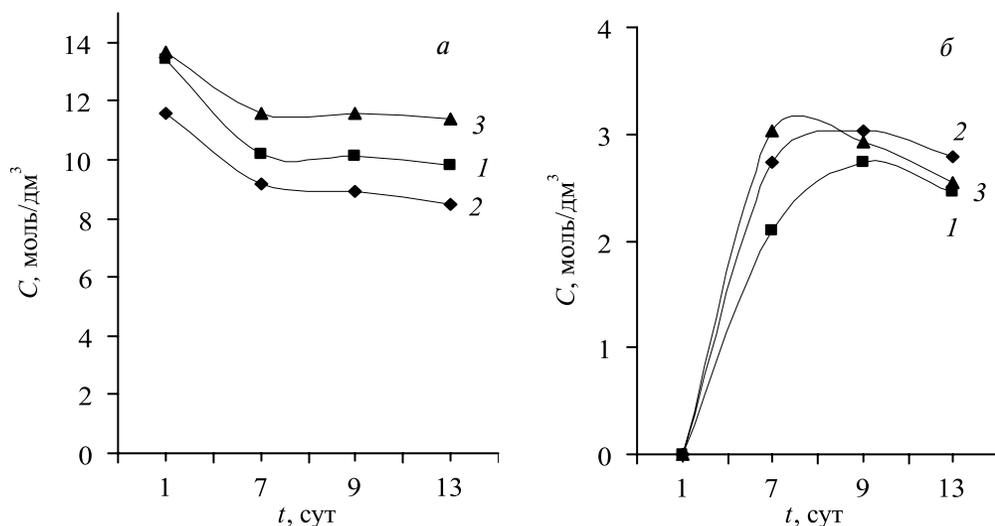


Рис. 1. Изменение концентрации (С) пероксида водорода (а) и надкислот (б):
1 – H₂O₂, молочная кислота; 2 – H₂O₂, молочная; лимонная кислота;
3 – H₂O₂, лимонная кислота

В начальный период времени происходит преимущественное расходование H₂O₂, сопровождающееся увеличением концентрации надкислот до максимума, которому соответствуют зоны перегиба практически в одном и том же временном интервале как на кривых разложения пероксида водорода (рис. 1, а), так и на кривых изменения концентрации надкислот (рис. 1, б). Следует отметить более высокие скорости образования надмолочной кислоты и ее разложения после достижения равновесия (кривые 1 на рис. 1, а и б). Плавный характер изменения концентраций (кривые 3) в системе пероксид водорода/лимонная кислота дает основание предполагать наличие стабилизирующего влияния лимонной кислоты на процесс разложения пероксида водорода. Аналогичный стабилизирующий эффект был отмечен и в системах, содержащих щавелевую кислоту.

Выявленные закономерности послужили основой для разработки рецептур и технологических основ получения композиционных пероксидных антимикробных препаратов различного назначения, в состав которых наряду с пероксидом водорода, карбоновыми кислотами и надкислотами входят также стабилизирующие, моющие, антикоррозионные компоненты, поверхностно-активные вещества, полимерные биоциды, ЧАС и др. [11–18]. К ним относятся:

«Нависан-1» – для использования в процессах комплексной дезинфекции оборудования и помещений пищевой промышленности, бытовых и жилых помещений, транспортных средств;

«Валисан-2» – для санации помещений по содержанию молодняка крупного рогатого скота;

«Суперсепт» – для последовательной обработки поверхностей доильно-молочного оборудования, контактирующих с молоком;

«Нависан-Агро» – для комплексного обеззараживания хранилищ плодово-овощной продукции перед закладкой на хранение плодов и овощей;

«Нависан-ДД» – для одновременной дезинфекции и дезинсекции животноводческих помещений;

«Валисан-ЖКХ» – для обеззараживания объектов хозяйственно-питьевого водоснабжения;

«Тубисан» – ветеринарное дезинфицирующее средство с моющим эффектом, обеспечивающее полную инактивацию возбудителей туберкулеза;

«Меладез» – дезинфицирующее средство селективного действия для обработки мелассы дрожжевого производства;

«Санитэк» – для обеззараживания оборудования и помещений предприятий пищевой промышленности;

«Санитэк-2» – для обеззараживания оборудования и помещений предприятий пищевой промышленности;

«Валисан-К» – для профилактики и лечения гнойно-некротических поражений конечностей крупного рогатого скота;

«Надкарбосепт» – для санации мест содержания сельскохозяйственных животных.

Разработанные дезинфицирующие средства имеют широкий спектр антимикробной активности, они эффективны в отношении бактерий, грибов, вирусов при весьма низких рабочих концентрациях (0,1–1,0 %).

В качестве примера в табл. 2 показано, что раствор, содержащий 0,1 масс. % средства «Валисан-К» (концентрация надмолочной кислоты менее 0,0025 %), проявляет высокий уровень ($RF > 4,0$) бактерицидной и фунгицидной активности (характеризуется величиной фактора редукции RF , определяемой путем вычитания десятичных логарифмов концентрации колониеобразующих единиц КОЕ/см³, исследуемых образцов в контроле и опыте).

Таблица 2

Оценка бактерицидной и фунгицидной активности средства антисептического «Валисан-К» в отношении тест-культур бактерий и грибов в количественном суспензионном методе

Экспозиция, мин	Концентрация, %	Тест-культура								
		<i>S. aureus</i>			<i>P. aeruginosa</i>			<i>C. albicans</i>		
		КОЕ/см ³	lg	RF	КОЕ/см ³	lg	RF	КОЕ/см ³	lg	RF
0,5	0,1	$3,5 \cdot 10^7$	7,54	1,76	$7,5 \cdot 10^7$	7,87	1,13	$1,5 \cdot 10^6$	6,17	2,83
	0,5	$1,0 \cdot 10^5$	5,0	4,3*	$2,8 \cdot 10^4$	4,44	4,56*	$5,0 \cdot 10^4$	4,63	4,37*
	1,0	$8,0 \cdot 10^4$	4,9	4,4*	$< 10^3$	3,0	6,0*	$1,5 \cdot 10^4$	4,17	4,83*
	Контроль	$2,0 \cdot 10^9$	9,3		$1,0 \cdot 10^9$	9,0		$1,0 \cdot 10^9$	9,0	

Окончание табл. 2

Экспозиция, мин	Концентрация, %	Тест-культура								
		<i>S. aureus</i>			<i>P. aeruginosa</i>			<i>C. albicans</i>		
		КОЕ/см ³	lg	RF	КОЕ/см ³	lg	RF	КОЕ/см ³	lg	RF
1	0,1	2,0 · 10 ⁵	5,3	3,87	1,0 · 10 ⁴	6,39	2,61	2,5 · 10 ⁵	5,39	3,61
	0,5	4,2 · 10 ⁴	4,62	4,55*	< 10 ³	4,0	5,0*	7,0 · 10 ³	3,84	5,16*
	1,0	1,0 · 10 ⁴	4,0	5,17*	< 10 ³	3,0	6,0*	2,0 · 10 ³	3,3	5,7*
	Контроль	1,5 · 10 ⁹	9,17		1,0 · 10 ⁹	9,0		1,0 · 10 ⁹	9,0	
2	0,1	2,5 · 10 ⁴	4,39	4,78*	1,0 · 10 ⁵	5,0	3,95	1,0 · 10 ⁵	5,0	4,0*
	0,5	1,0 · 10 ⁴	4,0	5,17*	5,0 · 10 ³	3,7	5,25*	< 10 ³	3,7	6,0*
	1,0	5,0 · 10 ³	3,7	5,47*	< 10 ³	3,0	5,95*	< 10 ³	3,0	6,0*
	Контроль	1,5 · 10 ⁹	9,17		9,0 · 10 ⁸	8,95		1,0 · 10 ⁹	9,0	
5	0,1	1,0 · 10 ³	3,0	6,0*	2,0 · 10 ⁴	4,3	4,65*	< 10 ³	3,0	5,95*
	0,5	< 10 ³	3,0	6,0*	1,0 · 10 ³	3,0	5,95*	< 10 ³	3,0	5,95*
	1,0	< 10 ³	3,0	6,0*	< 10 ³	3,0	5,95*	< 10 ³	3,0	5,95*
	Контроль	1,0 · 10 ⁹	9,0		9,0 · 10 ⁸	8,95		9,0 · 10 ⁸	8,95	

Примечание: * – высокий уровень активности (RF > 4,0).

Образцы разработанных дезинфицирующих средств проявляют вирулицидное действие во всех исследованных режимах (табл. 3). Снижение инфекционного титра вируса по сравнению с контролем превышает величину 4,0 lg ТЦД₅₀/см³ (ТЦД₅₀ – доза вируса, вызывающая тканевой цитопатический эффект в 50 % пробирок с зараженной культурой клеток). Наличие белковой нагрузки не влияет на вирулицидную активность препаратов. Для сравнения приведены результаты исследования вирулицидного действия 0,7 % раствора формальдегида, который применяется в испытаниях в качестве стандартного образца препарата сравнения (референс-препарат).

Таблица 3

**Вирулицидная активность дезинфицирующего средства
«Нависан» в отношении вируса ЕСНО 6**

Концентрация дезсредства, %	Титр вируса в контроле, lg ТЦД ₅₀ /см ³	Титр вируса после обработки препаратом, lg ТЦД ₅₀ /см ³			
		Без экспозиции	Экспозиция 10 мин	Экспозиция 30 мин	Экспозиция 60 мин
0,5	11,41	11,30	–	6,64	4,19
	11,41	11,41	–	6,93	4,30
1,0	11,41	11,45	6,23	–	–
	11,41	11,41	6,30	–	–

Окончание табл. 3

Концентрация дезсредства, %	Титр вируса в контроле, lg ТЦД ₅₀ /см ³	Титр вируса после обработки препаратом, lg ТЦД ₅₀ /см ³			
		Без экспозиции	Экспозиция 10 мин	Экспозиция 30 мин	Экспозиция 60 мин
Референс-препарат	11,41	9,00	< 4,0	< 4,0	< 3,0
Контрольные группы	11,41	11,45	–	11,30	11,30
	11,41	11,41	–	11,50	11,41

Исследования стабильности разработанных пероксидных препаратов показали, что при использовании рабочих растворов дезинфицирующих средств с концентрацией 0,5; 1,0 % уровень антимикробной активности в отношении типовой культуры стафилококка при экспозиции 10 мин в течение 5 сут хранения в закрытой емкости при температуре 20 ± 2 °С не уменьшается. В отношении типовой культуры синегнойной палочки активность 1,0 % раствора «Нависан» сохранялась в течение 16 сут хранения в испытанных режимах. Полученные данные позволяют сделать вывод, что разработанные препараты по критерию стабильности рабочих растворов значительно превосходят аналогичные составы на основе надуксусной кислоты [9], для которых время хранения рабочих растворов не превышает одних суток.

Токсикологические исследования, проведенные в соответствии со стандартными методиками [7], показали, что растворы разработанных пероксидных дезинфектантов при рабочей концентрации 1 % являются безопасными для человека и животных. Значения острой ингаляционной токсичности и острой токсичности при внутрижелудочном введении в опытах на белых мышах позволяют отнести препараты к композициям 4-го класса опасности. Хроническая внутрижелудочная и ингаляционная токсичность отсутствуют. Препараты не обладают раздражающим и кожно-резорбтивным действием.

Полученные результаты послужили основой для использования пероксидных составов в качестве дезинфицирующих средств в процессах санации помещений по выращиванию молодняка крупного рогатого скота. Испытания дезинфектанта «Валисан-2» методом орошения и аэрозольной обработки помещений проводили в условиях хозяйства СПК «Вишневка 2002» Минского района Минской области на комплексе по откорму крупного рогатого скота. Результаты бактериологических исследований поверхностей помещения при дезинфекции методом орошения, отраженные в табл. 4, показали, что при обработке поверхностей помещения методом орошения 1 % раствором «Валисан-2» из расчета 0,5 дм³ на 1 м² и экспозиции 3 ч рост микробов в смывах отсутствовал, а через 24 ч после обработки выросли единичные колонии. При проверке патогенности выделенных микроорганизмов методом биопробы установлено, что культуры являлись не патогенными для лабораторных животных.

Таблица 4

Бактериологические исследования смывов с поверхностей помещений при использовании 0,5 и 1,0 % рабочих растворов «Валисан-2» методом орошения

Исследуемые объекты	Количество колониеобразующих единиц, КОЕ/см ²		
	До обработки и мойки	После обработки	
		экспозиция 3 ч	экспозиция 24 ч
Обработка 1,0 % «Валисан-2» (опытное помещение)			
Пол	206000 ± 8200	0	10 ± 1
Стена	81000 ± 2700	0	30 ± 0
Кормушки	196000 ± 3200	0	90 ± 2
Поилки	146000 ± 1800	0	90 ± 2
Обработка каустической содой (контрольное помещение)			
Пол	131070 ± 5500	787 ± 150	1 340 ± 256
Стена	55600 ± 5227	477 ± 154	813 ± 120
Кормушки	173870 ± 7745	873 ± 153	1 083 ± 283
Поилки	128400 ± 8712	663 ± 127	978 ± 99

Группа пероксидных дезинфектантов была испытана в производственных условиях ряда мясо-молочных предприятий: ОАО «Гродненский мясокомбинат», КУП «Минский мясокомбинат», ОУП «Лидский мясокомбинат», ОАО «Минская птицефабрика имени Н. К. Крупской» в условиях хозяйства СПК «Вишневка 2002» Минского района Минской области на комплексе по откорму крупного рогатого скота и др. Дезинфекцию проводили с помощью аэрозольного способа, при котором дезинфектант переводится в мелкодисперсное состояние и периодически вводится в воздушную среду производственных помещений.

Производственные испытания «Нависан» показали, что применение 0,5 % рабочего раствора при расходе 30 см³/м³ и экспозиции 60 мин обеспечивает стерилизующее бактерицидное действие на тест-культуры и эффективно снижает микробный фон атмосферы и технологического окружения производственной среды, что свидетельствует о перспективности его применения для санитарной обработки объектов молочной и мясоперерабатывающей промышленности. В аналогичных условиях такие же результаты были получены и для исследованных препаратов на основе уксусной кислоты, но при концентрации рабочего раствора 5 %.

В результате испытаний на базе МРУП «Агрокомбинат Ждановичи» Минской области установлено, что при еженедельной одноразовой профилактической обработке 5 % рабочим раствором препарата «Валисан-К» сельскохозяйственных животных путем их прохождения через ванны с препаратом в течение 2 месяцев новых гнойно-некротических поражений копыт у животных опытной группы не наблюдалось, в отличие от коров контрольной группы, обрабатываемых традиционными препаратами. Еженедельная аэрозольная обработ-

ка ран, инфицированных гноеродной культурой золотистого стафилококка, 5 % раствором «Валисан-К» приводила к быстрому выздоровлению животных, заживлению ран без нагноения.

В ходе разработки композиционного состава ветеринарного дезинфицирующего средства с моющим эффектом «Тубисан», обеспечивающего полную инактивацию возбудителей туберкулеза, исследовано влияние введения различных компонентов из группы ЧАС и поверхностно-активных веществ различной природы на бактерицидную активность и моющую способность рабочих растворов препарата. При введении катамина и ПАВ в состав стабилизированной дезинфицирующей пероксидной композиции на основе пропионовой кислоты наблюдалось усиление бактерицидной активности. Водный раствор 1,5 % концентрации дезинфицирующей композиции, содержащей неионогенный ПАВ, обеспечивал 100 % бактерицидный эффект. Увеличение содержания ПАВ в составе препарата позволило снизить эффективную концентрацию раствора дезинфектанта до 1 %. Необходимо отметить, что контрольный препарат «Полисепт» обеспечивал частичную инактивацию смеси суспензий тест-культур микроорганизмов *Ps. aeruginosa*, *E. coli*, *Staph. aureus*, *Salm. enteritidis*, *Strept. fecalis*. только при концентрации 3 %.

Высокая бактерицидная активность (100 %) дезинфицирующего средства с моющим эффектом «Тубисан» подтверждена испытаниями на базе ЗАО «Клевица» УП «Борисовский комбинат хлебопродуктов» при обработке помещений для содержания подсосных свиноматок с поросятами. Препарат эффективен при концентрации 1 % в случае заболеваний, вызываемых микроорганизмами I и II групп чувствительности (стафилококки, стрептококки, кишечная палочка, пастереллы, сальмонеллы, гемофилы, бруцеллы, рожи, актинобацилярная плеввропневмония свиней, ринотрахеит, вирусная диарея, респираторно-синтициальная инфекция, классическая и африканская чума свиней, репродуктивно-респираторный синдром, болезнь Ньюкасла, болезнь Гамборо, Алеутская болезнь норок и другие заболевания). В концентрации 1,5 % препарат полностью подавляет возбудителей туберкулеза.

При подборе композиционного состава дезинфектанта для обработки мелассы дрожжевого производства была поставлена задача: обеспечить низкую токсичность рабочих растворов препарата по отношению к дрожжам. Разработанный пероксидный препарат на основе лимонной кислоты «Меладез» проявляет высокую антимикробную активность ($RF > 5,0$) по отношению к бактериям *E. coli* (0,1 % – 15 мин), *P. aeruginosa* (0,1 % – 30 мин; 0,5 % – 15 мин); *S. aureus* (0,5 % – 15 мин, 0,25 % – 30 мин), но обладает мягким действием в отношении грибов *C. albicans* (2,5 % – 15 мин); *Asp. niger* (5,0 % – 30 мин). Как показано в табл. 5, «Меладез» является дезинфицирующим средством селективного действия, которое в рабочих концентрациях эффективно подавляет постороннюю микрофлору образцов мелассы, отличающихся разной степенью микробной обсемененности и групповым составом микроорганизмов-контаминантов, но не оказывает негативного влияния на жизнедеятельность культурных дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*.

Таблица 5

**Содержание микрофлоры в образцах мелассы, обработанной
дезинфицирующим средством**

Концентрация препарата в мелассе, %	Общее микробное число, КОЕ/см ³	Содержание клеток дрожжей в сусле* через 24 ч	Общее микробное число, КОЕ/см ³	Содержание клеток дрожжей в сусле* через 24 ч
	Меласса № 1		Меласса № 2	
0	$1,8 \cdot 10^3$		$2,9 \cdot 10^5$	
0,1	$1,2 \cdot 10^2$	10,6	$1,9 \cdot 10^3$	9,6
0,2	$3,2 \cdot 10^1$	8,9	$1,5 \cdot 10^2$	8,7
0,3	$2,8 \cdot 10^1$	7,0	$4,1 \cdot 10^1$	8,0
0,4	$2,4 \cdot 10^1$	5,3	$3,3 \cdot 10^1$	7,0
0,5	$1,1 \cdot 10^1$	4,3	$2,1 \cdot 10^1$	5,8
0,6	0	3,8	0	3,5

* В одном поле микроскопа.

Анализ полученных данных, представленных в табл. 5 и 6, позволяет утверждать, что концентрация пероксидного дезинфицирующего средства на основе лимонной кислоты в мелассном сусле, равная 0,3 %, является безопасной для производственных штаммов хлебопекарских дрожжей, позволяя снижать уровень микробной обсемененности посторонней микрофлорой на 2–4 порядка.

Производственные испытания на ОАО «Дрожжевой комбинат» разработанного пероксидного дезинфицирующего средства «Меладез» для обеззараживания мелассы дрожжевого производства показали, что его бактерицидная активность даже в минимальной концентрации 0,1 % вдвое превышает эффективность традиционно используемых хлорактивных препаратов.

Таблица 6

**Результаты сравнительных лабораторных испытаний нового
дезинфицирующего средства для обработки мелассы**

Наименование пробы	Общее микробное число, КОЕ/см ³	Дикие дрожжи, КОЕ/см ³	Молочнокислые бактерии, КОЕ/см ³	Лейкоцитосток, КОЕ/см ³	Гнилостные бактерии, КОЕ/см ³	Плесень, КОЕ/см ³
0,3 % дезинфектанта	0	$16 \cdot 10$	0	0	$16 \cdot 10$	0
0,4 % дезинфектанта	0	1	0	0	$7 \cdot 10$	0
Сусло до обработки	$20 \cdot 10^2$	$34 \cdot 10^2$	$4 \cdot 10^2$	$2 \cdot 10^2$	$7 \cdot 10^2$	в 10^{-1} нет
Сусло после обработки хлорной известью	$18 \cdot 10^2$	$18 \cdot 10^2$	$3 \cdot 10^2$	$2 \cdot 10^2$	$2 \cdot 10$	в 10^{-1} нет

Разработанные пероксидные дезинфицирующие средства на основе карбоновых кислот экологически безопасны, так как в процессе дезинфекции они разлагаются на воду, активный кислород и пищевые кислоты (молочную, лимонную, пропионовую), следы которых легко смываются с поверхности проточной водой. Это позволяет, в ряде случаев, исключить стадию промывки и производственных помещений после дезинфекции. Немаловажным преимуществом отечественных пероксидных препаратов является их низкая стоимость (как минимум вдвое) по сравнению с большинством зарубежных дезинфектантов на основе уксусной кислоты, присутствующих на рынке Республики Беларусь.

В настоящее время освоено серийное производство ряда разработанных пероксидных дезинфицирующих средств, которые широко используются на предприятиях мясной и молочной промышленности Республики Беларусь.

«Нависан-1» отмечен серебряной медалью на VII Московском международном салоне инноваций и инвестиций в 2007 г., серебряной медалью XIV Международного конгресса «Высокие технологии. Инновации. Инвестиции» 2008 г., дипломом на IX Московском международном салоне инноваций и инвестиций 2009 г.

«Валисан» награжден серебряной медалью на VII Московском международном салоне инноваций и инвестиций в 2007 г., а препарат «Суперсепт» – бронзовой медалью на VIII Московском международном салоне инноваций и инвестиций в 2008 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработаны дезинфицирующие средства широкого спектра действия на основе пероксидных соединений и низкомолекулярных органических кислот в сочетании с поверхностно-активными веществами, высокомолекулярными полимерными биоцидами и ЧАС.

Исследованы бактерицидные и токсикологические свойства дезинфицирующих композиций в зависимости от природы и концентрации активно действующих веществ и вспомогательных компонентов. В ходе лабораторных и производственных испытаний показаны преимущества разработанных препаратов по сравнению с традиционно используемыми антисептиками. Комбинированные надкислотные дезинфицирующие средства характеризуются не только высокой антимикробной активностью, но и низкой токсичностью, длительным действием и минимально негативным влиянием на экологию, сельскохозяйственных животных и человека.

Производство новых отечественных доступных по цене технологичных антисептических средств нового поколения позволило исключить импортные поставки зарубежных дезинфицирующих средств и перейти на использование более эффективной и экологически безопасной отечественной продукции для регулярной санации и дезинфекции пищевых производств и среды обитания продуктивных животных.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЕ ССЫЛКИ

1. Белов В. И., Арефьева Л. И., Лиманова В. Е. Актуальные вопросы совершенствования дезинфекционных и стерилизационных мероприятий. М. : Медицина, 1990. Ч. 2. С. 137–141.
2. Бахир В. М., Вторенко В. И., Леонов Б. И. [и др.] // Дезинфекционное дело. 2003. № 1. С. 32–39.
3. Герасимов В. Н. // Материалы Всерос. науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы теории и практики дезинфектологии». М., 2008. С. 97–99.
4. Федорва Л. С., Арефьева Л. И., Путинцева Л. С. Современные средства дезинфекции и дезинсекции. Характеристика, назначение, перспективы. М. : Медицина, 1991. С. 38–76.
5. Flemming H. C. // Zbl. Bakt. Hyg. 1984. Bd.179. № 2. S. 97–111.
6. Давиденко Т. И., Осейчук О. В., Алексеева Л. А. // Тр. Одес. политех. ун-та. 2003. Вып. 2(20). С. 1–5.
7. Методы проверки и оценки антимикробной активности дезинфицирующих и антисептических средств. Инструкция по применению. – Регистрационный № 11-20-204-2003; утв. 22.12.2003 Гл. гос. сан. врачом Респ. Беларусь.
8. Третьякова А. Д. Методические указания по определению токсических свойств препаратов, применяемых в ветеринарии и животноводстве. М. : Агропромиздат, 1988.
9. Волкова С. В., Клементенок Е. В., Ефремова М. И. // Поликлиника. 2005. № 1. С. 58–60.
10. Блекберн К. В. Микробиологическая порча пищевых продуктов. СПб. : Профессия, 2008.
11. Шабловский В. О., Тучковская А. В. [и др.] // Тр. БГУ. Сер. «Физиологические, биохимические и молекулярные основы функционирования биосистем». 2008. Т. 3. Ч. 2. С. 70–78.
12. Шабловский В. О., Тучковская А. В., Волков Н. В. [и др.] // Материалы VIII Международ. науч.-техн. конф. «Энерго- и материалосберегающие экологически чистые технологии». Гродно, 2009. С. 233–240.
13. Шабловский В. О., Тучковская А. В. [и др.] // Материалы междунар. науч.-техн. конф. «Новейшие достижения в области импортозамещения в химической промышленности и производстве строительных материалов». Минск, 2009. Ч. 2. С. 110–113.
14. Высоцкий А. Э., Шабловский В. О., Тучковская А. В., Лысенко А. П. // Вестн. БГУ. Сер. II. Химия. Биология. География. 2011. № 1. С. 36–42.
15. Шабловский В. О., Тучковская А. В. [и др.] // Материалы междунар. науч.-техн. конф. «Новые технологии рециклинга отходов производства и потребления». Минск, 2011. С. 133–136.
16. Шабловский В. О., Тучковская А. В. [и др.] // Материалы междунар. водно-хим. форума. Минск, 2012. С. 32–35.
17. Шабловский В. О., Тучковская А. В. [и др.] // Материалы междунар. науч.-техн. конф. «Новейшие достижения в области импортозамещения в химической промышленности в производстве строительных материалов». Минск, 2012. С. 83–86.
18. Шабловский В. О., Тучковская А. В., Рухля В. А. [и др.] // Материалы междунар. науч.-практ. конф. с участием государств – участников СНГ «Технологические тенденции повышения промышленной экологической безопасности, охраны окружающей среды, рациональной и эффективной жизнедеятельности человека». Минск : ГУ «БелИСА», 2013. С. 573–578.

Поступила в редакцию 10.12.2013.

УДК 541.136

Г. П. ШЕВЧЕНКО¹, Е. В. ТРЕТЬЯК¹, Е. В. ФРОЛОВА¹,
Ю. В. БОКШИЦ¹, Г. В. ШИШКО¹, А. В. АНТАНОВИЧ¹,
С. Е. КИЧАНОВ², Г. Е. МАЛАШКЕВИЧ³

ФОРМИРОВАНИЕ КОЛЛОИДНО-ХИМИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ ОПТИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СЛОЖНООКСИДНЫХ ФАЗ И ИХ СТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ

¹НИИ физико-химических проблем

Белорусского государственного университета, Минск, Беларусь

²Объединенный институт ядерных исследований, Дубна, Россия

³Институт физики Национальной академии наук Беларуси,
Минск, Беларусь

С использованием коллоидно-химических методов синтеза получены ультрадисперсные порошки композита $\text{Lu}_3\text{Al}_5\text{O}_{12} : \text{Ce}^{3+} + \text{Lu}_2\text{O}_3$. Методами оптической спектроскопии, рентгеновской и нейтронной дифракции исследованы их спектрально-люминесцентные свойства и структурные особенности в зависимости от концентрации оксида. Установлено образование стабильной дефектной структуры $\text{Lu}_3\text{Al}_5\text{O}_{12} : \text{Ce}^{3+}$ в присутствии Lu_2O_3 . Обсуждается влияние оксида на структурные и люминесцентные свойства системы «гранат + оксид», которое носит сложный характер и зависит не только от формирования устойчивой дефектной структуры граната и диффузии ионов Ce^{3+} из матрицы-хозяина в оксид, но и от взаимодействия (или его отсутствия) оксида с матрицей с образованием новых соединений.

The crystal structure and spectral luminescent properties of composite phosphors $\text{Lu}_3\text{Al}_5\text{O}_{12} : \text{Ce}^{3+} + \text{Lu}_2\text{O}_3$ synthesised by colloid chemical approach have been studied by means of X-ray and neutron powder diffraction and optical spectroscopy methods. The formation of stable defect structures of the $\text{Lu}_3\text{Al}_5\text{O}_{12} : \text{Ce}^{3+}$ in the presence of Lu_2O_3 has been evidenced. The influence of Lu_2O_3 on the structural and luminescence properties of “garnet-oxide” composite system was discussed. This influence has multiple nature and depends not only on the diffusion processes of Ce^{3+} ions from matrix to oxide and formation of defect structure of garnet, but on interaction (or it's absence) between Lu_2O_3 and matrix with the formation of new compounds.

Ключевые слова: композиты, алюмолютециевый гранат, нейтронная дифракция, коллоидно-химические методы.

Keywords: composites, aluminium luthetium garnet, neutron diffraction, colloid-chemical methods.

Сложнооксидные системы, допированные ионами РЗЭ, находят широкое применение в различных оптических устройствах, таких как светоизлучающие диоды, лазеры, томографы, детекторы рентгеновского и γ -излучения и др. Все возрастающие требования, предъявляемые к современной лазерной технике, люминофорам и наукоемкой продукции, приводят к необходимости постоянного улучшения характеристик таких материалов и поиску новых. Интерес вызывают гафнаты стронция и бария, допированные ионами редкоземельных элементов, как перспективные материалы для таких медицинских приложений, как компьютерная томография и позитронная эмиссионная томография [1–3]. Семейство боратов РЗЭ ($RM_3(BO_3)_4$) где R – Y и лантаноиды, M – Al, Ga, Se, Cr, Fe, также вызывает значительный интерес исследователей, поскольку они сочетают хорошие люминесцентные и ярко выраженные нелинейно-оптические свойства, характеризуются отсутствием концентрационного тушения вследствие относительно большого расстояния (5–6 Å) между ионами Ln–Ln и относятся к материалам нового поколения для лазеров [4]. Перспективными материалами для производства сцинтилляторов являются алюмолютециевые и алюмоиттриевые гранаты, которые характеризуются сравнительно высокой плотностью, что определяет их высокую тормозную способность к ионизирующему излучению [5, 6]. Кроме этого, указанные сцинтилляторы характеризуются высокой механической прочностью и радиационной устойчивостью.

В последнее время большое внимание уделяется получению оптически активных материалов не в виде монокристаллов, а в виде керамики, производство которой является менее энергоемким и затратным. Необходимой стадией в технологии получения керамики является получение вещества в порошкообразном состоянии с нанометровым размером частиц. Экономически выгодным способом формирования таких нанопорошков по сравнению с твердофазным синтезом являются методы коллоидной химии, в частности совместное осаждение гидроксосоединений металлов из раствора, при котором возможно в широких пределах варьировать условия синтеза и тем самым управлять составом, структурой, морфологией и, соответственно, рабочими характеристиками конечного продукта – многокомпонентного оксида. Так, применение этих методов позволяет тонко контролировать оптические свойства конечного материала за счет формирования метастабильных (аморфных) фаз с высокой концентрацией дефектов [7] или изменения кристаллического окружения иона-активатора. Все сказанное и определяет актуальность проводимых в лаборатории нанохимии исследований процессов синтеза с использованием методов коллоидной химии наноразмерных сложнооксидных систем, активированных ионами РЗЭ, и композитов на их основе, а также влияния условий синтеза на их структурные особенности и спектрально-люминесцентные свойства [8–20].

В данной статье представлены результаты детального исследования методом нейтронной дифракции структурных особенностей алюмолютециевого граната, активированного ионами Ce^{3+} (LuAG : Ce) и дополнительно содер-

жащего оксид лутеция ($\text{LuAG} : \text{Ce} + \text{Lu}_2\text{O}_3$), синтезированного с использованием коллоидно-химических методов, и их влияния на спектрально-люминесцентные свойства композита. Интерес к данному композиту связан с тем, что нами показана возможность получения на его основе высокоплотной скинтилляционной прозрачной керамики с высокой эффективностью радиoluminesценции и тормозной способностью к γ -излучению с энергией более 0,5 МэВ за счет введения в $\text{LuAG} : \text{Ce}$ наночастиц оксида лутеция [12]. Подчеркнем, что в случае исследования сложных оксидных соединений нейтронография является наиболее информативным структурным методом, позволяющим изучать атомную структуру кристаллов, содержащих легкие элементы, в частности кислород, что во многих случаях затруднительно сделать с помощью рентгенографии.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Синтез золя $\text{Lu}_2\text{O}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$. Золь Lu_2O_3 получали методом обратного осаждения: 0,1 М водный раствор $\text{Lu}(\text{NO}_3)_3$ при постоянном перемешивании медленно прикапывали к раствору аммиака ($\rho = 0,983 \text{ г/см}^3$) до $\text{pH} \sim 9,0-9,5$. Образующийся осадок промывали дистиллированной водой методом декантации до начала самопроизвольной пептизации, а затем обрабатывали ультразвуком в присутствии разбавленного раствора HNO_3 в качестве пептизатора до получения слабо опалесцирующего золя ($\text{pH} \sim 5,0-5,5$). По данным ПЭМ, размер частиц Lu_2O_3 в золе составляет 40–60 нм. Концентрация Lu_2O_3 в золе, определенная гравиметрическим методом, равна 3,3 масс. %. Стабильность золь несколько месяцев.

Получение $\text{LuAG} : \text{Ce} + \text{Lu}_2\text{O}_3$. Ультрадисперсные порошки $\text{LuAG} : \text{Ce}$ получали соосаждением предшественника из водного раствора соответствующих солей и его последующей термообработкой на воздухе. Для синтеза использовали 1 М водные растворы нитратов Lu^{3+} , Al^{3+} , раствор гидрокарбоната аммония ($\sim 25 \text{ г} / 100 \text{ г}$ воды) и $\text{Ce}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. Все реактивы были марки «ч. д. а.» или «о. с. ч.». Осаждение проводили следующим образом. Исходные растворы солей $\text{Lu}(\text{NO}_3)_3$ и $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$, взятых в стехиометрическом соотношении по оксидам ($\text{Lu}_2\text{O}_3 : \text{Al}_2\text{O}_3 = 3 : 5$), смешивали, добавляли навеску $\text{Ce}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ из расчета 1 ат. % по замещаемому иону Lu^{3+} и перемешивали в течение нескольких часов. Полученный раствор со скоростью $\sim 3 \text{ см}^3/\text{мин}$ прикапывали к раствору осадителя — водному раствору гидрокарбоната аммония для обеспечения более гомогенного распределения катионов в предшественнике. Образующую суспензию предшественника делили на 4 равных части, к каждой из которых добавляли золь Lu_2O_3 из расчета 0, 10, 20 и 30 масс. % Lu_2O_3 в $\text{LuAG} : \text{Ce}$. Осадки предшественника выделяли центрифугированием, промывали 2 раза дистиллированной водой и высушивали на воздухе при 80°C в течение 12 ч, а затем двухстадийно прогревали на воздухе при 600°C 2 ч и 1300°C 2 ч.

Рентгенофазовый анализ образцов проводили на дифрактометре HZG 4A с использованием CuK_α -излучения в режиме накопления сигнала от 5 до 80° с шагом 0,02°. Морфологию и размер частиц исследуемых образцов определяли методом сканирующей электронной микроскопии на приборе LEO-1420. Спектры фотолюминесценции измеряли при комнатной температуре на спектрофлуориметре СДЛ-2. Длина волны возбуждения люминесценции в эксперименте составляла $\lambda_{\text{возб}} = 440$ нм. Полученные спектры корректировали на спектральную чувствительность системы регистрации и представляли в виде зависимости числа квантов на единичный интервал длин волн от λ . Эксперименты по нейтронной дифракции проводили на спектрометре ДН-12 [21] импульсного высокопроточного реактора ИБР-2 (ЛНФ им. И. М. Франка, ОИЯИ, Дубна). Дифракционные спектры измеряли при углах рассеяния $2\theta = 135^\circ$. Для данного угла рассеяния разрешение дифрактометра на длине волны $\lambda = 2\text{Å}$ составляло $\Delta d/d = 0,012$. Характерное время измерения одного спектра – 1 ч. Объем исследуемых образцов составлял ~ 50 мм³. Анализ дифракционных данных производили методом Ритвельда с помощью программ MR1A [22].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По данным СЭМ, образцы LuAG : Ce и LuAG : Ce + Lu₂O₃ представляют собой порошки, состоящие из скоплений частиц округлой формы. Наличие спаек между частицами свидетельствует о начале процесса спекания при 1300 °С.

Средний размер частиц в образцах LuAG : Ce + Lu₂O₃ с 0, 10, 20 и 30 масс. % Lu₂O₃ составляет соответственно 225 ± 5 , 181 ± 5 , 122 ± 5 , 178 ± 5 нм. Немного меньший средний размер частиц в образцах, содержащих Lu₂O₃, может быть связан с тем, что Lu₂O₃, имеющий более высокую температуру плавления, чем LuAG : Ce, препятствует росту частиц LuAG : Ce в процессе термообработки предшественника.

На рис. 1 представлены рентгеновские дифракционные спектры исходного образца LuAG : Ce и образцов композита LuAG : Ce + Lu₂O₃. На рентгенограммах всех образцов присутствуют дифракционные пики, соответствующие кубической структуре LuAG : Ce с пространственной группой *Ia3d* [23]. В случае образцов LuAG : Ce + 20 % Lu₂O₃ и LuAG : Ce + 30 % Lu₂O₃ на их дифрактограммах наряду с дифракционными пиками, соответствующими основной фазе LuAG : Ce, наблюдается появление дополнительных максимумов при углах $2\theta \sim 35^\circ$ и $\sim 45^\circ$ (обозначены символом *), которые относятся к наиболее интенсивным отражениям, характерным для фазы Lu₂O₃ с кубической структурой (пространственная группа *I213*).

Параметр элементарной ячейки (*a*) исходного LuAG : Ce и композита LuAG : Ce + Lu₂O₃, а также размеры областей когерентного рассеяния (ОКР) и параметры внутренних напряжений (ϵ) исследуемых образцов, рассчитанные методом Вильямсона–Холла [24–25], представлены в таблице.

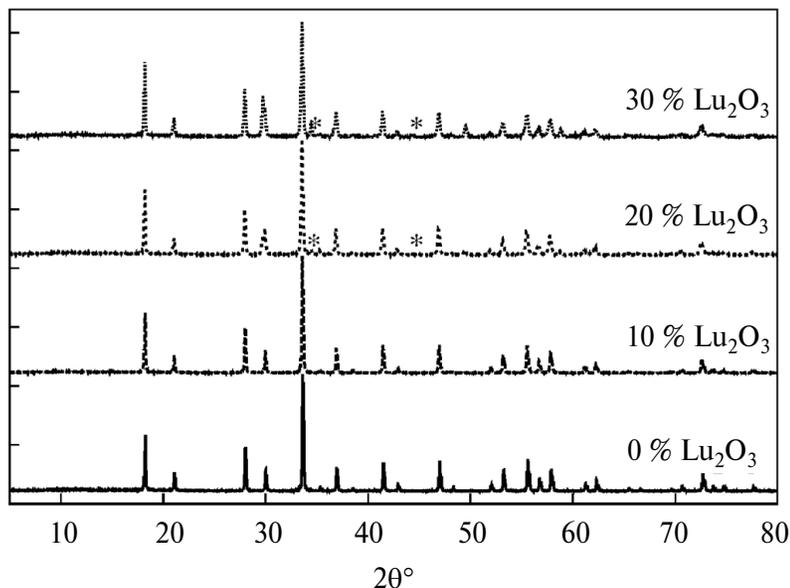


Рис. 1. Рентгенограммы порошков LuAG : Ce + Lu₂O₃ с различным содержанием Lu₂O₃

Как следует из таблицы, введение оксида лютетия в LuAG : Ce приводит к увеличению параметра a и значения ОКР, но особенно значительно изменяется величина внутренних напряжений (ϵ) с ростом концентрации Lu₂O₃ в композите. Предположительно, с учетом особенностей коллоидно-химического метода синтеза, который позволяет получать системы с высокой поверхностной энергией [26], увеличение параметра a и величины внутренних напряжений (ϵ) связано с образованием в присутствии Lu₂O₃ более дефектной структуры LuAG : Ce [27].

Характеристики образцов LuAG : Ce + Lu₂O₃

Концентрация Lu ₂ O ₃ , %	a , Å	ОКР, нм	ϵ , 10 ⁻⁵
0	11,87	59,5	2,1
10	11,89	66,3	4,9
20	11,90	63,3	7,8
30	11,91	68,6	11

На рис. 2 представлены спектры люминесценции образцов LuAG : Ce и LuAG : Ce + Lu₂O₃ и вторые производные этих спектров, которые позволяют выявить количество и положение перекрывающихся полос под сложным контуром. Видно, что спектры люминесценции (рис. 2, а) всех образцов характеризуются слаборазрешенным дублетом с максимумами при $\lambda_{\max} \approx 510$ и 550 нм. Явного сдвига положения максимумов этого дублета в зависимости от концен-

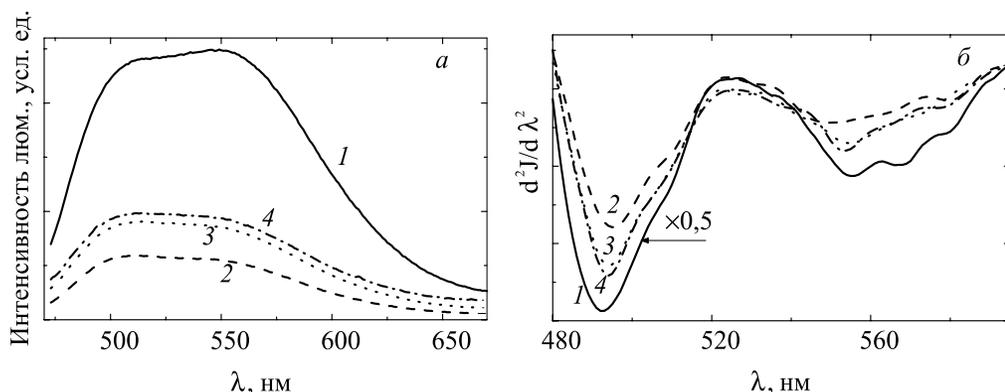


Рис. 2. Спектры фотолюминесценции (а) и их вторые производные (б) порошков LuAG : Ce + Lu₂O₃ с различной концентрацией Lu₂O₃:
1, 2, 3, 4 – 0, 10, 20, 30 масс. %

трации Lu₂O₃ не наблюдается, однако имеет место изменение их относительной интенсивности. В случае исходного образца LuAG : Ce характерна более высокая интенсивность длинноволновой составляющей, а для образцов LuAG : Ce + Lu₂O₃ более интенсивной является коротковолновая составляющая.

Кроме того, интегральная интенсивность люминесценции исходного образца при добавлении Lu₂O₃ уменьшается. Наибольшее уменьшение (в ~4 раза) наблюдается в случае образца LuAG : Ce + 10 % Lu₂O₃. При увеличении концентрации Lu₂O₃ более 10 % наблюдается небольшой рост интегральной интенсивности люминесценции, но все равно она остается значительно меньше, чем у LuAG : Ce. Кривые вторых производных спектров люминесценции (рис. 2, б) характеризуются несколькими минимумами в области длинноволновой составляющей дублета и одним минимумом и плечом в области коротковолновой, причем положение этих минимумов зависит от концентрации Lu₂O₃ в LuAG : Ce.

Нейтронные дифракционные спектры образцов исходного LuAG : Ce и LuAG : Ce + Lu₂O₃ представлены на рис. 3. Обработку полученных экспериментальных данных по нейтронной дифракции осуществляли в рамках структурной модели с кубической симметрией *Ia3d* [23]. В этой структурной модели атомы Lu(Ce) находятся в позициях 24(c) (1/8, 0, 1/4), атомы алюминия в позициях Al1 – 16(a) (0, 0, 0) и Al2 – 24(d) (3/8, 0, 1/4), а атомы кислорода в позициях 96(h) (x, y, z). Особенностью кубической структуры алюмолютециевых гранатов является наличие трех кристаллографических позиций с неэквивалентным кислородным окружением: искаженной додекаэдрической для атомов Lu/Ce, октаэдрической и тетраэдрической для атомов Al1 и Al2 соответственно [23].

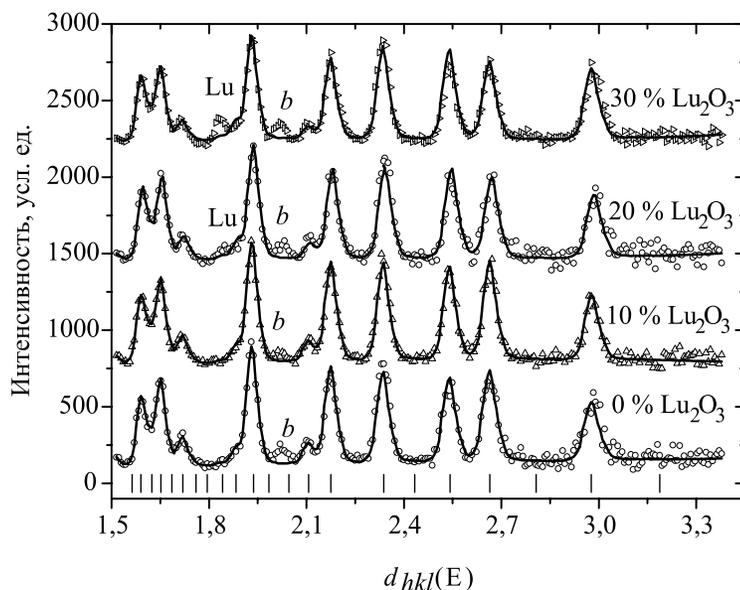


Рис. 3. Нейтронные дифракционные спектры образцов исходного LuAG : Ce и LuAG : Ce + Lu₂O₃. Вертикальными штрихами внизу показаны положения дифракционных пиков для кубической фазы с пространственной группой *Ia3d*. Символ «*b*» указывает дополнительный рефлекс от материала контейнера образца, а «*Lu*» – рефлексы от фазы оксида лутеция Lu₂O₃

На нейтронных дифракционных спектрах всех исследуемых образцов (см. рис. 3) присутствуют максимумы, соответствующие фазе LuAG : Ce. В спектрах образцов LuAG : Ce + 20 % Lu₂O₃ и LuAG : Ce + 30 % Lu₂O₃ присутствует дополнительный дифракционный максимум на $d_{hkl} \sim 1,9 \text{ \AA}$, который относится к рефлексу от кристаллической фазы Lu₂O₃, обнаруженной также методом рентгеновской дифракции.

На основе анализа нейтронных дифракционных спектров рассчитаны структурные параметры и межатомные длины связей для исследуемых образцов.

На рис. 4 представлена зависимость параметра кубической элементарной ячейки LuAG : Ce и длины связи Al–O в тетраэдрическом и октаэдрическом окружениях от концентрации Lu₂O₃. При добавлении Lu₂O₃ к LuAG : Ce и с увеличением его концентрации наблюдается как увеличение параметра элементарной ячейки LuAG : Ce (рис. 4, *a*), что согласуется с данными, полученными при анализе результатов РФА (см. таблицу), так и увеличение длины связи Al–O в октаэдрическом кислородном окружении. Длина связи Al–O в тетра-

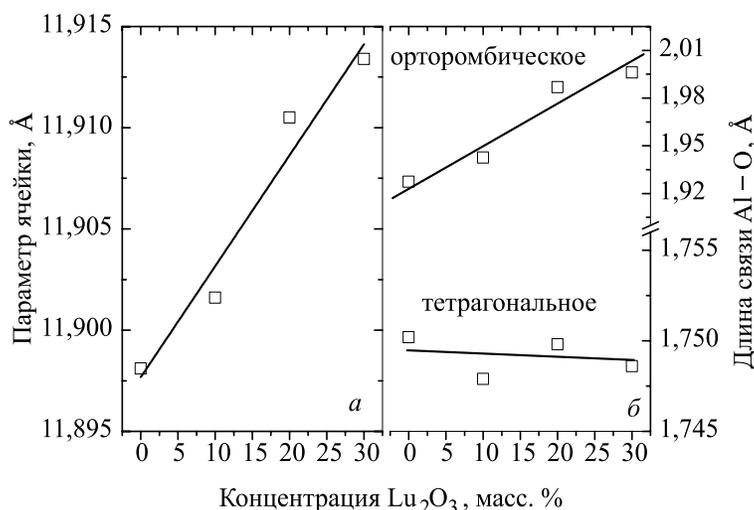


Рис. 4. Параметр элементарной ячейки (а) и длина связи Al—O в октаэдрическом и тетраэдрическом кислородном окружении (б) для образцов исходного LuAG : Ce и LuAG : Ce + Lu_2O_3 в зависимости от концентрации Lu_2O_3

эдрическом кислородном окружении при этом практически не изменяется (рис. 4, б).

На рис. 5 представлена зависимость длины связи Lu—O от концентрации Lu_2O_3 . При увеличении концентрации Lu_2O_3 наблюдается рост большей межатомной связи Lu—O1 и уменьшение связи Lu—O2, что указывает на анизотропный характер изменения объема кислородного додекаэдра вокруг атомов Lu (Ce).

Для характеристики анизотропии изменения кислородного додекаэдра использовали следующий параметр искажения додекаэдра: $S = (l_{\text{Lu-O1}} - l_{\text{Lu-O2}}) / l_{\text{Lu-O}}$, где $l_{\text{Lu-O1}}$, $l_{\text{Lu-O2}}$ — длина связи Lu—O1, Lu—O2 соответственно, а $l_{\text{Lu-O}}$ — средняя длина связи Lu—O. Зависимость параметра S от концентрации Lu_2O_3 представлена на рис. 5, из чего следует, что степень искажения кислородного додекаэдра вокруг Lu^{3+} увеличивается с ростом количества оксида в LuAG : Ce.

Известно, что ион Ce^{3+} имеет простейшие электронные конфигурации $4f^1$ в качестве основной и $4f^05d^1$ в качестве возбужденной. Под действием спин-орбитального взаимодействия основной терм 2F расщепляется на мультиплеты $^2F_{5/2}$ и $^2F_{7/2}$ с расстоянием между ними для свободного иона около 2250 см^{-1} [28–29]. Поэтому наблюдаемый дублет в спектрах люминесценции (см. рис. 2, а) можно связать с переходами ионов Ce^{3+} из нижнего состояния смешанной $4f^05d^1$ оболочки на оба мультиплета терма 2F . Снижение относительной интенсивности длинноволновой компоненты этого дублета при введении Lu_2O_3 свидетельствует, что в случае исходного образца преобладают излучательные

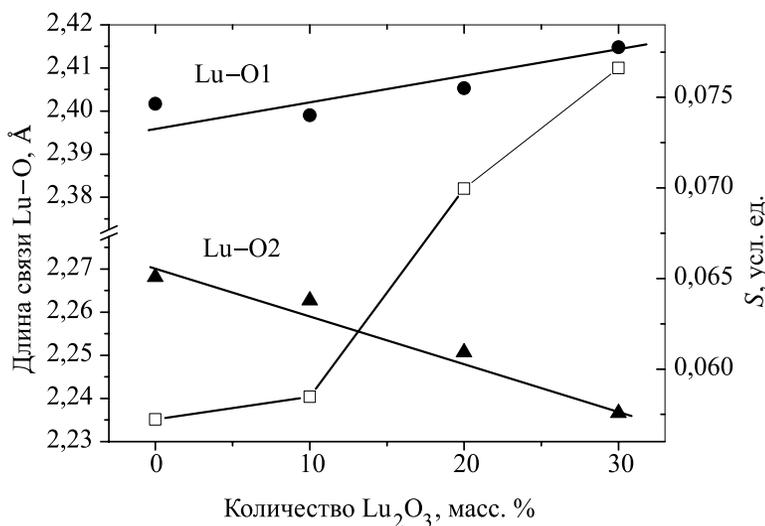


Рис. 5. Зависимость длины связей Lu—O (темные символы) и параметра структурного искажения кислородного додекаэдра S (светлые символы) для образцов исходного LuAG : Ce и LuAG : Ce + Lu_2O_3 от концентрации Lu_2O_3

переходы в состояние ${}^2F_{7/2}$, а для оксидсодержащего — в состояние ${}^2F_{5/2}$. Данный факт указывает на изменения в локальном окружении иона активатора в присутствии оксида лютетия.

Наличие таких изменений подтверждается и различием в положении минимумов на вторых производных спектров люминесценции (см. рис. 2, б). Как известно, положения этих минимумов соответствуют максимумам индивидуальных спектральных полос. Поэтому анализ рис. 2, б позволяет заключить, что состояние ${}^2F_{5/2}$ ионов Ce^{3+} в образце LuAG : Ce расщепляется на две слабозапрещенные штарковские компоненты с $\lambda_{\max} \approx 492$ и 508 нм, а состояние ${}^2F_{7/2}$ — на три с $\lambda_{\max} \approx 555$, 568 и 580 нм. Для образца LuAG : Ce+10 % Lu_2O_3 имеет место заметное уменьшение энергетического интервала между мультиплетами ${}^2F_{5/2}$ и ${}^2F_{7/2}$ и наиболее сильное изменение положения индивидуальных полос, соответствующих люминесцентному переходу в состояние ${}^2F_{7/2}$. По мере увеличения концентрации Lu_2O_3 значения λ_{\max} индивидуальных полос приближаются к таковым для образца LuAG : Ce. Представленные результаты свидетельствуют о вхождении оксида лютетия в структуру оптических центров Ce^{3+} . Это подтверждается и установленным анизотропным характером изменения кислородного додекаэдра вокруг Lu^{3+} , что должно приводить к искажениям кристаллографического окружения оптически активного иона Ce^{3+} в исследуемых образцах и, соответственно, к наблюдаемому изменению их спектрально-люминесцентных свойств.

Ранее нами методом нейтронной дифракции были исследованы особенности кристаллической структуры алюмоиттриевого граната (YAG : Ce), активированного ионами Ce^{3+} и дополнительно содержащего оксид лютеция (YAG : Ce + Lu_2O_3), полученного коллоидно-химическим методом, и изучено их влияние на спектрально-люминесцентные свойства в зависимости от условий синтеза [13]. Было показано, что добавление к высокодисперсному YAG : Ce наночастиц Lu_2O_3 значительно увеличивает интегральную интенсивность люминесценции системы и сдвиг ее максимума в длинноволновую область. Было сделано предположение, что наблюдаемый эффект обусловлен взаимодействием YAG : Ce и Lu_2O_3 на поверхности раздела фаз с образованием $(\text{Y}_{3-x}\text{Lu}_x)\text{Al}_5\text{O}_{12}$ и/или $\text{Lu}_3\text{Al}_5\text{O}_{12}$, а также с формированием ассоциатов дефектов, по-видимому, состава $[\text{Lu}^{3+}_{\text{Al}}]/[\text{V}_\text{O}]$.

В системе LuAG : Ce + Lu_2O_3 в отличие от системы YAG : Ce + Lu_2O_3 с учетом данных РФА и нейтронной дифракции отсутствует химическое взаимодействие между компонентами композита с образованием новых соединений в процессе термообработки. Отсутствие такого взаимодействия, возможно, связано с тем, что в соответствии с диаграммой состояния системы Lu_2O_3 – Al_2O_3 [30] для образования помимо граната фазы состава $\text{Lu}_4\text{Al}_2\text{O}_9$ необходимо, чтобы массовая доля дополнительно вводимого Lu_2O_3 превышала 30 % в композите.

Наблюдаемое уменьшение интенсивности люминесценции LuAG : Ce при добавлении Lu_2O_3 в указанных количествах можно предположительно объяснить следующим образом. В используемом режиме термообработки образцов (1300 °C) начинают протекать процессы диффузии ионов церия из LuAG : Ce в Lu_2O_3 как по вакансиям, так и по междоузлиям, что приводит к уменьшению их количества в LuAG : Ce и, как следствие, снижению интенсивности люминесценции, поскольку ионы Ce^{3+} в Lu_2O_3 не люминесцируют [31]. В случае образцов с 20 % и 30 % Lu_2O_3 диффузия ионов Ce^{3+} из LuAG : Ce в Lu_2O_3 становится более затрудненной, чем в случае образца с 10 % Lu_2O_3 , так как начинается формирование кристаллической фазы Lu_2O_3 . Это приводит к перераспределению ионов церия между фазами LuAG : Ce и Lu_2O_3 в сторону их большего содержания в LuAG : Ce, в результате чего и наблюдается некоторое, хотя и незначительное, увеличение интенсивности люминесценции в этих образцах.

При введении Lu_2O_3 в YAG : Ce также имеет место перераспределение ионов Ce^{3+} в системе, однако оно происходит не между фазой YAG и Lu_2O_3 , а между фазой YAG и образующимися дополнительными фазами $(\text{Y}_{3-x}\text{Lu}_x)\text{Al}_5\text{O}_{12}$ и/или $\text{Lu}_3\text{Al}_5\text{O}_{12}$, в которых ион Ce^{3+} хорошо люминесцирует, при этом вследствие изменения состава матрицы наблюдается смещение максимума люминесценции Ce^{3+} в длинноволновую область.

Основываясь на результатах данной работы и предыдущих работ по исследованию нанокompозитной системы YAG : Ce + Lu_2O_3 [13, 32–34], можно

предположить, что хотя в процессе термообработки $\text{LuAG} : \text{Ce} + \text{Lu}_2\text{O}_3$ и не фиксируется образования новых фаз, однако при добавлении Lu_2O_3 происходит формирование устойчивой дефектной структуры в кислородной подрешетке граната, что, по-видимому, и обуславливает наблюдаемое изменение относительной интенсивности максимумов дублета в спектре $\text{LuAG} : \text{Ce} + \text{Lu}_2\text{O}_3$ (см. рис. 2). С учетом литературных данных [32–34] наиболее вероятными дефектами являются кислородные вакансии и антиструктурные дефекты $[\text{Lu}^{3+}_{\text{Al}}]$ (катионы Lu^{3+} в позициях катионов Al^{3+}), а также их ассоциаты. Считается, что появление антиструктурных дефектов типа $[\text{R}^{3+}_{\text{Al}}]$, где $\text{R} = \text{Y}, \text{Lu}$, всегда сопровождается формированием кислородных дефектов в ближайшем кристаллическом окружении R^{3+} . В работе [13] для композитной системы $\text{YAG} : \text{Ce} + \text{Lu}_2\text{O}_3$ обнаружено формирование дефектов преимущественно в кислородных октаэдрах $\text{Al}-\text{O}$. Согласно нашим результатам в системе $\text{LuAG} : \text{Ce} + \text{Lu}_2\text{O}_3$ также наблюдается заметное увеличение длины связи $\text{Al}-\text{O}$ в кислородном октаэдре. Так, если максимальное изменение длины связи $\text{Al}-\text{O}$ для $\text{YAG} : \text{Ce} + \text{Lu}_2\text{O}_3$ не превышает $\sim 0,04 \text{ \AA}$ [13], то наши данные по образцам $\text{LuAG} : \text{Ce} + \text{Lu}_2\text{O}_3$ указывают на значительно большее (до $\sim 0,07 \text{ \AA}$) увеличение длины связи $\text{Al}-\text{O}$ кислородного октаэдра (см. рис. 4). Это может указывать на значительный рост количества антиструктурных дефектов $[\text{Lu}^{3+}_{\text{Al}}]$ в системе $\text{LuAG} : \text{Ce} + \text{Lu}_2\text{O}_3$ по сравнению с системой $\text{YAG} : \text{Ce} + \text{Lu}_2\text{O}_3$, приводящих к потерям при электрон-фононном взаимодействии и росту вероятности безызлучательных переходов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С использованием коллоидно-химических методов синтеза получены ультрадисперсные порошки композита $\text{LuAG} : \text{Ce} + \text{Lu}_2\text{O}_3$ с размерами частиц в пределах 120–180 нм, и методами оптической спектроскопии и нейтронной дифракции исследованы их спектрально-люминесцентные свойства и структурные особенности в зависимости от количества оксида. На основании представленных данных можно заключить, что спектрально-люминесцентные свойства исследуемой сложнооксидной композитной системы «гранат + оксид» в значительной степени определяются изменением таких структурных параметров, как изменение параметров решетки, длины связей $\text{Al}-\text{O}$ для кислородного октаэдра, $\text{Lu}-\text{O}$ в додекаэдрическом искаженном кислородном окружении. Такие изменения обусловлены особенностями синтеза этих систем и указывают на значительный рост количества дефектов, наиболее вероятными из которых являются кислородные вакансии и антиструктурные дефекты $[\text{Lu}^{3+}_{\text{Al}}]$. Изменения структурных параметров в композите $\text{LuAG} : \text{Ce} + \text{Lu}_2\text{O}_3$ приводят к искажению кристаллографического окружения оптически активного иона Ce^{3+} и, соответственно, влияют на интенсивность его люминесценции и являются причиной перераспределения интенсивности люминесценции между каналами релаксации в состояния ${}^2F_{5/2}$ и ${}^2F_{7/2}$. Для нанокompозитных

систем «гранат + оксид» их спектрально-люминесцентные свойства зависят также от диффузии ионов РЗЭ из матрицы хозяина в оксид и от взаимодействия оксида с матрицей с образованием новых соединений, в которых ион-активатор может находиться в оптически активном и/или неактивном состоянии [13].

Представленные результаты получены впервые и показывают, что использование коллоидно-химических методов синтеза позволяет существенно влиять на люминесцентные свойства сложнооксидных композитных систем, активированных ионами РЗЭ, путем изменения их структурных характеристик, определяемых условиями этого синтеза.

Работа выполнена при поддержке Белорусским республиканским фондом фундаментальных исследований в рамках проекта Х12Д-005.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЕ ССЫЛКИ

1. Zhou B.-Z., Zhou G.-H., An L.-Q. [et al.] // *Ceramics International*. 2009. Vol. 35, № 6. P. 2521–2524.
2. Lauria A., Chiodini N., Mihokova E. [et al.] // *Optical Materials*. 2010. Vol. 32, № 10. P. 1356–1359.
3. Van Loef E. V., Higgins W. H., Glodo J. [et al.] // *IEEE Transactions on Nuclear Science*. 2007. Vol 54, № 3. P. 741–743.
4. Chai B. H. T. // *Optics & photonics news*. 1999. Vol. 10, № 1. P. 31–38.
5. Weber M. J. // *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*. 2004. Vol. 527, № 1–2. P. 9–14
6. Kindem J., Conwell R., Cherepy N. J. [et al.] // *Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (NSS/MIC) 2011 IEEE*. 23–29 Oct. 2011. P. 1621–1623.
7. Frolova E. V., Ivanovskaya M. I. // *Defects and Diffusion in Ceramics – Annual Retrospective VII*. Switzerland : Trans. Tech. Publications Ltd, 2005. P. 143–158.
8. Малашкевич Г. Е., Шевченко Г. П., Коржик М. В. / Люминофор для световых источников: патент РБ №12457, 2008.
9. Фролова Е. В., Шевченко Г. П., Ступак А. П. // *Свиридовские чтения : сб. ст. Вып. 7*. Минск, 2011. С. 119–126.
10. Шевченко Г. П., Третьяк Е. В., Прудников А. В. [и др.] // *Свиридовские чтения : сб. ст. Вып. 5*. Минск, 2009. С. 138–146.
11. Шевченко Г. П., Третьяк Е. В., Коржик М. В. // *Свиридовские чтения : сб. ст. Вып. 6*. Минск, 2010. С. 140–146.
12. Шевченко Г. П., Третьяк Е. В., Коржик М. В., Рахманов С. К. // *Доклады НАН Беларуси*. 2012. Т. 56, № 6. С. 56–61.
13. Кичанов С. Е., Фролова Е. В., Шевченко Г. П. [и др.] // *ФТТ*. 2013. Т. 55, № 4. С. 745–751.
14. Антанович А. В., Третьяк Е. В., Шевченко Г. П. // *Вестн. БГУ. Сер.2*. 2012. № 3. С. 26–30.
15. Tretyak E. V., Shevchenko G. P., Kichanov S. E. // *Physics, chemistry and application of nanostructures: proc. of Int. conf. Nanomeeting –2013, Minsk, 28–31 may 2013 / ed. V. E. Borisenko [et al.]*. Minsk, 2013. P. 430–433.

16. Малашкевич Г. Е., Шевченко Г. П., Фролова Е. В., Третьяк Е. В. Патент Респ. Беларусь №16315, 2012.
17. Малашкевич Г. Е., Шевченко Г. П., Шишко Г. В. Патент Респ. Беларусь №16458, 2012.
18. Кривонос Ю. И., Бучик Т. Ю., Шевченко Г. П. [и др.] // Сб. науч. тр.: Современные методы и технологии создания и обработки материалов. Кн. 2. Технологии и оборудование механической и физико-технической обработки. Минск, 2013. С. 278–283.
19. Bokshyts Yu. V. // Physics, chemistry and application of nanostructures: proc. of Int. conf. Nanomeeting –2013, Minsk, 28–31 may 2013 / ed. V. E. Borisenko [et al.]. Minsk, 2013. P. 128–130.
20. Tretyak E. V., Antanovich A. V. // Physics, chemistry and application of nanostructures: proc. of Int. conf. Nanomeeting –2013, Minsk, 28–31 may 2013 / ed. V. E. Borisenko [et al.]. Minsk, 2013. P. 297–300.
21. Aksenov V. L., Balagurov A. M., Glazkov V. P. [et al.] // Physica B. 1999. Vol. 265. P. 258–262.
22. Zloказov V. B., Chernyshev V. V. // J. Appl. Cryst. 1992. Vol. 25. P. 447.
23. Geller S. // Z. Kristallographie. 1967. Bd. 125. S. 1–47.
24. Williamson G. K., Hall W. H. // Acta Metall. 1953. Vol. 1. P. 22–31.
25. Ungar T., Gubicza J., Ribarik G., Borbely A. // J. Appl. Cryst. 2001. Vol. 34. P. 298.
26. Frolova E. V., Ivanovskaya M. I., Hlushonak H. K. // Optical Materials. 2006. Vol. 28. P. 660–664.
27. Liu X.-J., Li H.-L., Xie R.-J. [et al.] // J. Luminescence. 2007. Vol. 124. P. 75–80.
28. Laguta V. V., Slipenyuk A. M., Glinchuk M. D. [et al.] // Radiat. Meas. 2007. Vol. 42. P. 835–838.
29. Nikl M., Mares J. A., Solovieva N. [et al.] // J. Appl. Phys. 2007. Vol. 101. P. 033515.
30. Petrosyan A. G., Popova V. F., Gusarov V. V. [et al.] // J. Crystal Growth. 2006. Vol. 293. P.74–77.
31. Yen W. M. // J. Luminescence. 1999. Vol. 83–84. P. 399.
32. Zorenko Yu., Gorbenko V., Voloshinovskii A. // Phys. Stat. Sol. A. 2005. Vol. 202, № 6. P. 1113–1119.
33. Zorenko Yu., Mares J. A., Prusa P. // Radiation Measurements. 2010. Vol. 45. P. 389–391.
34. Nikl M., Yoshikawa A., Vedda A., Fukuda T. // J. Crystal Growth. 2006. Vol. 292, № 2. P. 416–421.

Поступила в редакцию 10.12.2013.

II

ХИМИЯ МОЛЕКУЛЯРНЫХ СИСТЕМ И КОМПЛЕКСНЫХ СОЕДИНЕНИЙ



УДК 547.326:544.2

**З. А. АНТОНОВА, В. С. КРУК,
Ю. В. МАКСИМУК, В. Н. КУРСЕВИЧ**

ИССЛЕДОВАНИЕ СОСТАВОВ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СМЕСЕЙ ЭФИРОВ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

*НИИ физико-химических проблем
Белорусского государственного университета, Минск, Беларусь*

Исследованы составы и свойства эфиров жирных кислот, полученных из различных растительных масел. Обсуждены различия в значениях физико-химических характеристик эфиров жирных кислот, обусловленные их жирнокислотным составом. Использование других масел вместо рапсового дает возможность регулировать отдельные характеристики дизельных биотоплив (окислительную стабильность, вязкость, низкотемпературные характеристики), что позволяет создавать биотоплива с заданными свойствами. Полученные данные могут служить основой для разработки технологии получения дизельного биотоплива из исследованных растительных масел и низших алифатических спиртов. Предложена методика расчета вязкости смесей метиловых эфиров жирных кислот. Проведены экспериментальные исследования промышленных образцов биотоплив, полученных по различным технологиям.

Compositions and properties of fatty acid methyl esters obtained from different vegetable oils were investigated. Differences in the values of basic physical and chemical characteristics of fatty acid esters stipulated by the fatty acid composition were discussed. The use of other oils instead of canola gives the opportunity to regulate characteristics of diesel biofuels (oxidative stability, viscosity, cold temperature properties) and thus allows it to design the defined kinds of biofuels with the required properties. The data obtained can serve as a basis for development of the technology of biofuels production using the investigated vegetable oils and the low aliphatic alcohols. The procedure of calculation the viscosity of fatty acid methyl esters mixtures was proposed. Experimental researches for industrial samples of biofuels produced by various technologies were carried out.

Ключевые слова: биотопливо жидкое, масла растительные, эфиры жирных кислот, состав жирнокислотный, физико-химические свойства.

Keywords: liquid biofuel, vegetable oils, fatty acid esters, fatty acid composition, physical and chemical properties.

Основным направлением энергетической политики Республики Беларусь, обладающей большим потенциалом биоресурсов, является использование местных видов топлив. В последние годы в нашей стране развиваются производства и использования жидкого биотоплива, получаемого из растительных масел [1–3]. Использование жидкого биотоплива в качестве альтернативы дизельному топливу из нефтяного сырья отвечает основным требованиям к энергоносителям: экологичность, наличие возобновляемых сырьевых источников и безопасность в эксплуатации [2].

Биотопливо, получаемое переэтерификацией триглицеридов рапсового масла метанолом, представляет собой смесь метиловых эфиров жирных кислот (МЭЖК), основу которой (более 90 %) составляют эфиры олеиновой, линолевой, линоленовой и пальмитиновой кислот.

Различные масличные культуры, а также их сорта характеризуются разным соотношением глицеридов жирных кислот, а иногда и их качественным составом [3]. В зависимости от этого наблюдаются расхождения в значениях вязкости, температур помутнения и застывания, плотности, поверхностного натяжения, кислотности, иодного числа масел и т. д. [4].

Физико-химические и эксплуатационные характеристики биотоплива определяются его жирнокислотным составом, который, в свою очередь, зависит от вида и сорта используемого масла [3]. Установление зависимостей величин основных свойств дизельного биотоплива от его жирнокислотного состава позволяет прогнозировать качественные параметры получаемых топлив и оценивать пригодность использования того или иного растительного масла в качестве сырья для его получения [5].

В настоящей работе экспериментально исследованы составы, физико-химические, термодинамические и термические характеристики смесей эфиров жирных кислот (ЭЖК), полученных из различных растительных масел. Изучена зависимость основных топливных характеристик от жирнокислотного состава.

ПОЛУЧЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ОБРАЗЦОВ СМЕСЕЙ ЭЖК, ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОСТАВА И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК

Экспериментальные образцы смесей ЭЖК (метиловый эфир рапсового масла (МЭРМ); этиловый эфир рапсового масла (ЭЭРМ); метиловый эфир масла редьки масличной (МЭМРМ); метиловый эфир горчичного масла (МЭГМ); метиловый эфир сурепного масла (МЭСМ)) получены переэтерификацией триглицеридов соответствующих растительных масел метанолом или этанолом в присутствии щелочного катализатора [5, 6, 7, 8]. Полученные реакционные смеси высушивали на роторном испарителе при 75 °С и остаточном давлении 35 мбар, а затем очищали вакуумной дистилляцией при 140–190 °С и 3 мбар.

Анализ растительных масел и полученных на их основе эфиров с целью установления жирнокислотного состава проводили на газожидкостном хроматографе «Цвет–800» с пламенно-ионизационным детектором и капиллярной колонкой *Supelco* № 19592-05 (60 м × 0,53 мм × 0,5 мкм) с наполнителем – привитый «*Carbowax 20M*», с программированием температуры в интервале 35–280 °С. Для идентификации эфиров, определения жирнокислотного состава и общего содержания эфиров в реакционной смеси использовали стандартные образцы *Supelco* 18920-1AMP, *Supelco* 4-7801 и метилгептадеканоат (*Fluka* 51633).

Содержание воды в исследуемых образцах определяли методом Карла Фишера с использованием кулонометрического титратора *Mettler Toledo*. Количество метанола – хроматографическим анализом газовой фазы, образующейся при нагревании образца с использованием в качестве внутреннего стандарта изопропанола. Кислотные и иодные числа определяли титриметрическим методом. В табл. 1 приведены усредненные значения составов полученных смесей эфиров жирных кислот.

Таблица 1

Усредненные составы полученных смесей ЭЖК

Наименование показателя	Эфиры жирных кислот				
	ЭЭРМ	МЭРМ	МЭМРМ	МЭГМ	МЭСМ
Массовая доля эфиров, %, из них:	98,0	99,5	98,9	98,5	99,2
C _{16:0}	6,6	6,4	6,1	4,3	3,1
C _{16:1}	0,4	0,3	0,2	0,2	0,2
C _{18:0}	2,8	2,7	3,6	2,6	2,7
Цис-C _{18:1}	51,1	50,1	30,4	31,2	14,3
Транс-C _{18:1}	1,6	1,8	0,9	1,7	1,0
C _{18:2}	23,2	23,7	19,8	12,0	17,2
C _{18:3}	11,7	12,0	17,1	14,3	12,6
C _{20:0}	0,5	0,5	0,8	0,8	0,9
C _{20:1}	1,4	1,6	6,8	9,4	8,8
C _{22:0}	0,1	0,1	0,3	0,3	0,5
C _{22:1}	0,6	0,8	14,0	23,2	38,7
Содержание воды, %	0,059	0,025	0,015	0,043	0,015

Окончание табл. 1

Наименование показателя	Эфиры жирных кислот				
	ЭЭРМ	МЭРМ	МЭМРМ	МЭГМ	МЭСМ
Иодное число, мг I ₂ / 100 г	119	120	123	114	114
Содержание метанола, %	0,02	0,02	0,04	0,03	0,03
Кислотное число, мг КОН / г	0,09	0,07	0,49	0,38	0,47

Для полученных образцов экспериментально исследованы температурные зависимости плотности и вязкости (в интервале 288–353 К), температуры вспышки, теплоты сгорания, термические характеристики, окислительная стабильность [9, 10, 11].

Определение плотности проводили в стеклянных пикнометрах объемом 10 см³, откалиброванных по бидистиллированной дегазированной воде для каждой температуры. Пикнометры взвешивали на аналитических электронных весах *Mettler Toledo AG 245* с дискретностью 0,0001 г.

Измерения вязкости проводили с использованием капиллярных вискозиметров с различным диаметром капилляра для двух взаимно перекрывающихся температурных интервалов. Калибровку вискозиметров проводили с применением стандартных образцов (ГСО) по вязкости.

Заданные температуры измерений поддерживали с точностью 0,01 °С при помощи «Термостата-А2». Погрешность экспериментальных значений не превышала ± 0,01 мм/с² для доверительного интервала Р = 95 %. Зависимости плотности и вязкости эфиров жирных кислот от температуры приведены в табл. 2 и 3.

Зольность исследуемых образцов определена методом сжигания в открытом тигле на электроплитке с последующим прокаливанием остатка в муфельной печи МИМП-3П при 600 °С до постоянного веса.

Таблица 2

Значения плотности ЭЖК (кг/м³)

Т, °С	Наименование ЭЖК			
	МЭГМ	МЭМРМ	МЭСМ	МЭРМ
15	881,1	880,2	880,4	883
20	877,3	876,1	876,2	880
40	858,7	856,9	857,2	867

Таблица 3

Значения кинематической вязкости ЭЖК (мм²/с)

Т, °С	Наименование ЭЖК			
	МЭГМ	МЭСМ	МЭМРМ	МЭРМ
20	9,29	9,16	7,56	8,33
30	6,92	6,84	5,89	6,43
40	5,68	5,51	4,72	5,00
50	4,63	4,42	3,83	3,62
60	3,77	3,75	3,21	3,53
70	3,20	—	—	3,02
80	2,73	—	—	2,62

Температура вспышки определена на регистраторе автоматическом «Вспышка А».

Методика определения температур помутнения и застывания заключалась в медленном охлаждении образца в стеклянной пробирке, помещаемой с сосуд с охлаждающей смесью, и визуальном определении температуры, при которой топливо мутнеет вследствие выделения примесей или отдельных составляющих топлива (температура помутнения) или остается неподвижным (температура застывания).

В табл. 4 приведены массовая доля сульфатной золы, температуры вспышки, температуры застывания и помутнения для ЭЖК.

Для определения теплот сгорания использовали бомбовый изопериболический калориметр В-08МА с изотермической водяной оболочкой [12]. Эффективная теплоемкость определена по бензойной кислоте марки К-3. Образцы массой 0,4–0,6 г сжигали в териленовых ампулах с использованием в качестве запала платиновой проволоки, помещенных в платиновый тигель.

Таблица 4

Массовая доля золы, температуры вспышки, температуры застывания и помутнения ЭЖК

Наименование ЭЖК	Зольность, %	Температура вспышки в закрытом тигле, °С	Температура помутнения, °С	Температура застывания, °С
МЭГМ	0,007	186 ± 1	– 1	– 24
МЭМРМ	0,009	177 ± 2	4	– 21
МЭСМ	0,007	184 ± 1	2	– 20
МЭРМ	0,004	174 ± 1	–	–

Таблица 5

Высшая теплота сгорания исследованных образцов ЭЖК, МДж/кг

Исходное сырье	Масло (М)	МЭ – М	Метиловые эфиры (МЭ)	ЭЭ – МЭ	Этиловые эфиры (ЭЭ)	Источник
Редька масличная	39,72 ± 0,02	+ 0,32	40,04 ± 0,07	–	–	статья
Горчица	40,07 ± 0,06	+0,18	40,25 ± 0,04	–	–	статья
Сурепица	40,09 ± 0,06	+ 0,19	40,28 ± 0,02	–	–	статья
Рапс	39,59 ± 0,04	+0,28	39,87 ± 0,05	+ 0,25	40,12 ± 0,07	статья
	39,78	+ 0,29	40,07	+ 0,34	40,41	[13]
	39,80 ± 0,01	+ 0,41	40,21 ± 0,04	–	–	[36]
	40,27	+ 0,16	40,43	+ 0,54	40,97	[13]
	40,33 ± 0,04	+ 0,02	40,35 ± 0,06	–	–	[36]
Подсолнечник	39,46	+ 0,25	39,71	+ 0,09	39,80	[13]
Лен	39,51	+ 0,49	40,00	– 0,35	39,65	статья

Расчет теплоты сгорания проводили на массу навески, пересчитанную к массе в вакууме, с учетом поправок на теплообмен калориметра с окружающей средой, сгорание терилена, образование азотной кислоты и приведение условий эксперимента к стандартным (100 кПа). Значения последних двух поправок не превышали 0,05 % от конечного значения.

Расчитанные по данным калориметрических опытов значения высших теплот сгорания для эфиров жирных кислот приведены в табл. 5.

Термические характеристики (ТГ, ДСК и ДТГ) ЭЖК определены методом дифференциально-термического анализа на синхронном термоанализаторе STA 449 C (NETZSCH). Исследования проводили в токе инертного газа и на воздухе в интервале температур 293–730 К в тиглях из оксида алюминия со скоростью нагревания 10 град./мин.

ЗАВИСИМОСТЬ ОСНОВНЫХ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЭЖК ОТ ЖИРНОКИСЛОТНОГО СОСТАВА

Результаты анализа жирнокислотного состава каждого из исследованных ЭЖК и растительных масел, использованных для их получения, практически идентичны (в пределах погрешности анализа). Из этого следует, что реакции переэтерификации глицеридов высших жирных кислот, входящих в состав масел, протекают с примерно одинаковыми кинетическими параметрами.

Низкое содержание метанола в полученных образцах свидетельствует о высокой степени очистки ЭЖК, что обеспечивает большие значения цетано-

вого числа и температуры вспышки дизельных биотоплив. Незначительное содержание влаги указывает на эффективность стадии осушки ЭЖК при их получении. Этот параметр является основным в процессе активного развития микроорганизмов, приводящих к образованию высоковязких слизей, засоряющих топливные фильтры.

Иодное число характеризует содержание непредельных соединений и может быть рассчитано непосредственно из результатов хроматографического анализа жирнокислотного состава смесей ЭЖК. Более высокое значение иодного числа для МЭМРМ обусловлено высоким содержанием линоленовой кислоты (~17 %), содержащей три двойные связи. Увеличение доли непредельных ЭЖК в смеси сопровождается снижением окислительной стабильности, и дальнейшее их использование в качестве топлива требует введения антиоксидантов.

На основании полученных экспериментальных данных для смесей ЭЖК рассмотрена возможность прогнозирования их характеристик в зависимости от жирнокислотного состава. Исследуемые образцы имеют примерно одинаковый качественный, но разный количественный состав. Проведенный анализ свидетельствует о незначительном влиянии жирнокислотного состава на величины плотности, изменяющиеся в пределах 0,2–0,3 %, и температуры вспышки от 1 до 5,5 %.

Изучению зависимости характеристик ЭЖК от их состава посвящен ряд работ [13–17], в частности предлагаются различные корреляции для вязкости [18–25], температуры застывания [21, 26], поверхностного натяжения [23, 27], теплоты сгорания [28], плотности [22, 23], температуры кипения [29], цетанового числа [30, 31] и т. д.

Большое число работ по изучению вязкости обусловлено практической значимостью этого параметра. Значения вязкости при температурах 50–80 °С необходимы для расчетов процессов испарения и смесеобразования, так как именно до этих температур нагревается топливо при его сжатии в нагнетательной секции топливного насоса. Рост вязкости приводит к увеличению дальности топливного факела, уменьшая долю объемного смесеобразования. При этом уменьшается угол рассеяния топливного факела, увеличивается средний диаметр капель.

Согласно литературным данным [32], при 20 °С вязкость растительных масел по сравнению с соответствующими МЭЖК приблизительно в 10 раз больше, а вязкости смесей эфиров могут отличаться между собой в 2 раза [14, 20] за счет различий вязкости индивидуальных эфиров. Например, вязкость метиллинолената ($C_{18:3}$) составляет 3,14, а метилэруката ($C_{22:1}$) – 7,33 мм²/с [18]. Максимальное различие между значениями вязкости исследуемых нами ЭЖК достигает 25 %.

Нами предложены корреляционные уравнения (с коэффициентом корреляции не ниже 0,9998), описывающие экспериментальные значения вязкости ЭЖК с погрешностью, не превышающей 0,2 % во всем исследуемом интервале температур (табл. 6).

Таблица 6

**Значения коэффициентов уравнения $\nu = a \cdot T^3 + b \cdot T^2 - c \cdot T + d$
для расчета значений вязкости ЭЖК**

Коэффициенты	ЭЭ	МЭ			
	PM	PM	MPM	ГМ	СМ
$(a \cdot 10^5)$	-1,51	-1,35	-1,67	-1,72	-2,28
$(b \cdot 10^3)$	3,41	3,05	3,63	3,90	4,86
$(c \cdot 10)$	-2,95	-2,64	-3,03	-3,36	-3,93
d	11,8	10,7	11,9	13,2	14,6

Наблюдаемые различия в значениях вязкости изученных образцов свидетельствуют о возможности оценки этого параметра аддитивными методами. Существует ряд методов расчета значений вязкости различных жидкостей [33] на основе мольной, объемной или массовой доли компонентов, входящих в состав смеси. Они используются, как правило, для получения оценочных значений.

Для расчета динамической вязкости (η) МЭЖК Алленом [20] было предложено уравнение: $\ln \eta = \sum_{i=1}^n y_i \ln \eta_i$, где: η – предсказанное значение вязкости, мПа · с; η_i – вязкость i -го эфира, мПа · с; y_i – массовая доля i -го эфира; n – число эфиров в смеси. Это уравнение является видоизмененным уравнением Грунберга – Ниссана [34], учитывающим межмолекулярные взаимодействия. В нашем случае этими взаимодействиями можно пренебречь, поскольку ЭЖК – неассоциированные ньютоновские жидкости [20, 35], представляющие собой смесь соединений, имеющих подобную химическую структуру. Данное уравнение использовано нами для расчета ν ЭЖК при 40 °С на основании значений ν индивидуальных эфиров [18] с учетом их массовой доли в смеси.

Значения ν для метилэйкозаноата ($C_{20} : 0$) и метилдеказаноата ($C_{22} : 0$) оценены по вкладу, рассчитанному как разность соответствующих значений метилпальмитата ($C_{16} : 0$) и метилстеарата ($C_{18} : 0$). Значения расчетных величин ν для смесей МЭ и их расхождения с экспериментальными данными приведены в табл. 7.

Абсолютные (0,1–0,6 мм²/с) и относительные (0,3–1,3 %) отклонения рассчитанных величин от экспериментальных значений меньше полученных в работах [19, 20]. Использование данной методики позволяет прогнозировать величину ν синтезируемых ЭЖК на основании жирнокислотного состава исходного растительного масла с погрешностью не более 2 %.

В литературе имеется достаточное количество данных по теплотам сгорания растительных масел и их эфиров [13, 14, 24, 36]. Данные работы [14], изменяющиеся в интервале 21–26 МДж/кг, представляются ошибочными, возможно, из-за отсутствия в расчете поправки на совместное с образцом сжигание бензойной кислоты. Полученные нами экспериментальные значения высшей

Таблица 7

Сравнение экспериментальных и рассчитанных значений вязкости ЭЖК

Наименование показателя	ЭЭ		МЭ			Метод испытаний
	PM	PM	MPM	GM	CM	
Плотность при 15 °С, кг/м ³	877	882	882	880	880	ISO 3675
Вязкость при 40 °С, мм ² /с	4,49	4,16	4,49	4,89	5,21	ISO 3104 (ГОСТ 33)
	—	4,18	4,45	4,83	5,19	расчет
	—	– 0,48	+ 0,89	+1,22	+ 0,38	Δ эксп. – расч., %

удельной теплоты сгорания, пересчитанные на сухой образец, наряду с литературными данными приведены в табл. 5. Наблюдается увеличение энергии сгорания масел (от 39,6 до 40,1 кДж/г) и ЭЖК (от 39,9 до 40,3 кДж/г) в цепочке рапсовое – редька масличная – горчичное – сурепное, что связано главным образом с уменьшением в жирнокислотных составах доли C_{18:1} (олеиновой) и увеличением доли C_{22:0} (эруковой) кислоты, имеющей более длинную углеводородную цепь. Расхождения в величинах теплот сгорания масел и синтезированных из них ЭЖК варьируются от + 0,02 до + 0,49 МДж/кг. Это увеличение связано с большим процентным содержанием водорода в ЭЖК по сравнению с исходными маслами. Из триглицерида триолеата при переэтерификации образуется три молекулы метилолеата, что соответствует увеличению содержания водорода на 0,40 %, а для трех молекул метилэруката – на 0,33 %. В соответствии с формулой Менделеева [37] это должно приводить к увеличению высшей теплоты сгорания на 0,5 МДж/кг для метилолеата и 0,42 МДж/кг для метилэруката. Полученные различия 0,18–0,32 МДж/кг для исследованных в данной работе масел и смесей ЭЖК меньше теоретически предсказуемых, что связано, вероятно, с потерей некоторого количества «тяжелых», но более энергоемких компонентов при вакуумной дистилляции синтезированных эфиров. Это подтверждается меньшей разницей в теплотах сгорания масел и ЭЖК с более высоким содержанием «тяжелых» эфиров, равной 0,18 и 0,19 МДж/кг для горчицы и сурепицы по сравнению с разницей 0,28 и 32 МДж/кг для рапса и редьки масличной соответственно.

Более высокая теплота сгорания этиловых ЭЖК по сравнению с метиловыми обусловлена наличием дополнительной СН₂-группы. Это различие при расчете по формуле Менделеева для метил- и этилолеата составляет 0,25 МДж/кг, что хорошо согласуется с разницей между МЭРМ и ЭЭРМ (0,25 МДж/кг).

Непосредственным образом от жирнокислотного состава зависят температуры помутнения и застывания. Увеличение доли насыщенных ЭЖК (кри-

сталлических при нормальных условиях) и доли эфиров с большей молярной массой ($C_{22} - C_{24}$) приводит к возрастанию температур помутнения и застывания, что ограничивает их использование в качестве топлива в зимний период.

Таким образом, при выборе растительного масла в качестве сырья для получения эфиров следует анализировать его жирнокислотный состав, позволяющий прогнозировать с достаточно высокой точностью характеристики синтезируемого топлива.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОМЫШЛЕННЫХ ОБРАЗЦОВ ЭЖК

Традиционно МЭЖК получают переэтерификацией рапсового масла метилатом калия или метанолом в присутствии щелочного катализатора. В результате реакции получают смесь, которая разделяется на две фазы: верхний слой – целевой продукт (МЭЖК), нижний – глицериновая фракция. Стехиометрически на 1 моль триглицеридов требуется 3 моля метанола, но на практике метанол берут в избытке для того, чтобы сдвинуть равновесие реакции в сторону образования МЭЖК. В присутствии щелочи наряду с основной реакцией протекают побочные процессы, наиболее значимыми из которых являются нейтрализация свободных жирных кислот с образованием мыла, омыление моно-, ди-, триглицеридов высших жирных кислот и МЭЖК. Выход МЭЖК и их чистота непосредственным образом зависят от температуры, молярного соотношения метанол/масло и концентрации щелочного катализатора.

Согласно нашим экспериментальным данным (табл. 8) главным фактором, влияющим на выход и чистоту ЭЖК, является концентрация катализатора, затем следуют температура и молярное соотношение спирт : масло. Чистота МЭЖК увеличивается, когда увеличиваются значения этих переменных. Однако при концентрации катализатора выше 1,3 % и температуре более 60 °С выход эфиров заметно уменьшается из-за побочных реакций омыления продукта.

Образующиеся в результате мыла растворяются в глицериновой фракции, что приводит к увеличению содержания ЭЖК в глицерине и снижению выхода. Оптимальными значениями переменных для получения МЭЖК, соответствующих требованиям ТНПА, являются: температура 25 °С, концентрация катализатора 1,3 % и молярное соотношение метанол/растительное масло 6 : 1. При молярном соотношении менее 6 : 1 реакция проходит неполностью. С увеличением молярного отношения затрудняется отделение глицерина и уменьшается выход эфиров.

Существует два способа выделения конечного продукта (МЭЖК) из реакционной смеси. Согласно первому способу эфиры (МЭЖК-1) после отделения от глицериновой фракции промывают раствором слабой кислоты, затем водой и сушат в вакууме. Второй способ заключается в выделении эфиров (МЭЖК-2) вакуумной дистилляцией при давлении 100–130 Па при температуре 170–220 °С без предварительной подготовки. Этот способ позволяет получать продукт 99–100 % чистоты, но при этом уменьшается его выход про-

Таблица 8

Результаты опытов по переэтерификации рапсового масла спиртами

Мольное соотношение	Количество катализатора (КОН), %	Температура, °С	Продолжительность реакции, ч	Выход, %
Метанол : масло				Метилловых эфиров
4,5 : 1	0,5	20	1	91,2
4,5 : 1	1,0	20	1	98,1
6 : 1	0,5	20	1	96,8
6 : 1	1,0	20	1	98,5
9 : 1	0,5	25	1	96,8
9 : 1	1,0	50	2	92,5
9 : 1	1,0	75	2	98,6
Этанол : масло				Этиловых эфиров
4,8 : 1	0,5	60	5	84,4
4,5 : 1	1,0	60	4	97,1
6 : 1	1,0	60	3	97,2
6 : 1	1,5	65	3	98,5

порционально количеству кубового остатка (от 5 % и выше), образующегося в результате омыления МЭЖК и осмоления продуктов, происходящих в щелочной среде при высоких температурах. Количество продуктов омыления и осмоления в конечном продукте зависит не только от температуры, но и от длительности процесса.

В результате проведенных исследований качественных характеристик более 50 промышленных образцов МЭЖК, очищенных разными способами, были установлены различия в их свойствах (табл. 9, 10).

Результаты хроматографического анализа МЭЖК, очищенных двумя разными способами, свидетельствуют, что полученные образцы отличаются по жирнокислотному составу. Состав очищенных вакуумной дистилляцией МЭЖК-2 отличается повышенным содержанием более легколетучих эфиров и практическим отсутствием эфиров с числом углеродных атомов 22 и выше, которые остаются в кубе. Значения иодных чисел МЭЖК-2, рассчитанные по жирнокислотному составу, на 7–8 % ниже экспериментальных значений, полученных титриметрическим методом (метод Вийса). Это свидетельствует о том, что образцы МЭЖК-2, очищенные вакуумной дистилляцией, содержат непредельные продукты пиролиза МЭЖК, не учитываемые в расчетном методе. В данном случае для получения истинных значений иодных чисел необходимо использовать только метод Вийса.

Таблица 9

Усредненные значения жирнокислотного состава промышленных образцов МЭЖК-1 и МЭЖК-2

Метилловый эфир кислоты	Содержание МЭЖК, масс. %	
	МЭЖК-1	МЭЖК-2
Пальмитиновая (C _{16:0})	4,6	5,2
Пальмитолеиновая (C _{16:1})	0,2	0,3
Стеариновая (C _{18:0})	1,6	1,7
Олеиновая (C _{18:1})	59,9	64,2
Линолевая (C _{18:2})	18,4	18,9
Линоленовая (C _{18:3})	10,2	7,8
Арахидовая (C _{20:0})	0,8	0,4
Гондоиновая (C _{20:1})	2,2	1,4
Бегеновая (C _{22:0})	0,4	0
Эруковая (C _{22:1})	1,5	0,1

Таблица 10

Значения качественных показателей МЭЖК, очищенных разными способами

Показатель	Требования к МЭЖК по СТБ 1657	МЭЖК-1	МЭЖК-2
Массовая доля МЭЖК, %	не менее 96,5	97	99–100
Стойкость к окислению, час по EN 14112	не менее 6	6	1
Иодное число, мг J ₂ /100 г по EN 14111	не более 120	110–113	119–120
Иодное число, мг J ₂ /100 г расчет по жирнокислотному составу по СТБ 1657		110–113	110–113

Окислительная стабильность исследуемых образцов определена *Rancimat*-методом [38]. Содержание МЭЖК в образцах, полученных после вакуумной дистилляции, достигает 99–100 %, однако стойкость к окислению составляет всего 1 ч. МЭЖК, очищенные традиционным способом, по стойкости к окислению соответствуют требованиям стандарта, но их чистота не превышает 97 %.

Для выяснения причин низкой стойкости к окислению МЭЖК-2 образцы исходного рапсового масла и продуктов его переэтерификации анализировали хроматографически на содержание в них природных антиоксидантов: токоферолов и стеренов (табл. 11). При вакуумной дистилляции природные антиоксиданты остаются в кубовом остатке, поэтому в МЭЖК-2 они не об-

Таблица 11

**Содержание токоферолов и стерина в рапсовом масле
и продуктах его переработки**

Образец	Суммарное содержание токоферолов, мг/100 г	Суммарное содержание стерина, мг/100 г
Масло рапсовое	80,9	340
МЭЖК-1	65,8	324
Глицериновая фракция	11,3	170,0
МЭЖК-2	—	следы
Кубовый остаток после вакуумной дистилляции МЭЖК	830	4150

наружены. Содержание токоферолов в МЭЖК-1 достаточно высоко, что обеспечивает необходимую стойкость к окислению. Таким образом, стойкость к окислению МЭЖК существенно зависит от способа их очистки.

Результаты термических исследований МЭЖК-1 и МЭЖК-2 [39] показали, что при нагревании образцов в токе инертного газа потеря массы происходит за счет испарения. Процессы окисления и деструкции наблюдаются при температурах выше 250 °С. На воздухе уже до 200 °С наблюдается деструкция МЭЖК, в дальнейшем сопровождающаяся, по-видимому, образованием продуктов димеризации и осмоления.

Полученные данные подтверждают предположение о том, что достижение высокой степени чистоты МЭЖК-2 сопровождается снижением выхода и ухудшением окислительной стойкости целевого продукта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведены комплексные экспериментальные исследования составов и физико-химических свойств эфиров жирных кислот, полученных из различных растительных масел (рапсового, горчичного, сурепного, редьки масличной). Исследованы зависимости основных характеристик (плотность, вязкость, энергия сгорания, низкотемпературные характеристики, окислительная стабильность и т. д.) от жирнокислотного состава. Предложена методика расчета вязкости смесей МЭЖК. В результате лабораторных исследований реакций переэтерификации рапсового масла низшими спиртами установлены оптимальные технологические параметры: температура, мольное соотношение реагентов, количество катализатора и продолжительность реакции. Проведены экспериментальные исследования промышленных образцов МЭЖК, полученных по различным технологиям. Отмечены наиболее существенные

различия в окислительной стабильности, значениях йодных чисел, жирнокислотном составе и обсуждены их причины.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЕ ССЫЛКИ

1. Смирский В. В., Антонова З. А., Крук В. С. // *Международ. аграрный журн.* 1998. № 1. С. 59–60.
2. Ивашкевич О. А., Кабо Г. Я., Антонова З. А. [и др.] // *Энергоэффективность.* 2005. № 6. С. 18–19.
3. Антонова З. А., Максимук Ю. В., Крук В. С. // *Энергоэффективные технологии. Образование. Наука. Практика : материалы междунар. науч.-практ. конф. / Минск : БНТУ, 2010. Т. 2. С. 3–6.*
4. Максимук Ю. В., Курсевич В. Н., Василенко А. Л. // *Масложировая промышленность.* 2006. № 5. С. 16–18.
5. Антонова З. А., Максимук Ю. В., Крук В. С., Курсевич В. Н. // *Тез. докл. III Междунар. науч.-техн. конф. «АИСТ-2011», 24–26 мая 2011 г. Минск, Беларусь. Минск, 2011. С. 29.*
6. Максимук Ю. В., Антонова З. А. // *Энергоэффективность.* 2008. № 1. С. 2–5.
7. Антонова З. А., Максимук Ю. В., Ракутько О. А. // *Тез. докл. 6-й Междунар. науч.-техн. конф. «Энерго- и материалосберегающие экологически чистые технологии», 1–2 нояб. 2005, г. Гродно. Гродно : ГрГУ, 2005. С. 180.*
8. Антонова З. А., Максимук Ю. В., Курсевич В. Н. [и др.] // *Рапс: масло, белок, биодизель : материалы междунар. науч.-практ. конф. в Жодино 25–27 сент. 2006 г. Минск : ИВЦ Минфина, 2006. С. 194–198.*
9. Maksimuk Yu. V., Charapennikau M. B., Antonava Z. A. // *Book of abstracts of Thermo International 2006, Boulder, USA, July 30 – August 4, 2006 / Boulder : NIST, 2006. P. 369.*
10. Antonava Z. A., Kabo G. J., Karpushenkova L. S. [et al.] // *Book of abstracts of Thermo International 2006, Boulder, USA, July 30 – August 4, 2006 / Boulder : NIST, 2006. P. 347–348.*
11. Maksimuk Yu. V., Kursevich V. N., Syschenko A. F. // *Abstracts of XVI International Conference on Chemical Thermodynamics in Russia (RCCT 2007), Suzdal, July 1–6, 2007 / Institute Chemistry of Solutions RAS – Ivanovo. 2007. S. 477.*
12. Воробьев Л. И. // *Инж.-физ. журн.* 1997. Т. 70, № 5. С. 828–839.
13. Lang X. // *Bioresource Technology.* 2001. Vol. 80. P. 53–62.
14. Dmitryshyn S. L., Dalai A. K., Chaudhari S. T. // *Bioresource Technology.* 2004. Vol. 92. P. 55–64.
15. Knothe G. // *Fuel Processing Technol.* 2005. Vol. 86. P. 1059–1070.
16. Rodrigues J. A., Cardoso F. P., Lachter E. R. // *J. Am. Oil Chem. Soc.* 2006. Vol. 83. P. 353–357.
17. Tong D., Hu C., Jiang K., Li Y. // *J. Am. Chem. Soc.* 2011. Vol. 88. P. 415–423.
18. Knothe G., Steidley K. R. // *Fuel.* 2005. Vol. 84. P. 1059–1065.
19. Krisnangkura K., Yimsuwan T., Pairintra R. // *Fuel.* 2006. Vol. 85. P. 107–113.
20. Allen C. A. W., Watts K. C., Ackman R. G. // *Fuel.* 1999. Vol. 78. P. 1319–1326.
21. Joshi R. M., Pegg M. J. // *Fuel.* 2007. Vol. 86. P. 143–151.
22. Tate R. E., Watts K. C., Allen C. A. W., Wilkie K. I. // *Fuel.* 2006. Vol. 85. P. 1004–1015.
23. Ejim C. E., Fleck B. A., Amirfazli A. // *Fuel* 2007. Vol. 86. P. 1534–1544.
24. Yuan W., Hansen A. C., Zhang Q., Tan Z. // *J. Am. Oil Chem. Soc.* 2005. Vol. 82. P. 195–199.
25. Kerschbaum S., Rinke G. // *Fuel.* 2004. Vol. 83. P. 287–291.
26. Imahara H., Minami E., Saka S. // *Fuel.* 2006. Vol. 85. P. 1666–1670.

27. *Shu Q., Wang J., Peng B.* // *Fuel*. 2008. Vol. 87. P. 3586–3590.
28. Семенов В. Г., Зинченко А. А. // *Химия и технология топлив и масел*. 2006. № 6. С. 42–44.
29. *Yuan W., Hansen A. C., Zhang Q.* // *Fuel*. 2005. Vol. 84. P. 943–950.
30. *Ramadhass A. S., Jayaraj S., Muraleedharan C., Padmakumari K.* // *Renewable Energy*. 2006. Vol. 31. P. 2524–2533.
31. *Ramirez-Verduzco L. F., Rodriguez-Rodriguez J. E., Jaramillo-Jacob A. R.* // *Fuel*. 2012. Vol. 91. P. 757–773.
32. Марченко А. П., Семенов В. Г. // *Химия и технология топлив и масел*. 2001. № 3. С. 31–32.
33. Рид Р., Праусниц Дж., Шервуд Т. Свойства газов и жидкостей Л. : Химия, 1982.
34. *Monnery W. D., Svrsek M. Y., Mehrotra A. K.* // *Can. J. Chem. Eng.* 1995. Vol. 73. P. 3–40.
35. *Srivastava A., Prasad R.* // *Indian J. Chem. Technol.* 2001. Vol. 8. P. 473–481.
36. Семенов В. Г., Семенова Д. У., Слипущенко В. П. // *Химия и технология топлив и масел*. 2006. № 2. С. 46–49.
37. Белосельский Б. С. *Технология топлива и энергетических масел*. М. : Изд-во МЭИ, 2005.
38. Антонова З. А., Крук В. С., Максимук Ю. В. // *Энерго- и материалосберегающие экологически чистые технологии: Тез. докл. VIII Междунар. науч.-техн. конф., 29–30 окт. 2009, г. Гродно / редкол. : А. И. Свириденко (отв. ред.) [и др.]. Гродно : ГрГУ, 2009. С. 70–71.*
39. Антонова З. А., Максимук Ю. В., Крук В. С., Курсевич В. Н. // *Химия и технология топлив и масел*. 2012. № 3. С. 3–6.

Поступила в редакцию 12.11.2013.

УДК 541.64

И. В. ВАСИЛЕНКО, Д. И. ШИМАН, Ю. А. ПИСКУН,
А. В. РАДЧЕНКО, А. Н. ФРОЛОВ, Л. В. ГАПОНИК,
С. В. КОСТЮК

СИНТЕЗ ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ ПОЛИМЕРОВ МЕТОДАМИ КОНТРОЛИРУЕМОЙ ИОННОЙ ПОЛИМЕРИЗАЦИИ

*НИИ физико-химических проблем**Белорусского государственного университета, Минск, Беларусь*

В работе изложены разработанные в лаборатории катализа полимеризационных процессов способы синтеза полимеров, содержащих функциональные группы на конце цепи, полученных методами катионной полимеризации и анионно-координационной полимеризации с раскрытием цикла. Впервые показана возможность синтеза реакционноспособных полиизобутиленов с высоким содержанием винилиденовых концевых групп (до 90 %) в широком диапазоне молекулярных масс от 1000 до 10000 в полярных и неполярных растворителях с использованием комплексов $AlCl_3$ с эфирами (Bu_2O или $i-Pr_2O$) в качестве соинициаторов. Разработан удобный способ синтеза поливиниловых эфиров в водно-органических средах (суспензии, дисперсии и эмульсии) в присутствии $BF_3 \times OEt_2$ – устойчивой к гидролизу кислоты Льюиса. Предложена эффективная методика синтеза функционализированных поли(ϵ -капролактон)ов, содержащих концевые винилокси-группы, которые в дальнейшем были использованы в качестве макромономеров в радикальной сополимеризации с малеиновым ангидридом.

In this work, the developed in laboratory of catalysis of polymerization processes methods of polymers synthesis bearing functional groups at the chain end obtained by cationic polymerization and anionic coordinative ring-opening polymerization are discussed. Highly reactive polyisobutylenes (*exo*-olefin end groups content $\geq 90\%$) in a wide range of molecular weights (from 1000 to 10000) in polar and non-polar solvents were synthesized for the first time using complexes of $AlCl_3$ with ethers (Bu_2O or $i-Pr_2O$) as coinitiators. A straightforward method towards functional poly(vinyl ethers) via aqueous cationic polymerization of isobutyl vinyl ethers using water tolerant $BF_3 \times OEt_2$ as coinitiator was proposed. The efficient methodology towards functionalized poly(ϵ -caprolactone)s was also developed in our laboratory and these biodegradable polymers were further used as macromonomers in the alternating copolymerization with maleic anhydride.

Ключевые слова: катионная полимеризация, виниловые эфиры, изобутилен, реакционноспособный полиизобутилен, полимеризация с раскрытием цикла, ϵ -капролактон, макромомеры, биоматериалы.

Keywords: cationic polymerization, vinyl ether, isobutylene, high reactive polyisobutylene, ring-opening polymerization, ϵ -caprolactone, macromonomers

В последнее время большой интерес представляет синтез полимеров, содержащих реакционноспособные функциональные группы на конце цепи. При этом предпочтение отдается одностадийным методам синтеза, поскольку это позволяет существенно упростить и удешевить технологический процесс. В связи с этим особое внимание уделяется созданию новых каталитических систем, обладающих более высокой активностью и селективностью по сравнению с традиционными катализаторами.

Среди функционализованных полимеров, получаемых методом катионной полимеризации, наибольший интерес представляет полиизобутилен. Так, полиизобутилены с низкой молекулярной массой (от 1000 до 2300), содержащие реакционноспособные винилиденовые группы, применяются в качестве промежуточных продуктов в синтезе беззольных присадок к топливам и маслам [1]. В промышленности такие полиизобутилены получают в присутствии комплексов BF_3 со спиртом или эфиром в качестве соинициатора из чистого изобутилена в углеводородах при умеренных температурах (от -20°C до -10°C) [2, 3, 4]. Фракцию C_4 , состоящую из изобутилена (46 %), бутена-1 (24 %), *транс*-бутена-2 (10 %), *цис*-бутена-2 (7 %) и углеводородов (13 %), полимеризуют в присутствии AlCl_3 или EtAlCl_2 , однако в этом случае образуется «классический» полиизобутилен, содержащий *три*- и *тетра*-замещенные олефиновые концевые группы, характеризующиеся низкой реакционной способностью (рис. 1) [5]. По этой технологии требуются дополнительные стадии хлорирования–дегидрохлорирования для получения реакционноспособных винилиденовых концевых групп. Реакционноспособные полиизобутилены выпускаются под торговыми марками *Glissopal*® (*BASF SE*, Германия), *Ultravis 10* (*BP Chemical Co.*), а «классический» полиизобутилен – *Parapol 950* (*Exxon Chemical Co.*).

Процессы синтеза полимеров в условиях классической катионной полимеризации, как правило, приводят к образованию полимеров, содержащих кратные связи на конце цепи, образующиеся в результате побочной реакции передачи цепи на мономер. Недавно были разработаны новые каталитические системы на основе кислот Льюиса, устойчивых к гидролизу, в присутствии которых возможно проведение катионной полимеризации виниловых мономеров в воде или водно-органических средах [6]. В данных условиях в результате передачи и/или обрыва цепи на H_2O образуются гидроксилсодержащие полистирол [7] и полициклопентадиен [8]. Эти монофункциональные полимеры можно использовать в качестве «строительных» фрагментов в синтезе блок-сополимеров, а дифункциональные – в качестве сшивающих агентов.

Широкие возможности в синтезе функционализованных полиэфигов на основе ϵ -капролактона, лактидов (L- и D,L-) и их сополимеров открывает контролируемая анионно-координационная полимеризация с раскрытием цикла. Моделирование природы концевой группы в таких системах можно проводить на стадии синтеза инициатора полимеризации – комплексного соединения общей формулы LMt-OR (L – полиидентатный лиганд, Mt – Ti, Al, Zn и др., R – требуемая функциональная группа). Поскольку внедрение мономера реализуется по связи Mt-O, то фрагмент инициатора мигрирует на конец полимерной цепи [9].

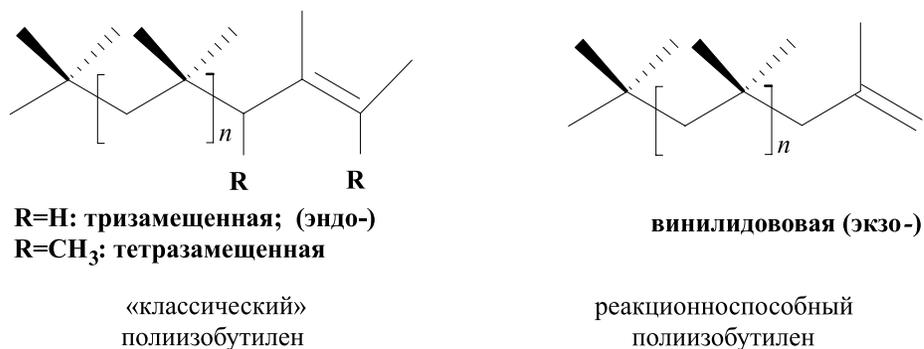


Рис. 1. Структура концевых групп «классического»
и реакционноспособного полиизобутилена

В данном обзоре обобщены результаты исследований в области синтеза функционализированных полимеров, проводимых в лаборатории катализа полимеризационных процессов в течение последних 5 лет по трем основным направлениям: 1) катионная полимеризация изобутилена в присутствии комплексов $AlCl_3$ с электронодонорами; 2) контролируемая полимеризация в воде или в водно-органических средах; 3) синтез биodeградируемых функционализированных (со)полиэфиров.

КАТИОННАЯ ПОЛИМЕРИЗАЦИЯ ИЗОБУТИЛЕНА

Трихлорид алюминия ($AlCl_3$) является одной из наиболее часто используемых в промышленности кислот Льюиса. Например, такие крупнотоннажные полимеры, как бутилкаучук, полиизобутилены с различной молекулярной массой (M_n), а также углеводородные и терпеновые смолы получают методом катионной полимеризации в присутствии $AlCl_3$ как соинициатора [10]. В настоящее время для получения функционализированных полиизобутиленов в промышленном масштабе используются каталитические системы на основе BF_3 . Главным недостатком таких каталитических систем является необходимость использования газообразного BF_3 , что приводит к коррозии оборудования. С другой стороны, из-за ужесточения стандартов производства топлив марок Евро 4 и Евро 5 потребность в реакционноспособном полиизобутилене постоянно возрастает. Ввиду этого в последние годы заметно увеличился интерес к разработке новых каталитических систем для синтеза реакционноспособного полиизобутилена [1, 11–18].

До недавнего времени $AlCl_3$ не использовался в синтезе реакционноспособного полиизобутилена из-за его высокой кислотности, приводящей к изомеризации макрокатиона с образованием *три*- и *тетра*-замещенных олефиновых концевых групп (см. рис. 1). Поэтому для преодоления указанных выше недостатков и учитывая результаты проводимых ранее исследований [19–21], нами было предложено использовать комплексы $AlCl_3$ с простыми эфирами в качестве соинициаторов полимеризации.

ПОЛИМЕРИЗАЦИЯ В ПРИСУТСТВИИ ИНИЦИИРУЮЩЕЙ СИСТЕМЫ CumOH/AlCl₃×OBU₂

Ранее нами было показано, что применение комплексов AlCl₃ с простыми эфирами в качестве соинициаторов полимеризации стирола приводит к снижению его льюисовской кислотности, с одной стороны, и повышению растворимости в органических растворителях, с другой стороны [19, 20]. Это позволило впервые провести контролируемую катионную полимеризацию стирола в системе 2-фенил-2-пропанол (CumOH / AlCl₃ × OBU₂) [21]. Данная иницирующая система (CumOH/AlCl₃ × OBU₂) была также исследована в полимеризации изобутилена (ИБ) (табл. 1).

Таблица 1

Катионная полимеризация изобутилена в присутствии AlCl₃×OBU₂^a

CumOH (мМ)	Соинициатор (мМ)	Температура (°С)	Конверсия (%)	M _n	M _w /M _n	F _n (ω) ^б (%)	F _n (α) ^в (%)
18	AlCl ₃ ×OBU ₂ (22)	– 60	85	2300	1,8	86	91
18	AlCl ₃ ×OBU ₂ (22)	– 40	62	1600	1,5	91	75
36	AlCl ₃ ×OBU ₂ (44)	– 40	73	1200	1,2	90	91
18	AlCl ₃ ×OBU ₂ (22)	– 20	49	1150	1,2	91	65
18	AlCl ₃ (7,5)	– 20	60	2300	2,8	10	17
– ^г	AlCl ₃ ×OBU ₂ (22)	– 20	46	1750	2,3	92	–

^a Условия полимеризации: [ИБ] 0,91 М; CH₂Cl₂/n-гексан 60/40 объемн.; время полимеризации: 3 мин.

^б Содержание концевой винилиденовой группы.

^в Содержание головной кумильной группы.

^г Время полимеризации: 30 мин.

Впервые было показано [13], что иницирующая система на основе эфира трихлорида алюминия, в отличие от суспензии AlCl₃ в CH₂Cl₂, позволяет синтезировать полимеры с высоким содержанием реакционноспособных винилиденовых концевых групп (F_n(ω) > 85 % для AlCl₃ × OBU₂ и < 10 % для AlCl₃) (табл. 1). Увеличение температуры реакции от –60 °С до –40 °С приводит к снижению конверсии мономера и среднечисловой молекулярной массы (M_n) (от 2300 до 1150), а также к сужению молекулярно-массового распределения (M_w/M_n от 1,8 до 1,2), но практически не влияет на содержание винилиденовых концевых групп (см. табл. 1). Однако функциональность полимеров по головной группе падает (F_n(α) от 91 % до 65 %) при увеличении температуры полимеризации, что, вероятно, связано с увеличением доли конкурентного протонного иницирования при температурах выше –40 °С. Использование высоких концентраций инициатора позволяет увеличить конверсию мономе-

ра и сузить молекулярно-массовое распределение синтезируемых полимеров. Следует отметить, что в отсутствие инициатора полимеризация протекает с низкой скоростью, хотя синтезированные полимеры характеризуются высоким содержанием концевых винилиденовых групп (до 92 %).

Структуру полученных изобутиленов исследовали спектроскопией ЯМР ^1H и MALDI-TOF масс-спектрометрией. На рис. 2 представлен типичный спектр ЯМР ^1H полиизобутилена, синтезированного в присутствии иницирующей системы $\text{CumOH}/\text{AlCl}_3 \times \text{OBu}_2$. В олефиновой области спектра обнаруживаются два основных сигнала при 4,64 и 4,85 м. д. (h и h' на рис. 2), относящиеся к концевым винилиденовым (экзо-олефиновым) группам. Сигналы протонов *эндо*-олефиновых групп (~3,5 %) и димерных полиизобутиленов (6,5 %) появляются при 5,15 и 4,82 м. д. соответственно. Сигналы протонов хорошо коррелируют с данными, опубликованными ранее [22]. Следует отметить, что резонансов, соответствующих сигналам хлоридной концевой группы ($-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{Cl}$) при 1,68 и 1,96 м. д., в спектре не обнаружено. Резонансы, принадлежащие фрагменту инициатора головной группы, появляются в ароматической области спектра при 7,1–7,4 м. д., а также в алифатической области спектра при 1,83 м. д. (j), 1,37 м. д. (n) и 0,8 м. д. (k) и хорошо согласуются с ранее опубликованными данными [21].

Функциональность по головной группе ($F_n(\alpha)$ 91 %), рассчитанная по формуле $F_n(\text{Cum}) = I(i'') / [I(h) + I(\text{эндо})]$ или $F_n(\text{Cum}) = I(i'') / [I(i'') + I((\text{CH}_3)_3\text{C})/9]$,

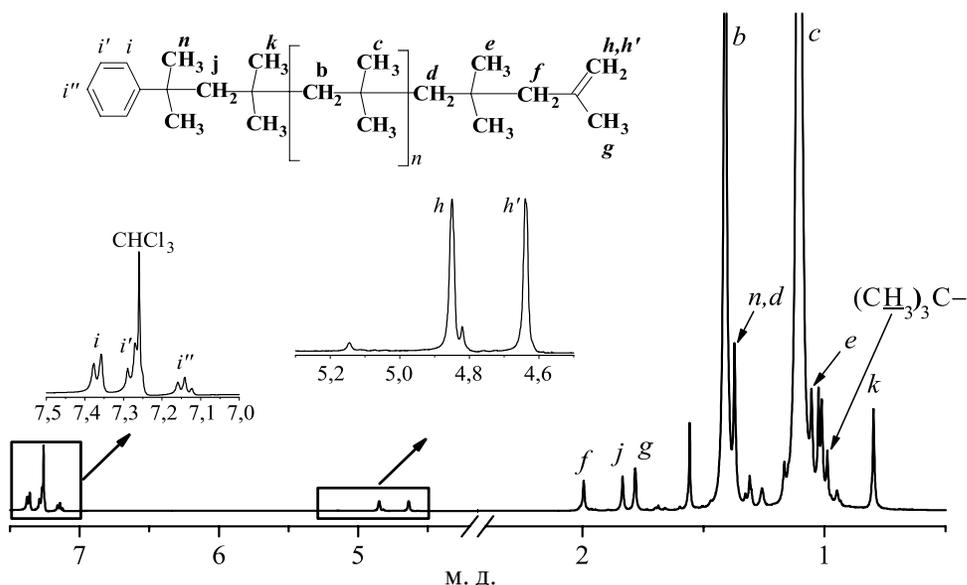


Рис. 2. Спектр ЯМР ^1H полиизобутилена, синтезированного в присутствии иницирующей системы $\text{CumOH}/\text{AlCl}_3 \times \text{OBu}_2$ при -40°C

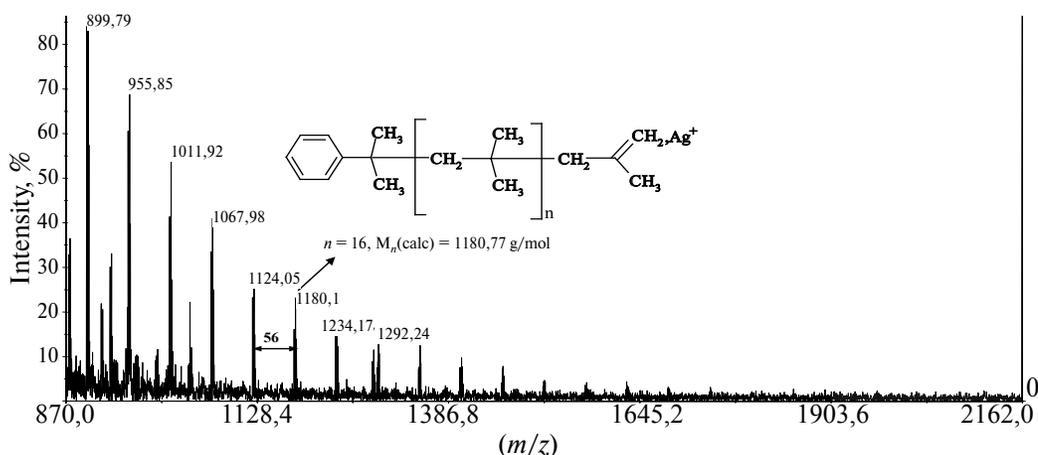


Рис. 3. Типичный спектр MALDI-TOF полиизобутилена, синтезированного в присутствии иницирующей системы $\text{CumOH}/\text{AlCl}_3 \times \text{OBu}_2$ при -40°C

была меньше 100 %, что указывает на протекание в системе побочных процессов: реакции передачи цепи на мономер и/или конкурентной реакции протонного иницирования. Действительно, небольшой пик при 0,99 м. д., соответствующий $(\text{CH}_3)_3\text{C}-$ головной группе, был обнаружен в спектре, хотя ее содержание в полимере не превышает 10 %.

Типичный спектр MALDI-TOF синтезированного полиизобутилена представлен узким распределением пиков, отстоящих друг от друга на величину мономерного звена ($56 \text{ г} \cdot \text{моль}^{-1}$) (рис. 3). Спектр характеризуется только одной серией пиков, которые соответствуют макромолекулам, катионизированным ионами серебра, с фрагментом инициатора в качестве головной группы и кратной связью в качестве концевой группы ($M_n = 1180,11 \text{ г} \cdot \text{моль}^{-1}$). Эти данные, несомненно, указывают на то, что механизм катионной полимеризации изобутилена в присутствии $\text{AlCl}_3 \times \text{OBu}_2$ существенно отличается от механизма «классической» катионной полимеризации соиницируемой индивидуальным AlCl_3 .

Нами был предложен механизм полимеризации (рис. 4), согласно которому свободная кислота Льюиса, образующаяся в результате диссоциации комплекса, участвует в иницировании и росте цепи подобно полимеризации стирола в системах 1-фенилэтилхлорид/ $\text{TiCl}_4/\text{Bu}_2\text{O}$ [23, 24] и $\text{CumOH}/\text{AlCl}_3 \times \text{OBu}_2$ [20, 21] в присутствии эквимольных количеств или избытка дибутилового эфира по отношению к кислоте Льюиса.

Полимеризация изобутилена протекает в две стадии. На первой стадии происходит быстрая ионизация кумилового спирта под действием AlCl_3 с образованием первичного катиона, рост цепи на котором продолжается вплоть до отщепления β -протона свободным эфиром. В результате образуется полиизобутилен с кратной связью на конце цепи и регенерируется активный

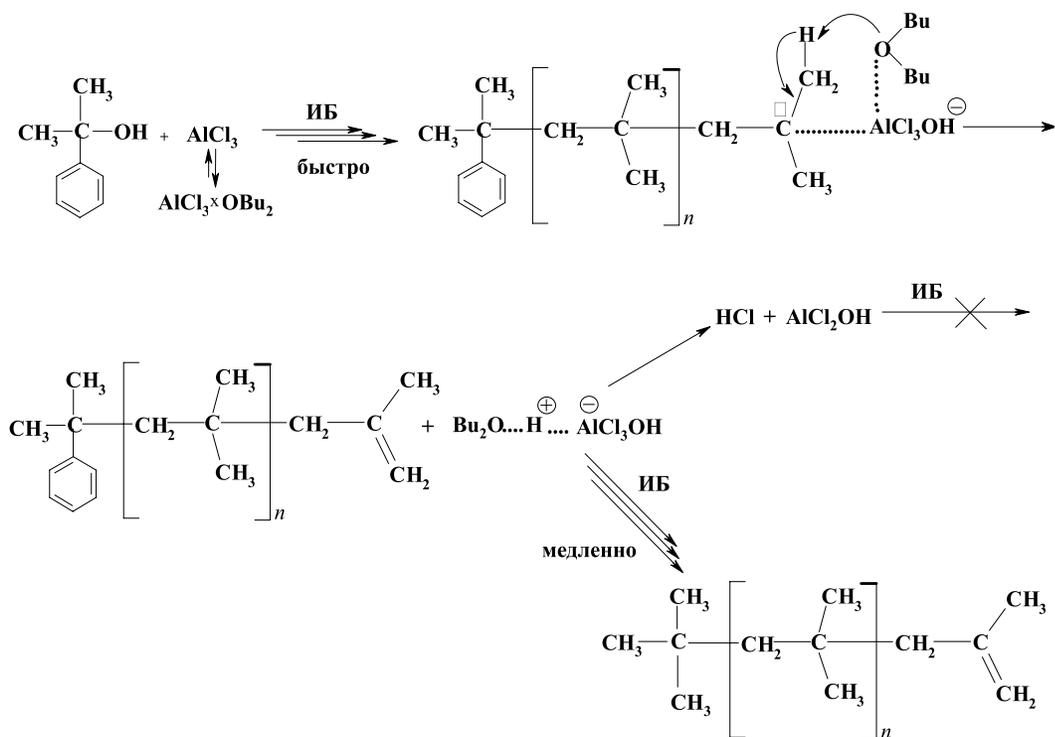


Рис. 4. Механизм катионной полимеризации изобутилена, соиницируемой $\text{AlCl}_3 \times \text{OBu}_2$

центр полимеризации $\text{H}^+\text{AlCl}_3\text{OH}^-$. Новообразованные активные центры ($\text{H}^+\text{AlCl}_3\text{OH}^-$) либо инициируют полимеризацию изобутилена с образованием новой макромолекулы, либо, в результате коллапса ионной пары, превращаются в неактивный в полимеризации AlCl_2OH . Мы также предположили, что предпочтительное образование экзо-олефиновых концевых групп в исследованной системе обусловлено реакцией растущего карбокатиона со свободным основанием, которое образуется в результате диссоциации комплекса $\text{AlCl}_3 \times \text{OBu}_2$. Нами было показано [13], что природа свободного основания определяет селективность β -H-отщепления. Так, использование более слабых оснований, чем Bu_2O ($\text{pK}_a - 3,59$ [25]), например EtOAc ($\text{pK}_a - 6,5$ [25]) и Ph_2O ($\text{pK}_a - 6,54$ [26]) для синтеза комплексов с AlCl_3 , приводит к существенному снижению содержания экзо-олефиновых концевых групп в синтезируемых полимерах: $F_n(\omega)$ 91 %, 53% и 0% для Bu_2O , EtOAc и Ph_2O соответственно.

В заключение следует отметить, что разработанная нами инициирующая система ($\text{CumOH}/\text{AlCl}_3 \times \text{OBu}_2$) позволяет с высокими выходами синтезировать реакционноспособные полиизобутилены с M_n от 1000 до 5000 и узким молекулярно-массовым распределением ($M_w/M_n = 1,2-1,9$). Однако она имеет ряд ограничений: необходимы низкие температуры (до -40°C) и использование хлорорганических соединений в качестве растворителей для получения

полимеров с высоким содержанием винилиденовых групп ($F_n(\omega)$ 86–95 %) [13, 14]. Дальнейшие исследования катионной полимеризации изобутилена проводили с целью адаптации разработанной каталитической системы к промышленным условиям, подразумевающим использование неполярных растворителей, высоких температур полимеризации и концентраций мономера [14, 15].

ПОЛИМЕРИЗАЦИЯ В ПРИСУТСТВИИ ИНИЦИИРУЮЩЕЙ СИСТЕМЫ $H_2O/AlCl_3 \times \text{ЭФир}$

Как видно из табл. 2, катионная полимеризация изобутилена протекает до высоких конверсий (65–93 %) в неполярных растворителях в присутствии иницирующей системы $H_2O/AlCl_3 \times O\text{Bu}_2$. Содержание винилиденовых концевых групп в полимерах варьируется от 89 % до 95 % для *n*-гексана и толуола соответственно по сравнению с CH_2Cl_2 (89 %). Однако в α, α, α -трифтортолуоле (ТФТ) наблюдается существенное снижение селективности отщепления β -H и конверсии мономера, что может быть связано с реакцией галогенного обмена между ТФТ и $AlCl_3$ и образованием менее активного в полимеризации AlF_nCl_{3-n} [27]. С другой стороны, полимеризация изобутилена в *n*-гексане характеризуется низкой скоростью, а образующиеся полимеры – высокой молекулярной массой, что, вероятно, обусловлено медленной скоростью протекания реакций ионизации/иницирования в неполярных растворителях [28].

Таблица 2

Полимеризация изобутилена в присутствии иницирующей системы $H_2O/AlCl_3 \times O\text{Bu}_2$ в различных растворителях при -20°C ^a

Растворитель	Время (мин)	Конверсия (%)	M_n	M_w/M_n	$F_n(\omega)$ (%)
CH_2Cl_2	10	87	2200	2,1	89
ТФТ ^b	30	29	3000	1,5	54
толуол	30	93	3500	3,5	95
<i>n</i> -гексан	30	65	6200	2,6	89

^a Условия полимеризации: [ИБ] 0,91 М; [$AlCl_3 \times O\text{Bu}_2$] 0,022 М.

Принимая во внимание предварительные результаты, полимеризация изобутилена в толуоле была исследована нами более подробно. В катионной полимеризации увеличение температуры реакции приводит к существенному снижению молекулярной массы синтезируемых полимеров из-за увеличения скорости передачи цепи на мономер [29]. Учитывая эту особенность, было исследовано влияние температуры на протекание полимеризации изобутилена с целью получения полимеров с заданной молекулярной массой.

Таблица 3

Влияние температуры на протекание полимеризации изобутилена в присутствии иницирующей системы $\text{H}_2\text{O}/\text{AlCl}_3 \times \text{O}i\text{Bu}_2$ в толуоле^а

Температура (°C)	Конверсия (%)	M_n	M_w/M_n	$F_n(\omega)$ (%)
-40	93	10800	2,9	93
-20	77	3800	3,5	94
-10	83	2600	3,3	93
0	85	2100	2,6	93
10	80	1600	2,1	92
20	82	1200	1,6	90
30	73	950	1,4	89

^а Условия полимеризации: [ИБ] 0,91 М; $[\text{AlCl}_3 \times \text{O}i\text{Bu}_2]$ 0,022 М; $[\text{H}_2\text{O}] \sim 1,7$ мМ; толуол: 25 мл; время полимеризации 10 мин.

Действительно, увеличение температуры полимеризации от -40 °С до 30 °С приводит к постепенному снижению молекулярной массы от 10800 до 950 соответственно и сужению молекулярно-массового распределения до 1,4. Следует подчеркнуть, что увеличение температуры практически не влияет на содержание винилиденовых концевых групп: полимеры с высоким содержанием *экзо*-олефиновых групп (до 90 %) могут быть получены даже при комнатной температуре. Таким образом, селективность реакции β -H-отщепления в полимеризации изобутилена в неполярных растворителях не зависит от температуры реакции [14].

Далее нами был изучен ряд комплексов AlCl_3 с линейными (Et_2O , Bu_2O и Am_2O) и разветвленным (*i*- Pr_2O) эфирами в качестве соинициаторов катионной полимеризации изобутилена в неполярных толуоле и *n*-гексане и полярном хлористом метиле при -20 °С (табл. 4). Найдено, что комплексы AlCl_3 с линейным дибутиловым эфиром или разветвленным диизопропиловым эфиром средней основности (значения $\text{p}K_a$ лежат в диапазоне $-4,3 \div -5,4$) позволяют получать полиизобутилены с высокими выходами и содержанием *экзо*-олефиновых функциональных групп. Молекулярная масса синтезированных полимеров легко регулируется в диапазоне от 3000 до 8000 изменением длины алкильного радикала в комплексе $\text{AlCl}_3 \times \text{OR}_2$. Комплекс $\text{AlCl}_3 \times i\text{-Pr}_2\text{O}$ проявляет наибольшую активность в синтезе реакционноспособного полиизобутилена в неполярном *n*-гексане при высокой концентрации мономера в системе (до 7,8 М) в условиях, привлекательных для промышленности. Для получения полимеров с высокой функциональностью полимеризацию следует проводить при -20 °С и оптимальной концентрации соинициатора ($\text{AlCl}_3 \times \text{OR}_2 \sim 20$ мМ) [15].

Таблица 4

Основные результаты полимеризации изобутилена, инициируемой комплексами $AlCl_3 \times OR_2$ ($R_2O = Et_2O; Bu_2O; Am_2O$ и $i-Pr_2O$) при $-20\text{ }^\circ C^a$

Эфир (pK_a)	Растворитель	Конверсия (%)	M_n	M_w/M_n	$F_n^{(w)}$ (%)
Et ₂ O (-3,59)	толуол	27	3200	2,5	80
	CH ₂ Cl ₂	62	1900	1,8	90
Bu ₂ O (-5,4)	толуол	77	3800	3,5	93
	<i>n</i> -гексан	19	7100	2,8	78
Am ₂ O (-5,4)	толуол	34	8300	3,1	83
	CH ₂ Cl ₂	67	3300	2,5	88
<i>i</i> -Pr ₂ O (-4,3)	толуол	87	2200	2,7	95
	<i>n</i> -гексан	51	3800	3,1	86
	<i>n</i> -гексан ^б	46	6800	2,7	83

^a Условия полимеризации: $[AlCl_3 \times OR_2]$ 22 мМ; [ИБ] 0,9 М; время полимеризации: 10 мин.

^б $AlCl_3 \times 1,10i-Pr_2$, $[AlCl_3 \times OR_2]$ 22 мМ; [ИБ] 7,8 М; время полимеризации 10 мин.

Таким образом, разработанные нами инициирующие системы R'OH (R' = Sum, H)/ $AlCl_3 \times$ эфир (эфир = Bu₂O, *i*-Pr₂O) позволяют получать реакционноспособный полиизобутилен в широком диапазоне молекулярных масс от 1000 до 10000 в полярных и неполярных растворителях при температурах от $-40\text{ }^\circ C$ до $30\text{ }^\circ C$ и высокой концентрации мономера (до 7,8 М).

**КАТИОННАЯ ПОЛИМЕРИЗАЦИЯ
ИЗОБУТИЛВИНИЛОВОГО ЭФИРА В ВОДНОЙ СРЕДЕ**

Катионная полимеризация виниловых эфиров в воде мало изучена из-за их высокой реакционной способности и трудности получения воспроизводимых результатов. Недавно была описана полимеризация изобутилвинилового эфира в присутствии инициирующей системы MeOPhEtCl/Yb(OTf)₃ в водной дисперсии (вода/CCl₄) [30]. Были получены полимеры неопределенной структуры (от 60 до 80 % конверсии мономера) с широким разбросом значений молекулярных масс 3000–6000 и молекулярно-массового распределения (M_w/M_n 2,0–3,4). Нами было показано, что использование VF₃ × OEt₂ как соинициатора полимеризации позволяет реализовывать контролируруемую катионную полимеризацию стирола [31] и циклопентадиена [32] в присутствии воды. Поэтому была изучена возможность применения данного катализатора для катионной полимеризации изобутилвинилового эфира в водной среде (суспензии, дисперсии и эмульсии) [33].

Показано, что полимеризация в суспензии протекает практически мгновенно с выделением большого количества тепла (табл. 5). Иницирует полимеризацию гидрофильный оксониевый катион H_3O^+ , который образуется в водной фазе при взаимодействии H_2O с $\text{VF}_3 \times \text{OEt}_2$. Так как изобутилвиниловый эфир – полярный мономер (растворимость в воде составляет 0,75 масс. % [30]), то, вероятно, стадия иницирования протекает на границе раздела фаз мономер/вода. Инициатором катионной полимеризации изобутилвинилового эфира в водной дисперсии был выбран 1-(4-метоксифенил)этанол (MeOPhEtOH) из-за его высокой стабильности в воде (по сравнению с MeOPhEtCl) и высокой активности в полимеризации *n*-метоксистирола [32]. Как следует из табл. 5, увеличение концентрации инициатора приводит к существенному уменьшению молекулярной массы до 1900 и сужению молекулярно-массового распределения от 2,9 до 1,8. Несмотря на хорошую корреляцию между экспериментальной и теоретической молекулярной массой при высокой концентрации введенного инициатора, функциональность (количество фрагментов инициатора на конце цепи) полиизобутилвиниловых эфиров, синтезированных в водной дисперсии, низкая ($F_n(\alpha) = 32\%$). Это может указывать на протекание в данных условиях конкурентной реакции протонного иницирования. Кроме того, при высокой концентрации 1-(4-метоксифенил)этанола в системе (от 0,11 мМ) могут реализовываться такие побочные реакции, как передача цепи на инициатор. С другой стороны, скорость обрыва цепи с участием воды, концентрация которой прямо пропорциональна концентрации инициатора, возрастает, поэтому при высокой концентрации инициатора в системе образуются низкомолекулярные полимеры.

Таблица 5

Катионная полимеризация изобутилвинилового эфира (ИБВЭ) в суспензии (1) и дисперсии (2–5)^а

№	Инициатор (мМ)	Выход (%)	M_n (теор.) ^б	M_n (эксп.)	M_w/M_n	$F_n(\alpha)$ ^в (%)
1	–	79	–	2400	2,9	–
2	0,05	98	15000	4900	2,5	10
3	0,11	91	6400	3600	2,9	17
4	0,19	96	3900	2900	2,4	26
5	0,38	93	1900	1900	1,8	32

^а Условия полимеризации в суспензии: 1 мл H_2O ; 1 мл ИБВЭ; 20 °С; время полимеризации 5 с; в дисперсии: 1 мл H_2O ; 1 мл ИБВЭ; 1 мл *n*-гексана; 0,055 г (0,39 ммоль) $\text{VF}_3 \times \text{OEt}_2$; 0 °С; время полимеризации 4 мин.

^б Рассчитана по уравнению $M_{n \text{ теор.}} = [\text{ИБВЭ}] / [\text{инициатор}] \times 100 \times \text{выход}$.

^в Количество цепей, содержащих фрагмент инициатора на конце цепи, определено на основании данных спектроскопии ЯМР.

Эмульсионная полимеризация изобутилвинилового эфира была проведена как в прямой, так и в обратной эмульсии (табл. 6).

Таблица 6

Катионная полимеризация изобутилвинилового эфира (ИБВЭ) в водной эмульсии в присутствии различных ПАВ^а

№	ПАВ (масс. %) ^б	Выход (%)	M_n	M_w/M_n
Прямая эмульсия (без добавления в рецептуру <i>n</i>-гексана)				
1	DBSA-Na (7,0)	5	2200	3,8
2	СТАВ (5,7)	13	2100	3,4
3	BRIJ [®] 98 (7,0)	57	2100	2,0
Обратная эмульсия (с добавлением в рецептуру <i>n</i>-гексана)				
5	DBSA-Na (1,0)	7	1100	4,8
6	DBSA-Na (5,7)	11	7400	8,6
7	BRIJ [®] 98 (5,7)	96	4900	2,8
8	BRIJ [®] 98 (7,0)	85	5500	2,5

^а Условия полимеризации: 1 мл H₂O; 1 мл ИБВЭ; 1 мл *n*-гексан; 0,055 г (0,39 ммоль) BF₃·OEt₂; время реакции 4 мин.; 0 °С.

^б Масс.% по отношению к мономеру.

В прямой эмульсии (оп. 1–3 в табл. 6) с использованием неионного ПАВ BRIJ[®]98 (7 масс. % к мономеру) образуются полимеры с невысокой молекулярной массой (M_n 2000) и относительно узким молекулярно-массовым распределением (M_w/M_n 2,0–2,5). В обратной эмульсии получены полимеры с высокими выходами (85–96 %) и молекулярными массами (M_n 4500–5500). Среди изученных ПАВ только BRIJ[®]98 позволяет синтезировать полиизобутилвиниловые эфиры высокими выходами (> 85 %) как в прямой, так и в обратной эмульсии, тогда как в присутствии анионного ПАВ полимеры образуются с низкими выходами (≤ 11 %).

Структура концевых групп синтезированных полиизобутилвиниловых эфиров была исследована методом спектроскопии ЯМР ¹H. Было установлено, что полимер практически не содержит концевых гидроксильных групп, так как образующийся метастабильный полуацеталь в кислой среде превращается либо в ацетальную, либо в альдегидную концевую группу. В условиях эмульсионной полимеризации синтезированы полиизобутилвиниловые эфиры с высоким содержанием ацетальных концевых групп (до 96 %).

Таким образом, разработан способ синтеза поливиниловых эфиров в мягких и экологически приемлемых условиях (температура синтеза 0 °С, дисперсионная среда – вода).

АНИОННО-КООРДИНАЦИОННАЯ ПОЛИМЕРИЗАЦИЯ С РАСКРЫТИЕМ ЦИКЛА ϵ -КАПРОЛАКТОНА

В последние годы особое внимание уделяется синтезу биodeградируемых и биосовместимых полиэфиров, таких как поликапролактон, полилактид и полигликолид, из-за их широкого применения в медицине (имплантаты, фиксирующие ортопедические устройства, тканевая инженерия), фармакологии (создание систем управляемой доставки лекарств) и производстве экологических полимерных материалов. Однако гомополимеры характеризуются некоторыми недостатками, например, полигликолид и полилактид обладают хорошими механическими свойствами, но низкой эластичностью и повышенной хрупкостью, напротив поликапролактон хорошо совместим с лекарствами и эластичен. Поэтому получение сополимеров на основе лактида, гликолида и капролактона имеет практическое значение, так как позволяет регулировать свойства конечного материала. В течение последних 10 лет заметно возрос интерес к получению функционализированных биodeградируемых полиэфиров, содержащих хлоридную, amino- и силановую группы, а также двойную связь на конце цепи. Такие полимеры могут использоваться в качестве строительных блоков/макрономеров в синтезе сложных макромолекулярных архитектур: терполимеров, привитых и звездообразных сополимеров или полимерных сеток. Практический интерес представляет синтез макрономеров (виниловых эфиров), содержащих в качестве алкильного заместителя биodeградируемый фрагмент поликапролактона. Такие макрономеры легко взаимодействуют с малеиновым ангидридом, образуя амфифильные привитые сополимеры, состоящие из гидрофильной основной цепи и гидрофобной боковой цепи, которые могут быть использованы для создания систем управляемой доставки лекарств.

Соединения алюминия, модифицированные ненасыщенными спиртами $\text{Me}_{3-n}\text{Al}(\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{OCH}=\text{CH}_2)_n$ ($n = 1$ (1), 2 (2), 3 (3)), были изучены в анионной полимеризации с раскрытием цикла ϵ -капролактона (рис. 5) [35].

Результаты исследования полимеризации ϵ -капролактона (ϵ -КЛН) в массе при различных температурах представлены в табл. 7. При 40 °С алкоксиды алюминия 1–3 инициируют контролируруемую полимеризацию ϵ -КЛН и позволяют получать полиэфиры с M_n до 26000, узким молекулярно-массовым распределением ($M_w/M_n \leq 1,3$), что выражается невысоким значением коэффициента полидисперсности и количественным содержанием функциональных групп ($F_n \sim 100\%$). Повышение температуры до 80 °С приводит к существенному увеличению скорости реакции. Однако, как видно из табл. 7, это также способствует

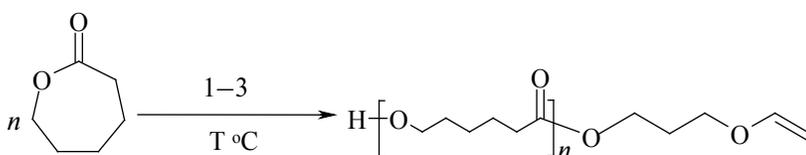


Рис. 5. Стратегия синтеза макрономеров

Таблица 7

Полимеризация ϵ -капролактона в присутствии алкоксидов алюминия 1–3 при различных температурах^a

Инициатор	Время (ч)	T (°C)	Конверсия (%)	M_n	M_w/M_n	$F_n(\alpha)$ (%)
1	3	40	45	26300	1,6	100
	0,5	80	87	27200	1,6	94
2	9	40	55	21300	1,2	100
	2	80	97	20400	1,6	100
3	0,5	40	63	16800	1,3	96
	0,05	80	93	15300	2,0	47

^a Условия полимеризации: $[\epsilon\text{-КЛН}]/[\text{инициатор}] = 300/1$.

расширению молекулярно-массового распределения и снижению функциональности синтезируемых полимеров в случае использования инициатора 3.

Полимеризация ϵ -капролактона в присутствии исследованных алкоксидов алюминия протекает по ионно-координационному механизму [9], а синтезированные полимеры содержат исключительно головные винилоксигруппы и концевые гидроксиметиленовые группы. Полученные полимеры были использованы в качестве макромономеров в радикальной сополимеризации с малеиновым ангидридом в присутствии АИБН.

Образование сополимеров подтверждается исчезновением сигналов протонов винилоксигруппы в спектре ЯМР ^1H , а также возрастанием молекулярной массы синтезированных сополимеров и смещением гель-хроматограммы в высокомолекулярную область (рис. 6).

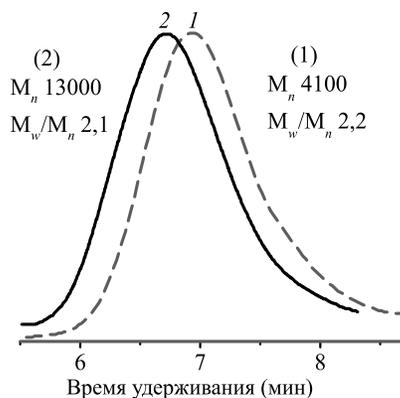


Рис. 6. Гель-хроматограммы функционализированного ϵ -КЛН (1) и его сополимера с малеиновым ангидридом (2)

Таким образом, был предложен удобный способ синтеза биodeградируемых макромономеров по механизму анионно-координационной полимеризации с использованием функционализированных алкоксидов алюминия и амфифильных сополимеров на их основе.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЕ ССЫЛКИ

1. *Kostjuk S. V., Yeong H. Y., Voit B.* // J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem. 2013. Vol. 51. P. 471–486.
2. *Boerzel P., Bronstert K., Hovemann F.* // US Patent 4,152,499. 1979.
3. *Rath H. P., Hoffmann F., Reuter P., Mach H.* // US Patent 5,191,044. 1993.
4. *Rath H. P.* // US Patent 5,286,823. 1994.
5. *Mach H., Rath P.* // Lubr. Sci. 1999. Vol. 11-2. P. 175–185.
6. *Kostjuk S. V., Ganachaud F.* // Acc. Chem. Research. 2010. Vol. 43. P. 357–367.
7. *Kostjuk S. V., Ganachaud F., Radchenko A. V., Vasilenko I. V.* // Macromol. Symp. 2011. Vol. 308. P. 1–7.
8. *Kostjuk S. V., Radchenko A. V., Ganachaud F.* // J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem. 2008. Vol. 46. P. 4734–4747.
9. *Piskun A. Yu., Vasilenko I. V., Kostjuk S. V.* [et al.] // J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem. 2010. Vol. 48. P. 1230–1240.
10. *Puskas J. E., Kaszas G.* Carbocationic polymerization. Encyclopedia of polymer science and technology. Wiley-InterScience. 2003. Vol. 5. P. 382–418.
11. *Ummadisety S., Storey R. F.* // Macromolecules. 2013. Vol. 46. P. 2049–2059.
12. *Hijazi A. K., Radhakrishnan N., Jain K. R.* [et al.] // Angew. Chem. Int. Ed. 2007. Vol. 46. P. 7290–7292.
13. *Vasilenko I. V., Frolov A. N., Kostjuk S. V.* // Macromolecules. 2010. Vol. 43. P. 5503–5507.
14. *Vasilenko I. V., Shiman D. I., Kostjuk S. V.* // J. Polym. Sci.: Part A. Polym. Chem. 2012. Vol. 50. P. 750–758.
15. *Shiman D. I., Vasilenko I. V., Kostjuk S. V.* // Polymer. 2013. Vol. 54. P. 2235–2242.
16. *Liu Q., Wu Y. X., Zhang Y.* [et al.] // Polymer. 2010. Vol. 51. P. 5960–5969.
17. *Guo A.-R., Yang X.-J., Yan P.-F., Wu Y.-H.* // J. Polym. Sci.: Part A. Polym. Chem. 2013. Vol. 51. P. 4200–4212.
18. *Bartelson K. J., De P., Kumar R.* [et al.] // Polymer. 2013. Vol. 54. P. 4858–4863.
19. *Kostjuk S. V., Dubovik A. Yu., Vasilenko I. V.* [et al.] // Polym. Bull. 2004. Vol. 52. P. 227–234.
20. *Kostjuk S. V., Dubovik A. Yu., Vasilenko I. V.* [et al.] // Eur. Polym. J. 2007. Vol. 43. P. 968–979.
21. *Frolov A. N., Kostjuk S. V., Vasilenko I. V., Kaputsky F. N.* // J. Polym. Sci.: Part A.: Polym. Chem. 2010. Vol. 48. P. 3736–3743.
22. *Simison K. L., Stokes C. D., Harrison J. J., Storey R. F.* // Macromolecules. 2006. Vol. 39. P. 2481–2487.
23. *Kostjuk S. V., Kaputsky F. N., Mardykin V. P.* [et al.] // Polym. Bull. 2002. Vol. 49. P. 251–256.
24. *Kostjuk S. V.* // Polym. Bull. 2004. Vol. 51. P. 277–283.
25. *Yonezumi M., Takano N., Kanaoka S., Aoshima S.* // J. Polym. Sci.: Part A.: Polym. Chem. 2008. Vol. 46. P. 6746–6753.
26. This value is for anisole: *Arnett E. M., Wu C. Y.* // J. Am. Chem. Soc. 1960. Vol. 82. P. 4999–5000.
27. *Ogawa A., Curran D. P.* // J. Org. Chem. 1997. Vol. 62. P. 450–451.
28. *Givchchi M., Tardi M., Polton A., Sigwalt P.* // Macromolecules. 2000. Vol. 33. P. 710–716.
29. *Kennedy J. P., Marechal E.* Carbocationic polymerization. New York, USA.: Jonh Wiley & Sons, 1982. P. 475–488.
30. *Satoh K., Kamigaito M., Sawamoto M.* // Macromolecules. 1999. Vol. 32. P. 3827–3832.
31. *Radchenko A. V., Kostjuk S. V., Vasilenko I. V.* [et al.] // Eur. Polym. J. 2007. Vol. 43. P. 2576–2583.
32. *Radchenko A. V., Kostjuk S. V., Gaponik L. V.* // Polym. Bull. 2011. Vol. 67. P. 1413–1424.
33. *Radchenko A. V., Kostjuk S. V., Ganachaud F.* // Polym. Chem. 2013. Vol. 4. P. 1883–1892.
34. *Kostjuk S. V., Radchenko A. V., Ganachaud F.* // Macromolecules. 2007. Vol. 40. P. 482.
35. *Пискун Ю. А.* Анионная полимеризация с раскрытием цикла ϵ -капролактама, ϵ -капролактона и D,L-лактида в присутствии новых металлокомплексных катализаторов: дис. ... канд. хим. наук: 02.00.06. Минск, 2012.

УДК 547.796.1

**Ю. В. ГРИГОРЬЕВ, С. В. ВОЙТЕХОВИЧ,
П. Н. ГАПОНИК, О. А. ИВАШКЕВИЧ**

НОВЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ В ХИМИИ ТЕТРАЗОЛОВ

*НИИ физико-химических проблем
Белорусского государственного университета,
Минск, Беларусь*

В обзоре обобщены результаты исследований, проведенных в НИИ ФХП БГУ в области химии производных тетразола за последнее пятилетие. Основное внимание уделено наиболее значимым направлениям в синтезе и использовании тетразолов: – гетероциклизации первичных аминов с триэтилортоформиатом и азидом натрия, являющейся удобным, безопасным и селективным методом получения широкого круга 1-замещенных тетразолов; – кислотно-катализируемому N-алкилированию тетразольного цикла, позволяющему селективно и целенаправленно получать N-замещенные тетразолы различного строения, включая полиядерные и макроциклические, а также соли тетразолия; – использованию производных тетразола в качестве лигандов в нанохимии для стабилизации наноразмерных объектов и координационной химии для целенаправленного дизайна полифункциональных материалов на основе координационных соединений тетразолов.

The review generalizes and systematizes the results of research on the synthesis and properties of tetrazole derivatives obtained in the Research Institute for Physical Chemical Problems at the BSU within the last five years. The main attention is fixed on important directions in synthesis and application of tetrazoles:

– heterocyclization of primary amines with triethyl orthoformate and sodium azide, which is the facile, safe and selective method for preparation of wide variety of 1-substituted tetrazoles;

– acid-catalyzed N-alkylation of tetrazole heteroring, which allows selective preparation of various tetrazoles, including polynuclear and macrocyclic N-substituted tetrazoles and tetrazolium salts;

– application of tetrazoles as ligands for stabilization of nanoparticles and for design of polyfunctional materials based on coordination compounds of tetrazoles.

Ключевые слова: производные тетразола, методы синтеза, функционализация, нанохимия, координационная химия.

Keywords: tetrazole derivatives, synthesis, functionalization, nanochemistry, coordination chemistry.

В ряду азолов тетразол обладает экстремальными свойствами, имея наибольшую кислотность, наименьшую основность, максимальный дипольный момент, высокую энтальпию образования и самое большое содержание азота при достаточно высокой стабильности. Поэтому производные тетразола имеют комплекс ценных свойств и представляют интерес в качестве объектов как фундаментальных, так и прикладных исследований. Производные тетразола находят практическое использование в различных областях жизнедеятельности человека: в специальной технике, промышленности, сельском хозяйстве в качестве фунгицидов и гербицидов, в биохимии и фармакологии [1]. Наличие в тетразольном цикле четырех электроотрицательных атомов азота обуславливает многообразие способов его координации и существование комплексов различных типов. Это дает широкие возможности создания металлосодержащих систем с уникальными магнитными, оптическими и иными свойствами, а также использования их в качестве аналитических реагентов и сорбентов различных металлов.

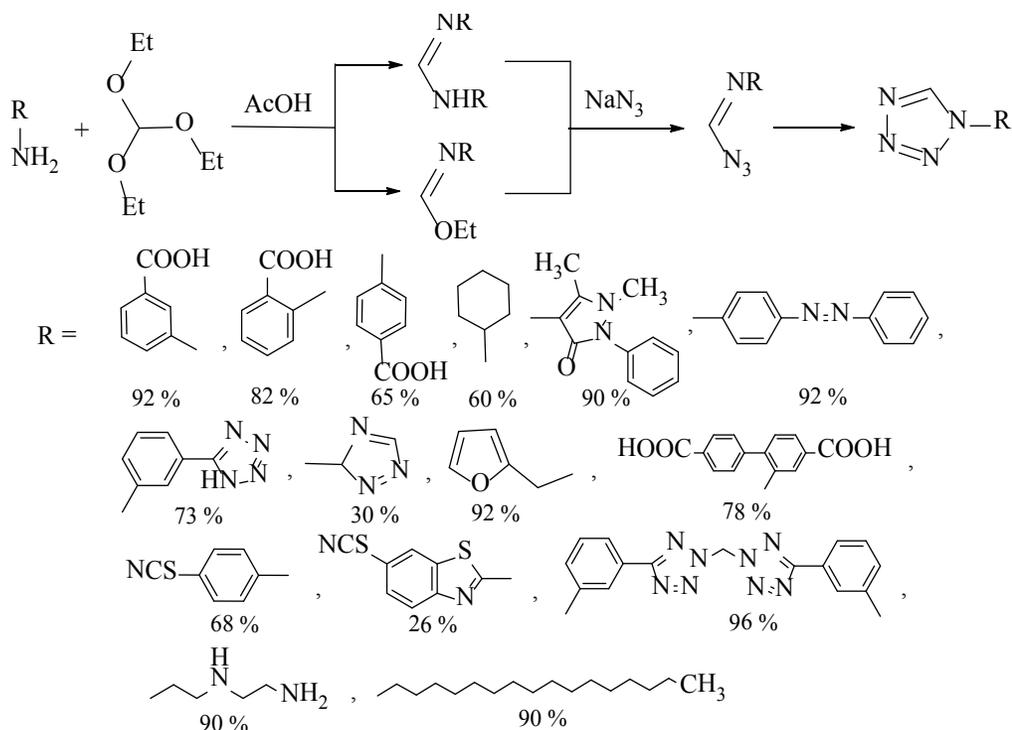
Успехи химии тетразолов обобщены в ряде обзорных работ, большинство из которых до 2006 г. включительно поименованы в фундаментальном обзоре [1].

В Белгосуниверситете исследования в области химии тетразолов проводятся с середины 1970-х гг. В результате разработаны удобные и эффективные методы синтеза производных тетразола, полимеров и металлокомплексов на их основе, изучены строение, термохимические и другие свойства полученных соединений, определены перспективы дальнейшего развития и практического использования результатов исследований, которые в той или иной степени обсуждены в обзорах [1–16].

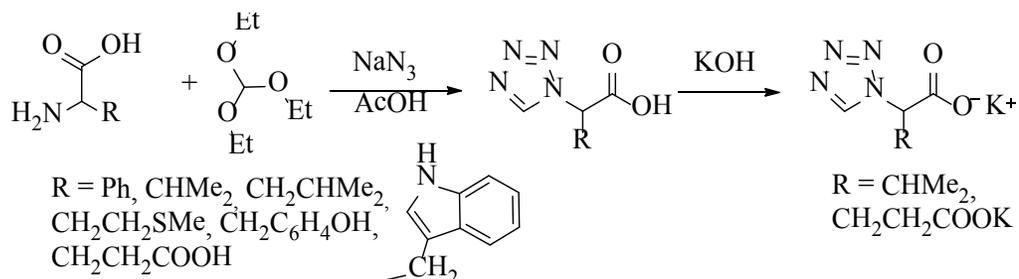
Данная работа посвящена систематизации и обобщению результатов, полученных в области химии тетразолов в БГУ в основном в последние 5 лет.

СИНТЕЗ 1-ЗАМЕЩЕННЫХ ТЕТРАЗОЛОВ

Ранее было показано (см. обзоры [6, 7, 9, 15, 16] и цитируемую там литературу), что одним из удобных и безопасных способов получения 1-замещенных тетразолов является гетероциклизация первичных аминов с триэтилортоформиатом и азидом натрия, протекающая с промежуточным образованием иминоэфиров, формамидинов и имидоилазидов. Эта реакция начинается уже при комнатной температуре, а при температурах 60–95 °С в нее легко и быстро вступают амины алифатического, ароматического и гетероциклического рядов, образуя в большинстве случаев при мольном соотношении амин – ортоэфир – азид 1 : 3 : 1,1 соответствующие 1-замещенные тетразолы с умеренным или высоким выходом. В последние годы препаративные возможности этой реакции нами существенно расширены. В результате синтезирован и охарактеризован ряд новых 1-замещенных тетразолов, перспективных для исследований в качестве биологически активных объектов, лигандов в процессах комплексообразования с солями переходных металлов и др.



Эта реакция может быть использована и для получения тетразолосодержащих аминокислот, которые представляют значительный научный и практический интерес в качестве гетероциклических аналогов аминокислот с блокированной аминогруппой. Ранее таким образом аминогруппа была замещена на тетразолильную в глицине, β -аланине, фенилаланине [15] и таурине [17]. В последние годы нами в реакцию гетероциклизации с азидом натрия и триэтилортоформиатом были вовлечены также валин, лейцин, метионин, тирозин, триптофан и др.



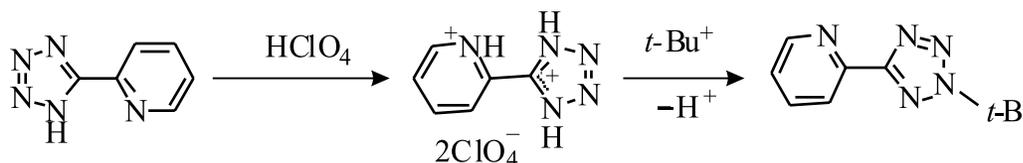
В опытах с триптофаном и глутаминовой кислотой соответствующие продукты тетразолирования были получены с невысокими выходами (31–35%), а в случае цистина и цистеиновой кислоты аминокислоты были выделены из реакционной среды в неизменном виде [18, 19].

Таким образом, проведенные авторами данной статьи на примере более 100 первичных аминов различного строения исследования позволяют сделать вывод об универсальности реакции гетероциклизации и перспективности ее использования для получения 1-замещенных тетразолов. Протеканию реакции не препятствуют объем заместителя у аминогруппы (*t*-Bu, Mes, 1-Ad, нафтил и др.) и наличие функциональных групп (NO₂, SO₂NH₂, N₃, Hlg, OH, COOH и др.), не способных в условиях гетероциклизации к конкурентному взаимодействию с другими компонентами реакционной системы.

КИСЛОТНО-КАТАЛИЗИРУЕМОЕ АЛКИЛИРОВАНИЕ ТЕТРАЗОЛОВ

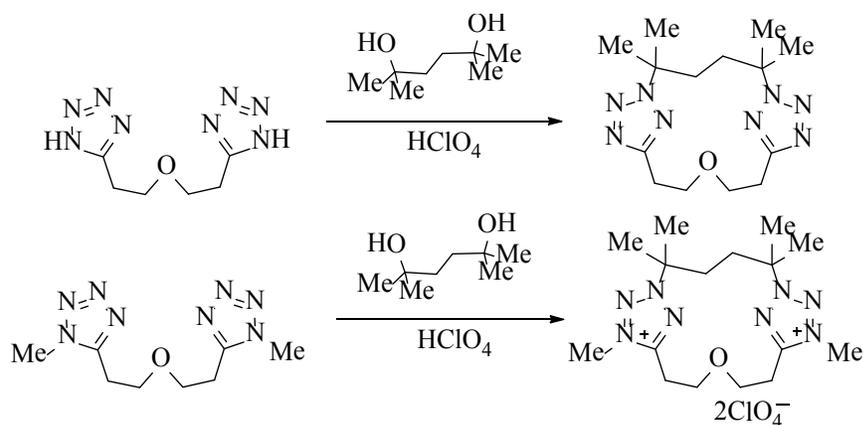
В 90-х годах прошлого века в лаборатории химии конденсированных сред НИИ ФХП БГУ было обнаружено, что алкилирование 5-монозамещенных тетразолов в среде концентрированной серной кислоты спиртами [20] и олефинами [21], имеющими структуру, способствующую стабилизации образующихся из них карбокатионов (*трет*-бутиловый, изопропиловый, циклогексильный спирты и соответствующие им олефины), протекает селективно с образованием N²-замещенных тетразолов с выходом более 75 %.

В развитие этих результатов в последние годы исследования кислотно-катализируемого алкилирования были направлены на вовлечение в него полифункциональных алкилирующих агентов и тетразолов. В частности, 2-*трет*-бутил-5-(2-пиридил)тетразол, представляющий интерес в качестве хелатирующего лиганда, был получен нами с выходом 83 % селективным алкилированием 5-(2-пиридил)-1*H*-тетразола *трет*-бутиловым спиртом в среде 65 % водной хлорной кислоты [22].

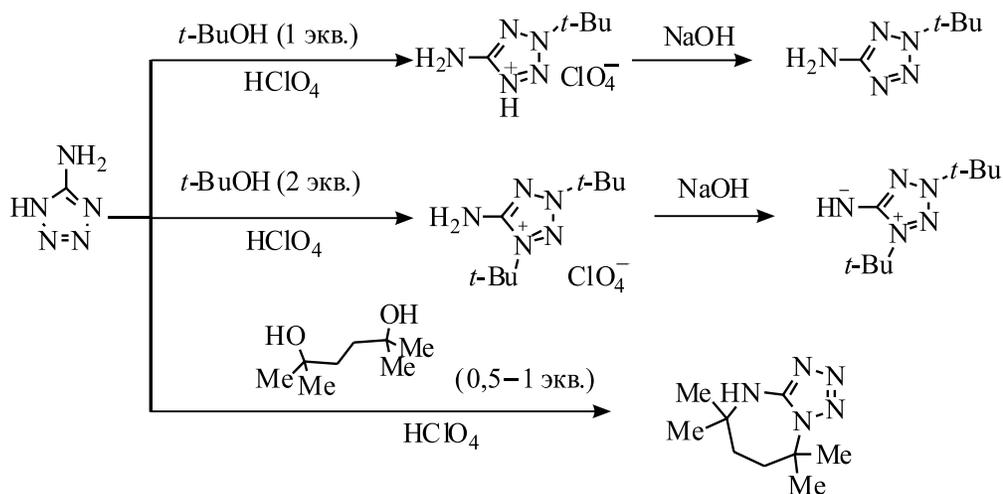


При алкилировании бистетразолов 2,5-диметилгександиолом-2,5 бифункциональным аналогом *трет*-бутилового спирта с высокими выходами были получены тетразолсодержащие макроциклы, включая первый представитель макроциклических солей тетразолия [23].

При изучении кислотно-катализируемого алкилирования 5-аминотетразола и его производных установлена принципиальная возможность участия в алкилировании аминогруппы [24], чего не наблюдается при проведении процесса в основных или нейтральных средах. В результате синтезирован ряд новых ранее не описанных соединений. *Трет*-бутилирование 5-аминотетразола системой *t*-BuOH–HClO₄ протекает аналогично таковому для тетразола и 5-метилтетразола [25] и, в зависимости от соотношения реагентов, ведет к селективному образованию продуктов N²-моно- и N¹,N³-ди-*трет*-



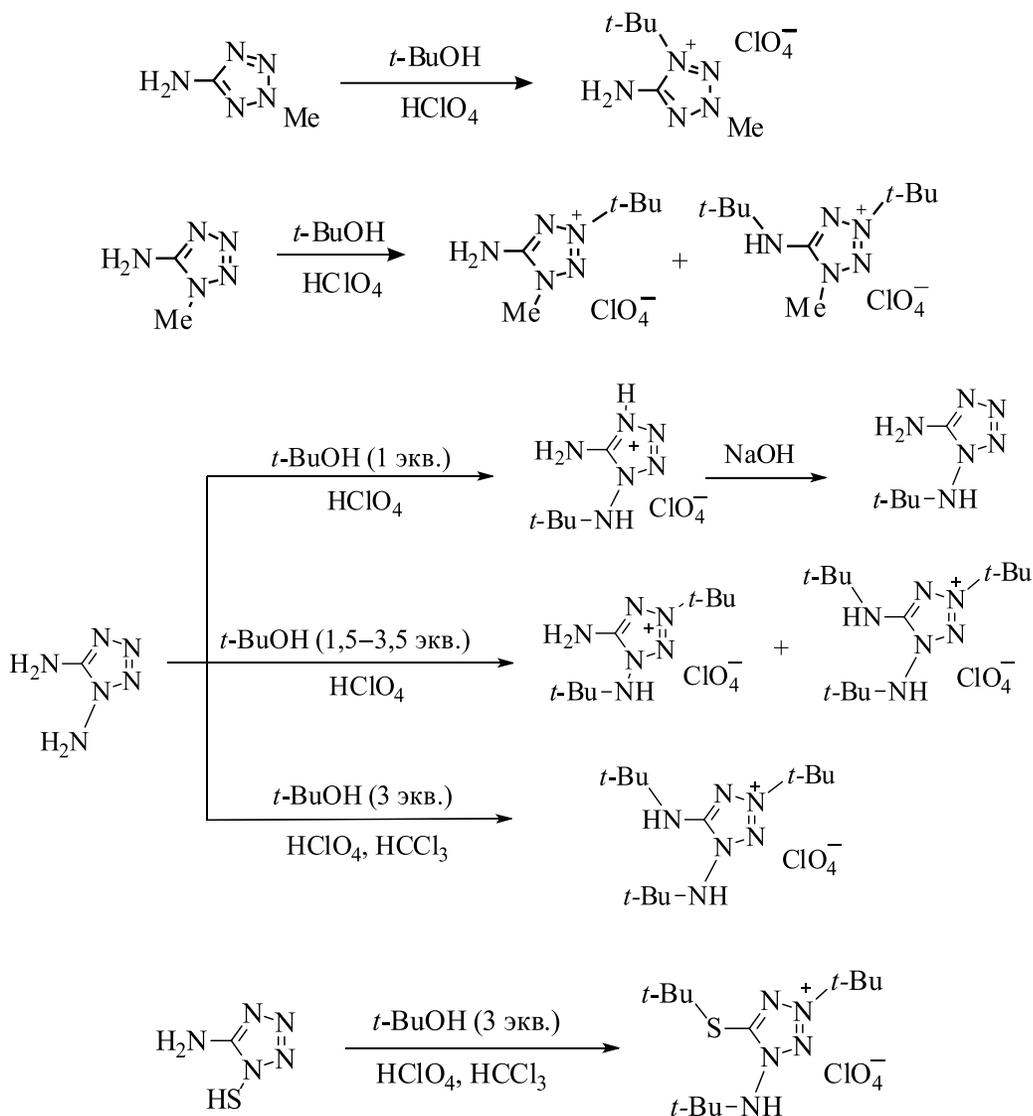
бутирования, которые при действии основания превращаются в свободные амины [24]. Однако при использовании в качестве алкилирующего агента 2,5-диметил-гександиола-2,5 процесс протекает по эндоциклическому атому азота и аминогруппе 5-аминотетразола, приводя к 5,5,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-4*H*-тетразоло[1,5-*a*][1,3]дiazепину с выходом 70 % [26].



Различным образом системой *t*-BuOH–HClO₄ алкилируются изомерные N-метил-5-аминотетразолы. Так, 5-амино-2-метилтетразол кватернизуется только по эндоциклическому атому N⁴, в то время как 5-амино-1-метилтетразол также алкилируется и по аминогруппе [24].

В случае 1,5-диаминотетразола в зависимости от соотношения реагентов алкированию подвергаются как эндоциклический атом N³, так и атомы азота обеих аминогрупп [24].

На примере 1-амино-5-меркаптотетразола показано, что в кислотной среде наряду с эндоциклическим атомом N³ и атомом азота аминогруппы алкированию подвергается и меркаптогруппа [24].

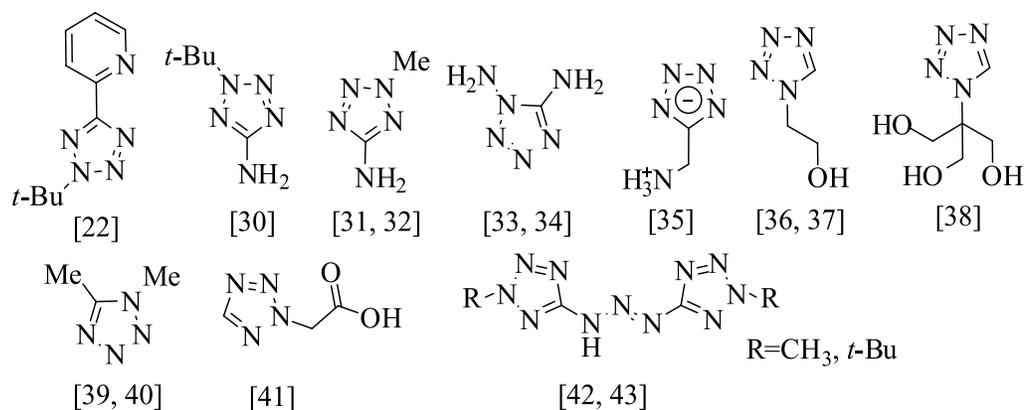


Как показано на примере производных 1,2,3- [27] и 1,2,4-триазолов [26, 28, 29], изученные для тетразолов процессы кислотно-катализируемого алкилирования могут быть успешно использованы и для функционализации других азолов.

ТЕТРАЗОЛЫ КАК ЛИГАНДЫ ДЛЯ ПОСТРОЕНИЯ МЕТАЛЛООРГАНИЧЕСКИХ СИСТЕМ

Наличие в структуре тетразольного цикла четырех атомов азота, способных к комплексообразованию, определяет разнообразие образуемых производными тетразола координационных соединений, многие из которых обладают

такими практически важными свойствами, как фото- и термохромизм, ферромагнетизм, мезоморфизм, нелинейные оптические свойства, люминесценция, каталитические и биологические свойства. Сведения по основным типам этих соединений, опубликованные до 2005 г., обобщены нами в обзоре [2]. В последние годы наши исследования в области комплексных соединений производных тетразола были направлены главным образом на разработку новых подходов к их синтезу и исследование комплексобразующих свойств функционально замещенных тетразолов. В качестве лигандов по отношению к солям переходных металлов изучены нижеуказанные тетразолы:

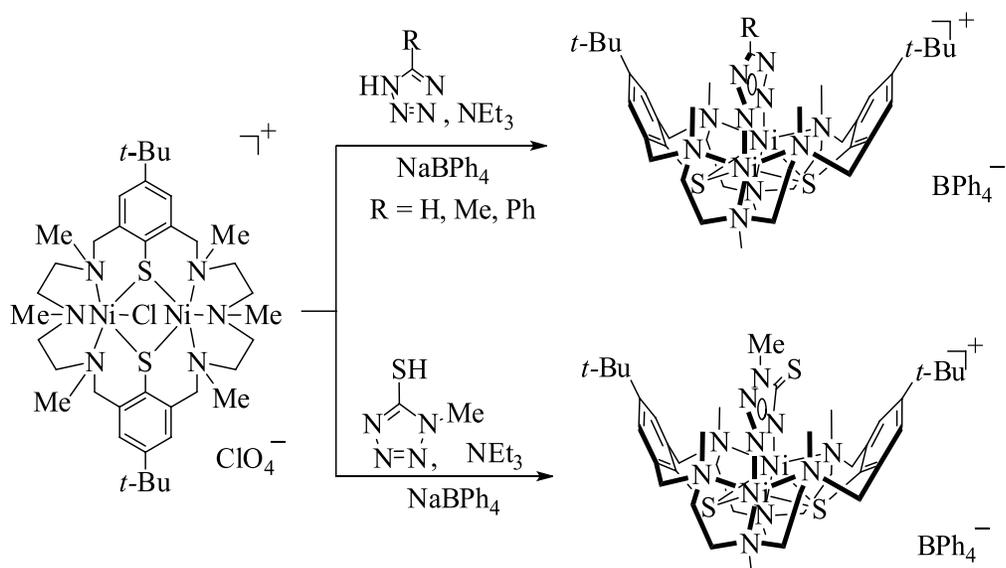


При исследовании молекулярной и кристаллической структуры координационных соединений 2-(тетразол-2-ил)уксусной кислоты впервые обнаружена необычная координация тетразольного цикла – N¹-монодентатная [22].

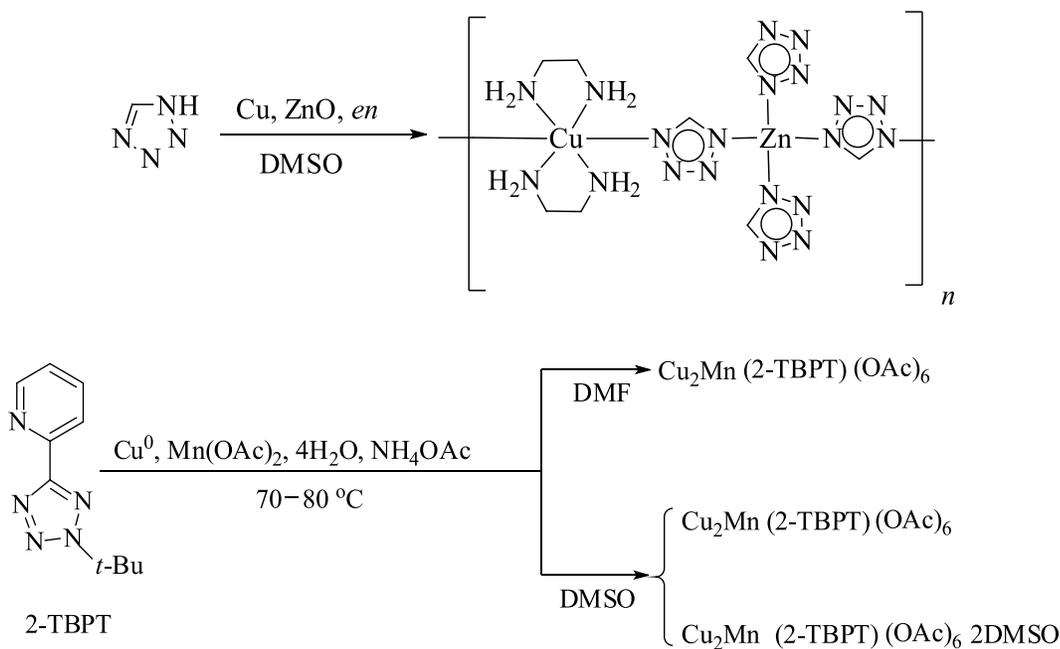
Совместно с сотрудниками Института неорганической химии Университета г. Лейпцига исследовано замещение тетразолатными лигандами хлорид-иона в комплексе Ni(II), содержащем в своей структуре 24-членный макроциклический бис(триаминотиофенолятный) лиганд, который является интересной моделью для выяснения как возможностей мостиковой координации колигандов, так и механизма обменного взаимодействия в биядерных системах [44–47].

Весьма неожиданно в этой реакции ведет себя 1-метил-5-меркаптотетразол, который, несмотря на высокую нуклеофильность атома серы, координируется в образуемом комплексе эндоциклическими атомами N³ и N⁴ [46]. Синтезированные макроциклические комплексы с тетразолатными лигандами проявляют слабое ферромагнитное обменное взаимодействие между ионами Ni²⁺.

Наряду с традиционными методами получения комплексных соединений, заключающимися во взаимодействии тетразолов с другими комплексами либо солями соответствующих металлов, в последние годы нами существенное внимание было уделено малоизученному прямому синтезу координационных соединений, включающему растворение порошков металлов и их оксидов в присутствии комплексобразующего агента в неводных средах [22,



48–50]. В результате разработан новый подход к получению тетразолсодержащих комплексных соединений $3d$ -металлов, позволивший синтезировать ряд новых комплексов неожиданного состава, в том числе первого биметаллического Cu–Zn комплекса на основе простейшего тетразола и Cu–Mn комплекса 2-*трет*-бутил-5-(2-пиридил)тетразола.

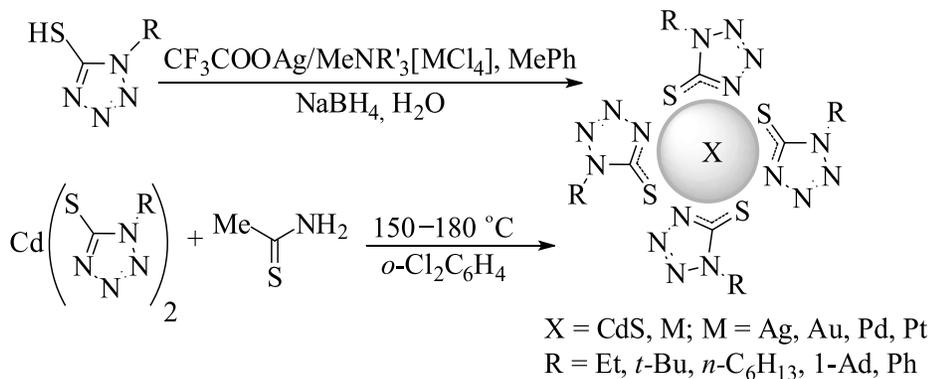


Отдельного внимания заслуживают результаты, полученные при систематическом исследовании взаимодействия N-замещенных производных тетразола и 5-аминотетразола с хлоридами платины(II) и палладия(II), позволившие разработать эффективные методы синтеза тетразолсодержащих аналогов широко используемого в современной клинической практике цитостатика «Цисплатин». К настоящему моменту получено более 20 ранее не описанных комплексных соединений, всестороннее исследование которых, включая цитотоксический скрининг, дало возможность выявить соединения, проявляющие достаточно высокую активность как по отношению к чувствительным, так и резистентным типам опухолевых клеток при более низкой, в сравнении с «Цисплатином», общей токсичности. Наибольшей активностью обладают комплексы платины(II) и N-замещенных 5-аминотетразолов, имеющие объемные заместители (*tert*-бутил, фенил) [30, 51].

ТЕТРАЗОЛЫ В НАНОХИМИИ

Одним из активно развивающихся направлений исследований производных тетразола в последние годы является изучение возможности их использования в качестве стабилизаторов наночастиц. Работы по этой тематике проводятся нами совместно с несколькими научными коллективами, специализирующимися в области коллоидного синтеза (Технический университет Дрездена, Университет Гамбурга, Университет Чикаго). Интерес к тетразолным стабилизаторам определяется спецификой их термического разложения, приводящего к образованию значительной доли летучих продуктов [10], что привлекательно для различного рода приложений наночастиц, требующих удаления молекул стабилизатора с целью повышения проводимости и улучшения их каталитических свойств [52].

В результате разработано два подхода к синтезу наночастиц CdS, стабилизированных 1-R-1,4-дигидротетразол-5-тионами:



Синтез в 1,2-дихлорбензоле включает взаимодействие 1-R-тетразол-5-тиолатов кадмия с тиоацетамидом, являющимся источником серы. Этим пу-

тем получены сферические либо тетраэдрические наночастицы CdS размером 3–9 нм [52]. При использовании 1-адамантил- и 1-этил-тетразол-5-тиолатов кадмия твердофазным синтезом получены сферические наночастицы CdS размером 2,5–3 нм, нагревание которых до 250 °С в токе азота приводит к деструкции части органического составляющего и формированию ядра CdS, покрытого тетразол-5-тиолат-анионами.

Стабильные монодисперсные частицы благородных металлов (Au [53], Ag, Pd, Pt [54–56]) размером 2–4 нм получены восстановлением прекурсоров металлов борогидридом натрия в присутствии 1-R-5-меркаптотетразолов в двухфазной системе толуол–вода. На основании квантовохимических расчетов сделано предположение, что при связывании тетразол-5-тиолатных лигандов с поверхностью наночастиц металлов реализуется их мостиковая N⁴, S-координация [56].

Исследование 5-метилтетразола и 5-аминотетразола в качестве стабилизаторов золей серебра показали, что формирующиеся наночастицы характеризуются широким распределением по размерам. Тем не менее они являются интересной моделью для изучения агломерации наночастиц серебра, сопровождающейся существенными изменениями оптических свойств растворов [57].

Использование 5-меркаптометилтетразола в качестве стабилизатора позволило получить водорастворимые наночастицы CdTe [58], обладающие высокой люминесценцией (квантовый выход до 60 %) и уникальной способностью к обратимому образованию гидрогелей под действием солей *d*- и *f*-металлов. Данное свойство, обусловленное комплексообразующими свойствами тетразолильного фрагмента лиганда, позволило разработать новый метод получения гелеобразных гибридных наноструктур металл–полупроводник (CdTe–Au) регулируемого состава, представляющих интерес в качестве светособирающих и энергопереносящих систем в нанопотонике и фотовольтаике [59].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные в последние годы в лаборатории химии конденсированных сред НИИ ФХП БГУ исследования в области химии производных тетразола существенно расширяют возможности исследователей по целенаправленному получению широкого круга функционально замещенных представителей этого класса соединений. Реакция гетероциклизации первичных аминов с триэтилортоформиатом и азидом натрия на сегодняшний день является, на наш взгляд, наиболее удобным, безопасным и, что весьма важно, селективным методом получения широкого круга 1-замещенных тетразолов. Кислотно-катализируемое алкилирование тетразольного цикла также привлекает своей селективностью, позволяющей целенаправленно получать N-замещенные тетразолы различного строения, включая полиядерные и макроциклические. Подходы к селективному синтезу N-замещенных производных в кислотных средах нашли свое развитие в химии 1,2,3-триазолов и 1,2,4-триазолов, позволив разработать оригинальные методы их селективной функционализации. Кроме того, исследования последних лет открыли новые перспективы в

использовании тетразолов. Это в первую очередь процессы стабилизации наноразмерных объектов производными тетразола, а также целенаправленный дизайн полифункциональных материалов на основе координационных соединений тетразолов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЕ ССЫЛКИ

1. *Ostrovskii V. A., Koldobskii G. I., Trifonov R. E.* // *Compr. Heterocyclic. Chem.* III. 2008. Vol. 6. P. 257–423.
2. *Гапоник П. Н., Войтехович С. В., Ивашкевич О. А.* // *Успехи химии.* 2006. Т. 75. С. 569–603.
3. *Aromi G., Barrios L. A., Roubeau O., Gamez P.* // *Coord. Chem. Rev.* 2011. Vol. 255. P. 485–546.
4. *Кижняев В. Н., Покатилов Ф. А., Верецагин Л. И.* // *Высокомолекулярное соединение.* Сер. С. 2008. Т. 50. С. 1296–1321.
5. *Гапоник П. Н., Ивашкевич О. А.* // *Вестн. БГУ.* Сер. 2. 2013. № 1. С. 3–28.
6. *Колдобский Г. И., Островский В. А.* // *Успехи химии.* 1994. Т. 63. С. 847–865.
7. *Butler R. N.* // *Compr. Heterocyclic. Chem.* II. 1996. Vol. 4. P. 621–678.
8. *Островский В. А., Колдобский Г. И.* // *Рос. хим. журн.* 1997. Т. 41, № 2. С. 84–98.
9. *Гапоник П. Н.* *Химические проблемы создания новых материалов и технологий.* Минск : БГУ, 1998. С. 185–214. *РЖХим.* 2002. 19Ж290.
10. *Ивашкевич О. А.* *Химические проблемы создания новых материалов и технологий.* Минск : БГУ, 1998. С. 215–236. *РЖХим.* 2002. 16Н136.
11. *Ostrovskii V. A., Koren A. O.* // *Heterocycles.* 2000. Vol. 53. P. 1421–1448.
12. *Войтехович С. В., Гапоник П. Н., Ивашкевич О. А.* // *Успехи химии.* 2002. Т. 71. С. 819–839.
13. *Колдобский Г. И., Харбаш Р. В.* // *Журн. орг. хим.* 2003. Т. 39. С. 489–505.
14. *Войтехович С. В., Гапоник П. Н., Колдобский Г. И.* // *Журн. орг. хим.* 2005. Т. 41. С. 1599–1616.
15. *Gaponik P. N., Ivashkevich O. A.* *Chemical problems of the development of new materials and technologies.* Minsk: Izd. Belarussian Gos. Univ. 2003. С. 193–233.
16. *Войтехович С. В., Гапоник П. Н., Ивашкевич О. А.* // *Журн. орг. хим.* 2013. Т. 49. С. 655–673.
17. *Lyakhov A. S., Grigoriev Y. V., Ivashkevich L. S., Gaponik P. N.* // *Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online.* 2007. Vol. 63. P. m495–m497.
18. *Войтехович С. В., Гапоник П. Н., Григорьев Ю. В., Ивашкевич О. А.* *Химические проблемы создания новых материалов и технологий.* Минск : БГУ, 2008. С. 117–143.
19. *Войтехович С. В., Григорьев А. Н., Гапоник П. Н., Ивашкевич О. А.* // *Вестн. БГУ.* Сер. 2. 2010. № 3. С. 11–14.
20. *Корень А. О., Гапоник П. Н.* // *Химия гетероцикл. соед.* 1990. С. 1643–1647.
21. *Корень А. О., Гапоник П. Н.* // *Химия гетероцикл. соед.* 1991. С. 1280–1281.
22. *Mosalkova A. P., Voitekovich S. V., Lyakhov A. S.* [et al.] // *Dalton Trans.* 2013. Vol. 42. P. 2985–2997.
23. *Voitekovich S. V., Lyakhov A. S., Ivashkevich L. S., Gaponik P. N.* // *Tetrahedron Lett.* 2012. Vol. 53. P. 6111–6114.

24. *Voitekhovich S. V., Gaponik P. N., Lyakhov A. S., Ivashkevich O. A.* // *Tetrahedron*. 2008. Vol. 64. P. 8721–8725.
25. *Gaponik P. N., Voitekhovich S. V., Maruda I. I., Kulak A. A., Ivashkevich O. A.* // *Pol. J. Chem.* 1998. Vol. 72. P. 2247–2253.
26. *Voitekhovich S. V., Lyakhov A. S., Ivashkevich L. S., Gaponik P. N.* // *Tetrahedron Lett.* 2012. Vol. 53. P. 419–421.
27. *Filipova J. V., Sukhanova A. G., Voitekhovich S. V.* [et al.] // *J. Heterocyclic Chem.* 2012. Vol. 45. P. 965–968.
28. *Voitekhovich S. V., Lyakhov A. S., Ivashkevich L. S.* [et al.] // *Tetrahedron*. 2012. Vol. 68. P. 4962–4966.
29. *Григорьев Ю. В., Войтехович С. В., Ивашкевич О. А.* // *Журн. орг. хим.* 2012. Т. 48. С. 611–613.
30. *Voitekhovich S. V., Serebranskaya T. V., Lyakhov A. S.* [et al.] // *Polyhedron*. 2009. Vol. 28. P. 3614–3620.
31. *Ivashkevich L. S., Serebryanskaya T. V., Lyakhov A. S., Gaponik P. N.* // *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* 2011. Vol. 67. P. m195–m198.
32. *Ivashkevich L. S., Lyakhov A. S., Mosalkova A. P.* [et al.] // *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* 2010. Vol. 66. P. m114–m117.
33. *Gaponik P. N., Voitekhovich S. V., Lyakhov A. S.* [et al.] // *Inorg. Chim. Acta*. 2005. Vol. 358. P. 2549–2557.
34. *Ivashkevich L. S., Lyakhov A. S., Serebryanskaya T. V.* [et al.] // *Z. Kristallogr.* 2012. Vol. 227. P. 702–709.
35. *Lyakhov A. S., Voitekhovich S. V., Ivashkevich L. S., Gaponik P. N.* // *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* 2010. Vol. 66. P. m22–m25.
36. *Ivashkevich L. S., Lyakhov A. S., Serebryanskaya T. V., Gaponik P. N.* // *Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online*. 2008. Vol. 64. P. m1044–m1045.
37. *Lyakhov A. S., Mosalkova A. P., Degtyarik M. M.* [et al.] // *Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online*. 2009. Vol. 65. P. m1397–m1398.
38. *Дегтярик М. М., Ляхов А. С., Григорьев Ю. В., Ивашкевич О. А.* // *Коорд. хим.* 2012. Т. 38. С. 83–91.
39. *Ivashkevich L. S., Lyakhov A. S., Gaponik P. N.* [et al.] // *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* 2006. Vol. 62. P. m607–m609.
40. *Ivashkevich L. S., Lyakhov A. S., Mosalkova A. P.* [et al.] // *Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online*. 2009. Vol. 65. P. m236.
41. *Voitekhovich S. V., Serebryanskaya T. V., Gaponik P. N.* [et al.] // *Inorg. Chem. Commun.* 2010. Vol. 13. P. 949–951.
42. *Lyakhov A. S., Gaponik P. N., Pytleva D. S.* [et al.] // *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* 2004. Vol. 60. P. m421–m422.
43. *Serebryanskaya T. V., Ivashkevich L. S., Lyakhov A. S.* [et al.] // *Polyhedron*. 2010. Vol. 29. P. 2844–2850.
44. *Lozan V., Voitekhovich S. V., Gaponik P. N.* [et al.] // *Z. Naturforsch., B: J. Chem. Sci.* 2008. Vol. 63. P. 496–502.
45. *Lach J., Voitekhovich S. V., Lozan V.* [et al.] // *Z. anorg. allg. Chem.* 2010. Vol. 636. P. 1980–1986.
46. *Voitekhovich S. V., Syre R., Lach J.* [et al.] // *Eur. J. Inorg. Chem.* 2010. Vol. 34. P. 5387–5393.

47. *Lach J., Mosalkova A. P., Voitekhovich S. V.* [et al.] // *Polyhedron*. 2013. Vol. 49. P. 183–189.
48. *Mosalkova A. P., Voitekhovich S. V., Lyakhov A. S.* [et al.] // *Inorg. Chem. Commun.* 2009. Vol. 12. P. 998–1000.
49. *Дегтярик М. М., Мосалкова А. П., Ивашкевич О. А., Гапоник П. Н.* // *Вестн. БГУ. Сер. 2*. 2009. № 2. С. 6–11.
50. *Mosalkova A. P., Voitekhovich S. V., Lyakhov A. S.* [et al.] // *Z. anorg. allg. Chem.* 2012. Vol. 638. P. 103–110.
51. *Serebryanskaya T. V., Yung T., Bogdanov A. A.* [et al.] // *J. Inorg. Biochem.* 2013. Vol. 120. P. 44–53.
52. *Voitekhovich S. V., Talapin D. V., Klinke C.* [et al.] // *Chem. Mater.* 2008. Vol. 20. P. 4545–4547.
53. *Nichick M. N., Voitekhovich S. V., Shavel A.* [et al.] // *Polyhedron*. 2009. Vol. 28. P. 3138–3142.
54. *Ничик М. Н., Войтехович С. В., Лесникович А. И., Ивашкевич О. А.* // *Докл. НАН Беларуси*. 2010. Т. 54, № 5. С. 60–64.
55. *Ничик М. Н., Войтехович С. В., Лесникович А. И., Ивашкевич О. А.* // *Докл. НАН Беларуси*. 2011. Т. 55, № 4. С. 60–65.
56. *Nichick M. N., Voitekhovich S. V., Lesnyak V.* [et al.] // *J. Phys. Chem. C*. 2011. Vol. 115. P. 16928–16933.
57. *Ziegler C., Klose M., Voitekhovich S. V.* [et al.] // *Phys. Chem.* 2011. Vol. 225. P. 363–371.
58. *Lesnyak V., Voitekhovich S. V., Gaponik P. N.* [et al.] // *ACS Nano*. 2010. Vol. 4. P. 4090–4096.
59. *Lesnyak V., Wolf A., Dubavik A.* [et al.] // *J. Am. Chem. Soc.* 2011. Vol. 133. P. 13413–13420.

Поступила в редакцию 29.10.2013.

УДК 541.182.4/6

Д. Д. ГРИНШПАН, Т. А. САВИЦКАЯ,
Н. Г. ЦЫГАНКОВА, С. Е. МАКАРЕВИЧ

РОЛЬ И ФУНКЦИИ НАТРИЕВОЙ СОЛИ СУЛЬФАТА АЦЕТАТА ЦЕЛЛЮЛОЗЫ В ВЫСОКОГИДРОФИЛЬНЫХ МАЗЕВЫХ КОМПОЗИЦИЯХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

НИИ физико-химических проблем

Белорусского государственного университета, Минск, Беларусь

Представлены результаты исследования Na-САЦ в качестве высокогидрофильной мазевой основы для инкорпорирования лекарственных веществ (ЛВ) как в виде ее водно-глицеринового раствора, так и в композиции с другими полимерами — гидроксиэтилцеллюлозой, карбомером, полиэтиленоксидами. Показано, что Na-САЦ не является индифферентным носителем ЛВ в мазях, а вступая с ними во взаимодействие, может выполнять следующие функции: 1) модифицировать водорастворимые ЛВ за счет электростатического и (или) донорно-акцепторного взаимодействия, переводя их в полиэлектролитные комплексы; 2) дезинтегрировать и диспергировать труднорастворимые субстанции до мельчайших частиц с размером 1,5–12 мкм; 3) повышать осмотическую активность мазей; 4) обеспечивать высокую скорость и 100 % высвобождение ЛВ; 5) активировать трансдермальный перенос ЛВ в месте аппликации мази.

The results of the research of Na-CAS as a highly hydrophilic ointment basis for the incorporation of medicinal drug (MD) in terms of water-glycerol solutions and compositions with other polymers – hydroxyl ethyl cellulose, sodium salt of polyacrylic acid, polyethylene oxides are presented. It has been shown that Na-CAS is not an indifferent carrier for MD in ointments. It fulfills the following functions: 1) modifies water soluble MD by the electrostatic and (or) donor-acceptor interaction with the formation of polyelectrolyte complexes; 2) disintegrates and dispergates hard soluble excipients up to tiny particles with 1.5–12 μm; 3) increases osmotic activity of the ointment; 4) provides full releasement of MD with high rates; 5) activates the transdermal transfer of the MD in the place of ointment application.

Ключевые слова: натриевая соль сульфата ацетата целлюлозы, высокогидрофильные мази, лекарственные вещества.

Keywords: cellulose acetate sulphate sodium salt, highly hydrophylic ointment, drug substances.

Введение лекарственных веществ (ЛВ) через кожу и слизистые оболочки используется для оказания как местного, так и резорбтивного воздействия в

различных отраслях медицины: дерматологии, стоматологии, офтальмологии, кардиологии и др., так как трансдермальный путь доставки лекарственного вещества в орган – мишень – характеризуется минимальными побочными эффектами в сравнении с другими путями [1]. Одной из наиболее распространенных лекарственных форм трансдермальных терапевтических систем являются мази. При этом для расширения ассортимента лекарственных препаратов, применяемых в форме мазей, весьма актуален поиск не только новых биологически активных веществ, но и вспомогательных компонентов, способных играть активную роль в проявлении фармакодинамических и фармакокинетических свойств основного компонента [2].

В лечебной практике наиболее предпочтительны мази на гидрофильной основе, так как они обеспечивают хороший контакт с кожей, атравматичны, обладают высокими адгезивными свойствами и эластичностью, а в случае наличия поврежденного кожного покрова предотвращают ре- и суперинфицирование, создают оптимальный микроклимат в ране за счет поддержания влажной среды, не оказывают аллергизирующего влияния. Кроме того, гидрофильные основы комфортны в использовании, не оставляют жирных следов и легко смываются водой [3].

К сожалению, ассортимент гидрофильных мазей, выпускаемых фармацевтической промышленностью Республики Беларусь, ограничен, причем главным образом из-за отсутствия собственной сырьевой базы. Поэтому научно-исследовательские разработки в области синтеза новых водорастворимых полимеров и оценка возможности их использования в качестве гидрофильных мазевых основ являются перспективными и заслуживают внимания представителей фармацевтической отрасли.

В лаборатории растворов целлюлозы и продуктов их переработки НИИ ФХП БГУ синтезировано и исследуется в течение последних лет новое водорастворимое производное целлюлозы – сульфат ацетат целлюлозы в форме натриевой соли (Na-САЦ). Na-САЦ не имеет острой токсичности (летальную дозу ЛД₅₀ для мышей и крыс определить не удалось), не обладает кожно-раздражающим, кожно-резорбтивным и аллергенным действиями. Это производное перспективно для использования в качестве основы гидрофильных мазей вследствие очень высокой растворимости в воде (более 50 %) и в водно-глицериновых растворах (более 30 %), оптимальной молекулярной массы 30000–50000 и способности к лиотропному жидкокристаллическому (ЖК) упорядочению [4], с которым связано высокое сродство ЖК-полимеров к тканям и биологическим жидкостям организма [5].

В настоящей работе представлены результаты исследования Na-САЦ в качестве высокогидрофильной мазевой основы для инкорпорирования лекарственных веществ в виде водно-глицеринового раствора как индивидуального полимера, так и смесей с другими полимерами, сформулированы роль и основные функции Na-САЦ, определяющие эффективность лечебного действия исследованных композиций.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ Na-САЦ С ПОЛИМЕРНЫМИ СВЯЗУЮЩИМИ И ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СУБСТАНЦИЯМИ

Среди факторов, влияющих на терапевтическую эффективность мазей, важную роль играют вспомогательные вещества, которые могут усиливать, снижать действие лекарственных веществ или вообще изменять его характер [6]. Сегодня в качестве полимерной основы гидрофильных мазей используются растворы и гели полиэлектролитов и водорастворимых неионогенных полимеров, а также их различные комбинации. Нами было установлено, что водные растворы Na-САЦ в смесях с другими производными целлюлозы – метилцеллюлозой (МЦ), карбоксиметилцеллюлозой (КМЦ), гидроксипропилцеллюлозой (ГЭЦ), с полиэтиленоксидами (ПЭО) и натриевой солью частично сшитой полиакриловой кислоты (карбомером), широко применяемыми в технологии изготовления мягких лекарственных форм, характеризуются высокой кинетической устойчивостью. Совместные растворы этих полимеров даже при массовом соотношении 1 : 1 однородны и не расслаиваются при длительном хранении при температуре окружающей среды.

При совмещении Na-САЦ в уксуснокислых растворах с производным другого природного полимера хитина – хитозаном (ХТЗ), который относится к катионным полиэлектролитам, происходит образование нерастворимого интерполиэлектролитного комплекса (ИПЭК), выделяющегося из раствора в виде новой фазы. ИПЭК представляют собой продукты кооперативного взаимодействия химически и структурно комплементарных макромолекул.

Синтез ИПЭК при смешении растворов ХТЗ и Na-САЦ в кислотных растворителях можно представить как фронтально распространяющуюся интерполиэлектролитную реакцию, которая заключается в образовании ионных связей и превращении двух одנותяжевых цепей в одну двухтяжевую [7]. В зависимости от концентрации растворов исходных полимеров и их химического состава (содержания взаимодействующих функциональных групп) возможно получение ИПЭК в виде микрокапсул, волокнистой массы (рис. 1) или гелей.

Na-САЦ, являясь полимерным катионитом, диссоциирует на полианион, содержащий сульфатные группы практически в каждом элементарном звене и небольшой по размерам катион натрия (противоион), и поэтому она может вступать в реакции ионного обмена с катионными антибиотиками пенициллинового, аминогликозидного, цефалоспоринового и др. рядов, а также с органическими красителями, имеющими положительный заряд.

Взаимодействие Na-САЦ с антибиотиками за счет электростатического взаимодействия может приводить к образованию как водорастворимых, так и водонерастворимых продуктов. Так, например, нами установлено, что при молярном отношении 1 : 1 полиэлектролит с натриевой солью бензилпенициллина образует нерастворимые в воде осадки, а с ампициллином (АМЦ) и линкомицином гидрохлоридом (ЛМЦ ГХл) – растворы, имеющие при определенных условиях характерную окраску: розовую – в случае АМЦ и голубую – в случае

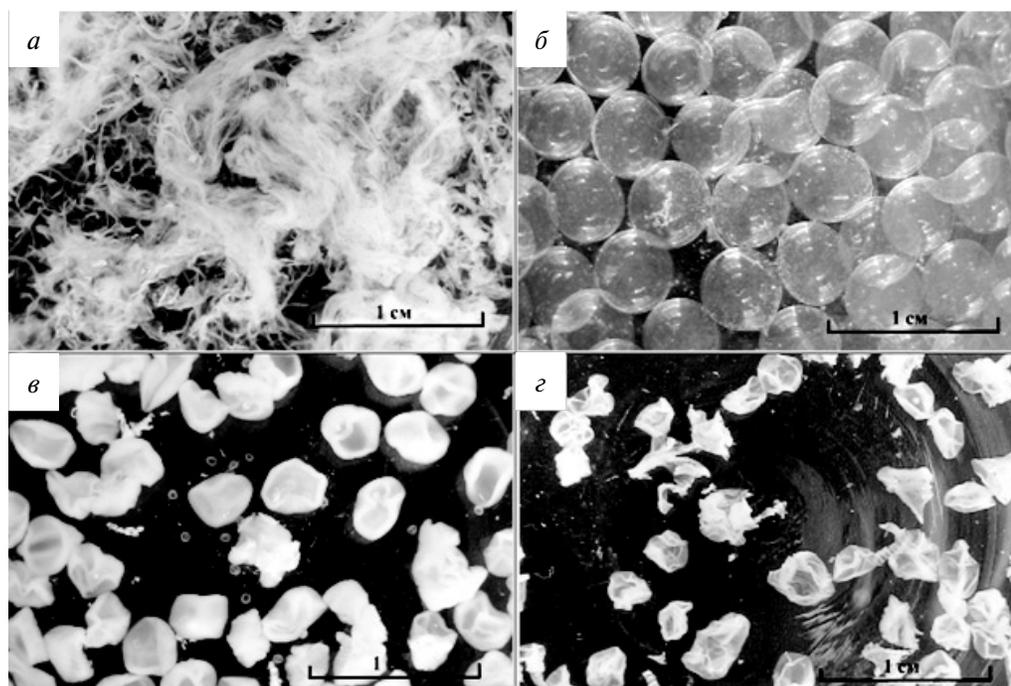


Рис. 1. Фотографии различных форм ИПЭК:
а – фибриллярная масса; б – сферы; в – полусферы;
z – частицы неопределенной формы

ЛМЦ. Растворы Na-САЦ с ЛМЦ ГХл окрашены в широком интервале соотношений компонентов, и окраска устойчива в течение длительного времени.

Голубая окраска растворов в спектрах поглощения (рис. 2) проявляется в виде максимума в области 550–700 нм, в то время как в растворах индивидуальных компонентов поглощение в этой области спектра отсутствует, что является признаком глубокого возмущения электронного строения молекул в результате их взаимодействия. Согласно литературным данным появление окраски у продукта взаимодействия неокрашенных исходных соединений связывают с образованием комплекса с переносом заряда [8].

Указанием на достаточную прочность связи компонентов окрашенного комплекса Na-САЦ с ЛМЦ ГХл явились эксперименты по экстракции комплексов из водных растворов в бутанол. После установления равновесия бутанольная фаза окрашивалась в интенсивный голубой цвет, а водная имела бледно-голубую окраску.

Константа устойчивости комплекса была определена спектрофотометрически по методу Бенеша – Гильдебрандта [9]. Константу устойчивости K и коэффициент поглощения ϵ_{DA} комплекса для растворов с постоянной концентрацией ЛМЦ ГХл, но переменной Na-САЦ (см. рис. 2) определяли графически, используя зависимость:

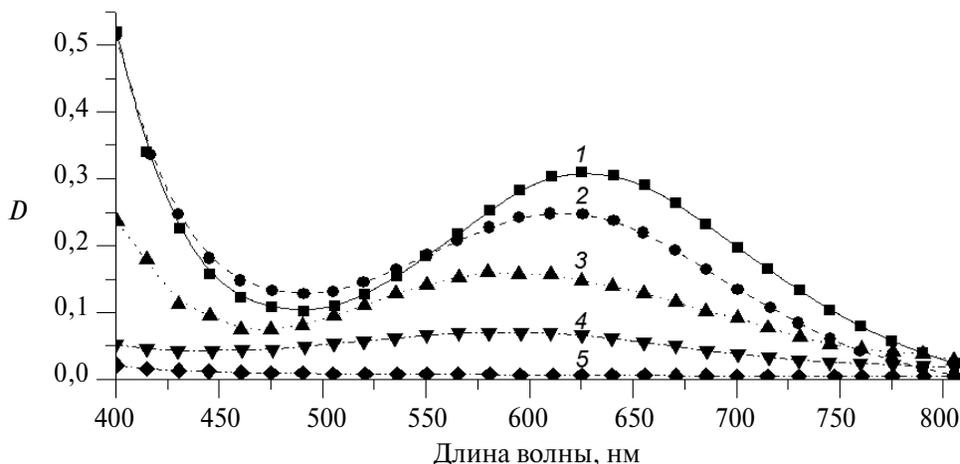


Рис. 2. Спектры поглощения растворов с постоянной концентрацией ЛМЦ ГХл (0,0076 моль/дм³) и переменной Na-САЦ (рН 3,40): 1, 2, 3, 4, 5 – 523,3; 371,4; 219,4; 67,5; 0,0 ммоль/дм³ соответственно

$$\frac{1}{\varepsilon_A} = \frac{1}{K \cdot \varepsilon_{DA} \cdot C_{\text{Na-CAЦ}}} + \frac{1}{\varepsilon_{DA}}, \quad (1)$$

где: ε_A – коэффициент молярного поглощения раствора; ε_{DA} – коэффициент поглощения для донорно-акцепторного комплекса; $C_{\text{Na-CAЦ}}$ – концентрация Na-САЦ в растворе; K – константа устойчивости комплекса.

Установлено, что устойчивость комплексов тем больше, чем больше содержание в Na-САЦ ионизированных сульфатных групп, количество которых определяет значения рН ее 1 % водного раствора. Так, константа устойчивости комплекса с ЛМЦ ГХл, определенная по тангенсу угла наклона вышеприведенной зависимости при 292 К, соответственно составляет для Na-САЦ (рН 3,40) 0,67 дм³/моль и для Na-САЦ (рН 5,9) – 15,3 дм³/моль. Найденные значения констант являются величинами одного порядка с константами, определенными для аналогичных комплексов, например хлоранила с гексаметиленбензолом в ССl₄ [9].

Анализ функционального состава Na-САЦ и ЛМЦ ГХл позволяет предположить, что образование комплекса может быть обусловлено ионным (электростатическим) взаимодействием сульфатных групп Na-САЦ и фрагмента NH⁺ молекулы ЛМЦ ГХл, донорно-акцепторным взаимодействием с образованием водородных связей между гидроксильными группами ЛМЦ ГХл и карбонильной группой Na-САЦ и др. На обязательное участие карбонильной группы в межмолекулярном взаимодействии указывает тот факт, что совместные растворы диацетилированного Na-САЦ (т. е. по существу сульфата целлюлозы) и ЛМЦ ГХл не имеют голубой окраски.

В отличие от ЛМЦ ГХл, который является однозарядным представителем аминогликозидов, пятизарядный их представитель – гентамицина сульфат (ГМС) в виде 0,1 %, 1 % и 4 % растворов при смешении с Na-САЦ в зависимости от концентрации ГМС образует либо растворимый комплекс, либо коацерват, или осадок, который растворяется только в растворе NaCl.

Образование осадка и (или) коацервата можно связать в первую очередь с формированием солевого комплекса при непосредственном взаимодействии протонированных аминогрупп гентамицина сульфата с полианионом Na-САЦ по реакции ионного обмена. При этом типе взаимодействия нельзя исключить и сшивку макромолекул Na-САЦ гентамицином, степень которой определяет консистенцию образующихся продуктов.

Для оценки состава продукта взаимодействия полимера с антибиотиком проводили количественное определение свободного ГМС в растворе экстракционно-фотометрическим методом, основанным на реакции гентамицина сульфата с кислотным красителем бромтимоловым синим [10]. Краситель взаимодействует в водной фазе с ГМС, образуя продукт, который хорошо экстрагируется в хлороформ. Экстракт имеет спектр поглощения с максимумом при 425 нм. Анализ спектров поглощения хлороформенных экстрактов (рис. 3) свидетельствует о том, что при молярном соотношении Na-САЦ : ГМС 3 : 1 концентрация ГМС снижается в 10 раз, а при соотношении 5 : 1 свободный ГМС практически не обнаруживается. Вполне возможно, что в этом случае достигается стехиометрическое соотношение взаимодействующих компонентов.

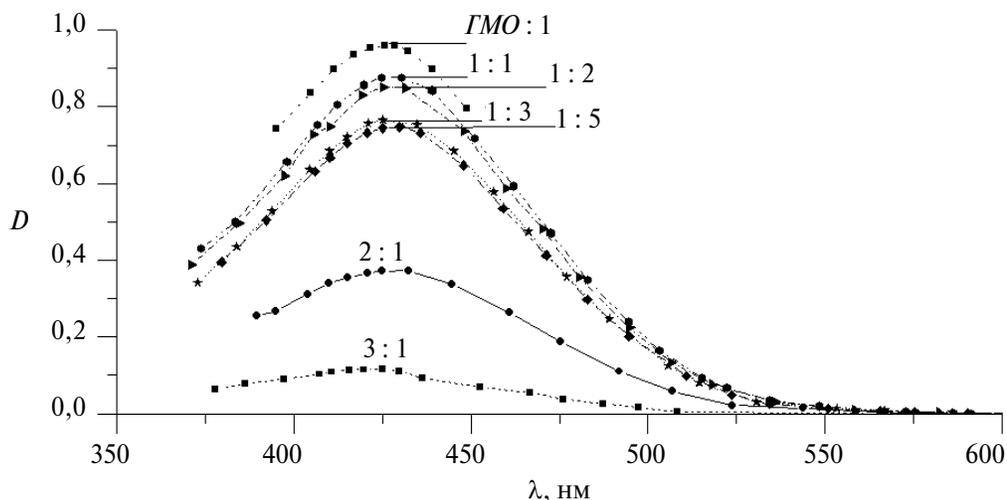
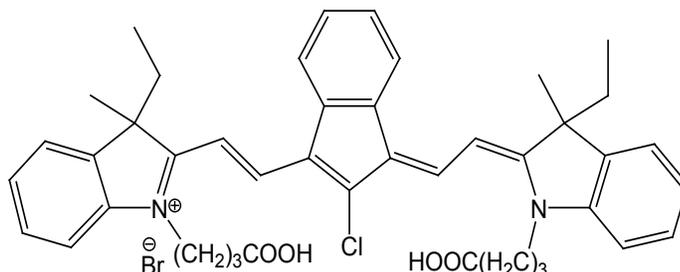
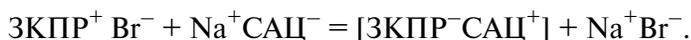


Рис. 3. Спектры хлороформенных экстрактов гентамицина сульфата при различном молярном соотношении Na-САЦ : ГМС

Комплексообразование Na-САЦ по реакции ионного обмена происходит и в случае взаимодействия с зеленым красителем полиметинового ряда (ЗКПР), который обладает противоопухолевой активностью.



Как следует из структурной формулы этого соединения, ЗКПР имеет положительный заряд на атоме азота органической части молекулы, взаимодействие которой с полианионом сульфата ацетата целлюлозы приводит к образованию комплекса краситель–полиэлектролит по реакции



Оказалось, что максимум поглощения комплекса $[\text{ЗКПР}^- \text{САЦ}^+]$ находится в той же области, где и сигнал ЗКПР в водно-спиртовом растворе, т. е. при 720 нм (рис. 4). В растворе молекулы ЗКПР отделены друг от друга растворителем и поэтому преимущественно находятся не в димерной (плечо при 650–660 нм), а в мономерной форме, которая имеет максимум поглощения при 720 нм и непосредственно отвечает за образование комплекса.

Таким образом, Na-САЦ, отличающаяся высокой гидрофильностью, нетоксичностью, биосовместимостью с живым организмом, может быть использована как базовый полимер для взаимодействия с антибиотиками или другими биологически активными веществами, такими как, например, ЗКПР, что позволяет получать на ее основе широкий спектр новых лекарственных препаратов.

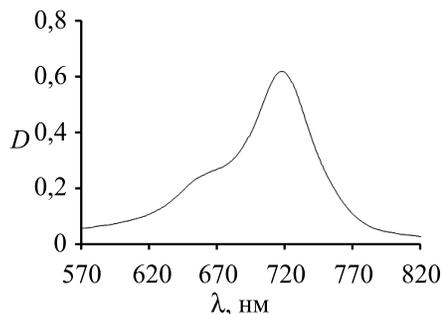


Рис. 4. Спектр поглощения водно-спиртового раствора ЗКПР

Комплексы Na-САЦ с антибиотиками, ЗКПР, а также с диклофенаком натрия были использованы для приготовления высокогидрофильных гомогенных мазей, в которых в качестве мазевой основы применяли как водно-глицериновые растворы Na-САЦ, так их комбинации с другими водорастворимыми полимерами [11]. Полученные мази относятся к мазям-растворам, так как характеризуются отсутствием межфазной поверхности раздела между лекарственным веществом и мазевой основой.

Водно-глицериновые растворы Na-САЦ также могут быть использованы для приготовления суспензионных мазей, содержащих твердые порошкообразные вещества, нерастворимые в мазевой основе и распределенные в ней по типу суспензий. Многочисленными исследованиями показано, что лекарственные вещества в таких средах диспергируются до частиц меньшего размера, чем в обычных мазевых основах. В результате действующие вещества быстрее и в больших количествах высвобождаются из мазей и лучше проникают через кожу [12]. Микроскопическим методом проведен сравнительный дисперсионный анализ распределения частиц преднизолона в мазях, приго-

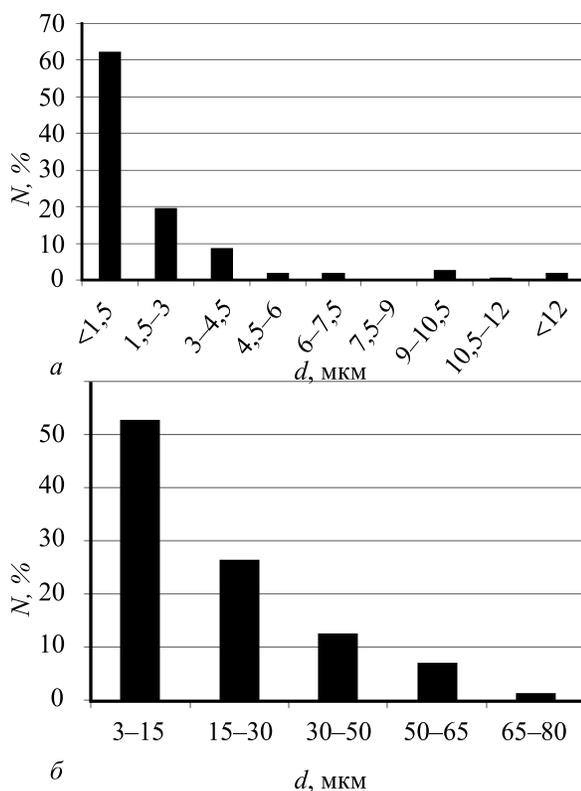


Рис. 5. Гистограмма распределения частиц по размерам мази преднизолона на различных основах:
 а – гидрофильная; б – гидрофильно-липофильная

товленных на водно-глицериновой основе с Na-САЦ и гидрофильно-липофильной основе (эмульсионной) по рецептуре РУП «Борисовский завод медицинских препаратов» с использованием стеариновой кислоты, кремафоров А6 и А25, вазелина, глицерина, стабилизаторов и воды. Полученные результаты (рис. 5) показывают различное распределение частиц преднизолона по размеру в приготовленных мазях. Максимальный размер частиц в присутствии Na-САЦ уменьшается в 5–10 раз. Более тонкое диспергирование до размеров частиц 1,5–12 мкм дает основание предположить лучшую проницаемость и фармакокинетику преднизолона в случае новой мази на гидрофильной основе.

Аналогичная закономерность была установлена при сравнении мазевой лекарственной формы оксида цинка, выпускаемой фармацевтической промышленностью на вазелиновой основе, и экспериментального образца цинковой мази на основе Na-САЦ состава: цинка оксид – 10, Na-САЦ – 9, глицерин – 73, воды дистиллированной – до 100 масс. %.

Полученные результаты свидетельствуют о повышенной дезагрегирующей способности водно-глицериновых растворов Na-САЦ по отношению к труднорастворимым субстанциям.

ВЛИЯНИЕ Na-САЦ НА РЕЗОРБЦИЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ ВЫСОКОГИДРОФИЛЬНЫХ МАЗЕЙ

Высвобождение ЛВ из мази, его резорбция через кожу являются определяющими факторами в оценке эффективности лечебного действия.

Влияние мазевой основы на кинетику высвобождения ЛВ изучали методом диффузии через полупроницаемую мембрану на примере высвобождения диклофенака натрия из экспериментальных образцов мазей и его промышленно выпускаемых препаратов.

Мази диклофенака с содержанием действующего вещества 1 % изготавливаются, как правило, с использованием карбомера в качестве гелеобразователя. Поэтому экспериментальные образцы мазевой формы диклофенака мы также готовили, используя карбомер с включением в состав мазевой основы Na-САЦ (образец 1). Контрольный образец не содержал Na-САЦ (образец 2).

В сравнительном эксперименте в качестве промышленно выпускаемых препаратов исследовали:

- «*Diclac Liposomen – Emulsionsgel*» – производства «*Betapharm Arzneimittel GmbH*» (Германия) на липосомальной основе (образец 3);

- «Вольтарен Эмульгель» – производства *Novartis Consumer Health SA* (Швейцария) с использованием в качестве вспомогательных веществ карбомера, кетомакроглола 1000, цетиола, изопропилового спирта, парафина жидкого, пропиленгликоля (образец 4);

- «Диклофенак гель 1 %» – производства ООО «Фармтехнология» (Беларусь), содержащий карбомер, пропиленгликоль, диметилсульфоксид, этиловый спирт и глицерин (образец 5).

Навеску исследуемой мази помещали в специально изготовленную диффузионную ячейку, в которой в качестве мембраны применяли целлофан, а в качестве среды растворения – деионизованную воду. Количественное содержание диклофенака в диализате определяли спектрофотометрически при длине волны 277 нм методом внешней градуировки.

Из представленных на рис. 6 кинетических кривых следует, что гелевая мазевая форма диклофенака, приготовленная по рецептуре НИИ ФХП БГУ (кривая 1), отличается от промышленно выпускаемых препаратов значительно более высокой скоростью и полнотой высвобождения активного вещества R . К этому приводит наличие в составе мази водорастворимого полиэлектролита на основе целлюлозы, который обеспечивает 100 % высвобождение активного вещества за 3 ч (кривая 1), т. е. за период, обычно рекомендуемый в инструкциях к препарату для последующего повторного нанесения мази на кожу. Образцы мазей, не содержащие Na-САЦ, в том числе и липосомальный образец, за это же время обеспечивают высвобождение не более 90 % действующего вещества (кривые 2–5). Низкие показатели демонстрирует мазь на гидрофильно-липофильной основе «Вольтарен Эмульгель» (кривая 4). Самые низкие значения релиза действующего вещества в условиях эксперимента, несмотря на присутствие диметилсульфоксида – вещества традиционно включаемого в состав мази в качестве активатора процесса пенетрации, проявил «Диклофенак гель 1 %» производства ООО «Фармтехнология».

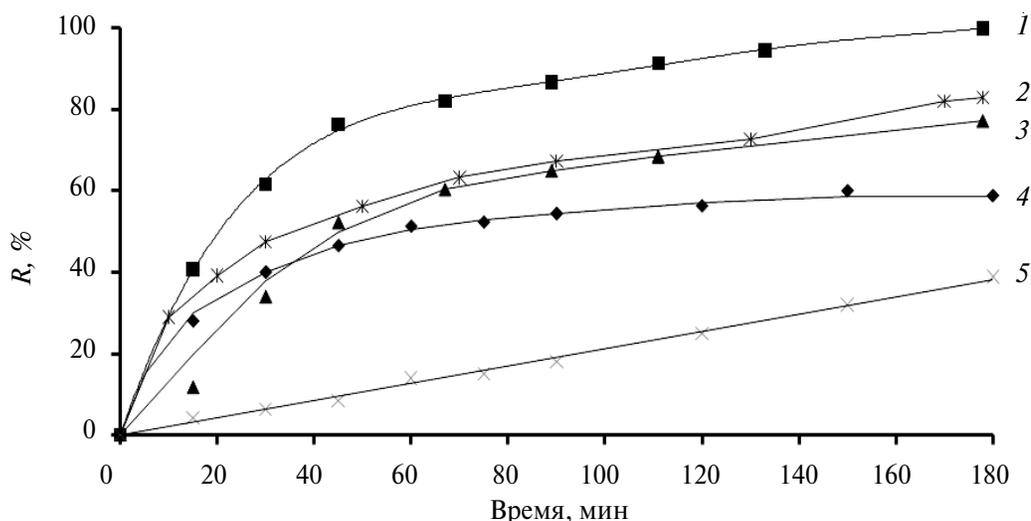


Рис. 6. Кинетика высвобождения диклофенака из мазей:

- 1 – образец НИИ ФХП БГУ, содержащий Na-САЦ;
- 2 – образец НИИ ФХП БГУ;
- 3 – «Diclac Liposomen – Emulsionsgel»; 4 – «Вольтарен Эмульгель»;
- 5 – «Диклофенак гель 1 %»

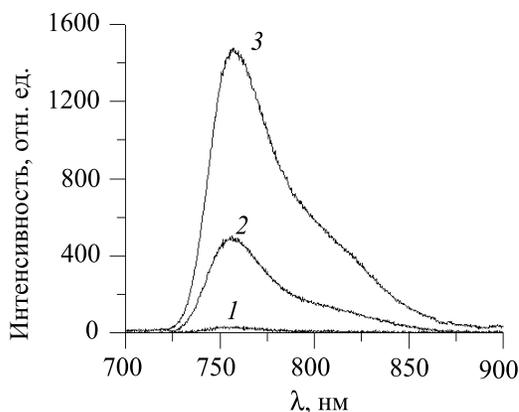


Рис. 7. Спектр флуоресценции ЗКПР в коже при возбуждении излучением мощностью 5 мВт: 1 – ЗКПР; 2 – ЗКПР + Na-САХ; 3 – ЗКПР + Na-САЦ

Для моделирования трансдермального переноса лекарственных веществ из гидрофильных мазевых основ с использованием Na-САЦ, Na-САХ (натриевая соль сульфата ацетата хитозана) в опытах *in vivo* использовали зеленый краситель полиметинового ряда, регистрация которого в коже человека была возможна благодаря способности ЗКПР давать спектр флуоресценции при облучении его электромагнитным излучением с длиной волны $\lambda = 632,8$ нм.

Регистрацию флуоресценции красителя проводили спустя час после нанесения на кожу приготовленных на основе карбомера мазей, содержащих также: 1 – ЗКПР; 2 – ЗКПР + Na-САХ; 3 – ЗКПР + Na-САЦ. Перед началом измерений и после их завершения участок кожи обрабатывали щелочным раствором фосфата натрия, который разрушает краситель.

Анализ полученных спектров излучения свидетельствует о том, что ЗКПР из геля на основе только карбомера без добавок анионогенных полиэлектролитов не проникает в глубь кожи (рис. 7, кривая 1). Препараты, содержащие ЗКПР в сочетании с анионными полимерами Na-САХ и Na-САЦ, обладают проникающей способностью (рис. 7, кривые 2, 3), о чем свидетельствует высокая остаточная интенсивность излучения спустя 1 ч после нанесения препаратов и тщательного их смывания.

На основании полученных данных можно предположить следующий механизм трансдермального переноса ЗКПР в присутствии таких анионных полиэлектролитов, как Na-САЦ или Na-САХ. Полимерные анионы, как было показано на примере Na-САЦ, вступают во взаимодействие с мономерной формой красителя в форме катиона с образованием комплекса. Такой комплекс, будучи уже гидрофобной частицей, преодолевает липофильный барьер эпидермиса (роговой слой кожи), а затем при контакте с биологической жидкостью (кровью или лимфой) распадается на исходные заряженные частицы, что и позволяет провести их регистрацию.

ОСМОТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МАЗЕВЫХ ОСНОВ И МАЗЕЙ

Эффективность воздействия различных типов основ на проницаемость кожи для лекарственных веществ может быть предсказана по эффекту их влияния на гидратацию рогового слоя кожи.

Гидратация рогового слоя кожи осуществляется путем диффузии воды из более глубоких слоев эпидермиса. Оценить способность мазевой основы или мази к диффузии воды позволяет измерение ее осмотической активности.

Сопоставление коэффициентов активности, определенных методом равновесного диализа [13] через полупроницаемую мембрану (целлофан), в случае полученных мазевых основ гидрофильного ряда в виде водно-глицериновых растворов Na-САЦ указывает на повышение осмотической активности при использовании смеси полимеров Na-САЦ и ПЭО в сравнении с основами, в составе которых применяли Na-САЦ и ПЭО по отдельности (рис. 8). Следует отметить, что при введении в гидрофильную основу порошкообразных адсорбционных агентов, таких как оксид цинка и активированный уголь, происходит увеличение скорости поглощения воды, без значительного влияния на итоговый коэффициент осмотической активности.

При сопоставлении значений коэффициентов осмотической активности в случае мазевых основ различной природы и составов, описанных в литературе [13] — бентонитовой, вазелиновой, вазелин-ланолиновой, геля МЦ и т. д. и предложенных нами высокогидрофильных мазевых основ, содержащих Na-САЦ, четко видно, что последние по осмотической активности в 10–20 раз превышают другие виды мазевых основ.

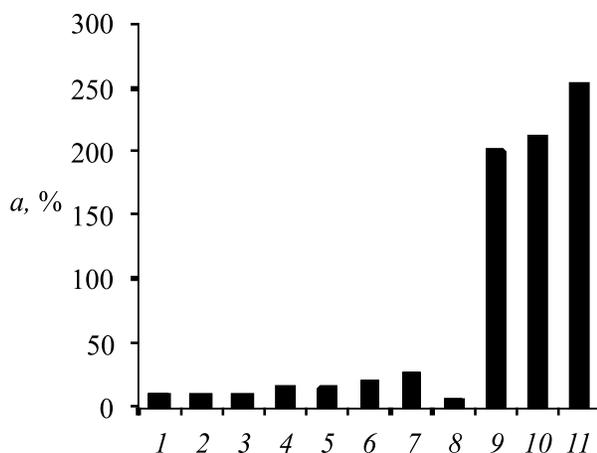


Рис. 8. Осмотическая активность (a) основ различного состава:

- 1 — бентонитовая; 2 — вазелиновая; 3 — вазелин-ланолиновая; 4 — гель МЦ;
 5–8 — эмульсионные на основе вазелина или вазелинового масла, воды
 и стабилизирующих добавок; 9 — полиэтиленоксидная; 10 — гель Na-САЦ;
 11 — гель Na-САЦ+ПЭО

Таким образом, показано, что высокогидрофильные мазевые основы, содержащие Na-САЦ, обладают превосходными осмотическими свойствами, что позволяет увеличить не только проницаемость кожи для лекарственных веществ в случае их применения, но также обеспечивает возможность создания на основах подобного типа мазей, обладающих повышенными абсорбционными свойствами, необходимыми для поглощения раневых выделений в случае лечения гнойно-воспалительных заболеваний кожи. Согласно последним литературным данным [14] при местном применении мазей, содержащих полимеры в качестве вспомогательных веществ, именно полианионы, а не поликатионы или неионогенные полимеры и именно в форме натриевых солей положительно влияют на гомеостаз поврежденного кожного барьера.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты по исследованию Na-САЦ в качестве высокогидрофильной мазевой основы как в виде водно-глицеринового раствора индивидуального полимера, так и в композиции с другими полимерами для инкорпорирования лекарственных веществ свидетельствуют о том, что новое водорастворимое производное целлюлозы полиэлектролитной природы, выполняя традиционную роль загустителя и структурообразователя, не является индифферентным носителем лекарственных веществ, а вступая с ними во взаимодействие, может выполнять следующие функции:

- модифицировать водорастворимые ЛВ за счет электростатического и (или) донорно-акцепторного взаимодействия, переводя их в полиэлектролитные комплексы, что является одним из путей снижения токсичности лекарственных веществ и пролонгирования их терапевтической активности [15];
- дезинтегрировать и диспергировать труднорастворимые субстанции в мазевой основе до более мелких, чем в случае липофильных основ, частиц (например, размером 1,5–12 мкм в случае преднизолона), что позволяет обеспечивать более высокую биодоступность суспендированных ЛВ и возможность сокращения сроков лечения с сохранением общего уровня терапевтического действия;
- повышать осмотическую активность мазей. Необходимо отметить, что создание на основе Na-САЦ высокогидрофильных мазевых основ с включением ПЭО, порошкообразных адсорбционных реагентов (активированного угля, оксида цинка) и антибиотиков – это перспективный путь получения абсорбционных мазей, широко востребованных в хирургии;
- обеспечивать требуемую скорость и 100 % высвобождение ЛВ из гелевых мазевых композиций, активировать их трансдермальный перенос и ускорять восстановление поврежденного кожного барьера, что позволяет прогнозировать высокий уровень лечебного действия высокогидрофильных мазей, содержащих Na-САЦ.

Кроме того, использование Na-САЦ позволяет создать широкий ассортимент высокогидрофильных мазевых композиций для ЛВ вследствие высокой кинетической совместимости Na-САЦ с рядом производных целлюлоз и водорастворимых полимеров, а также образования интерполиэлектролитных комплексов с хитозаном, обладающим бактерицидной активностью и широко применяемым в медицине.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЕ ССЫЛКИ

1. Мизина П. Г. // Вестн. ВГУ. 2004. № 1. С. 176–183.
2. Ажгихин И. С. Технология лекарств. М. : Медицина, 1975.
3. Создание и производство новых лекарственных средств в Республике Беларусь: справочно-информационное издание. М. : Полифакт, 2006.
4. Grinshpan D., Savitskaya T., Tsigankova N. [et al.] // Int. J. of Polymer Sci. 2010, Article ID831658, 17 pages, 2010. doi:10.1155/2010/831658.
5. Купчинов Б. И. Введение в трибологию жидких кристаллов. Гомель : ИМПС АНБ: «Информтрибо», 1993.
6. Тенцова А. И. Лекарственная форма и терапевтическая эффективность лекарств. М. : Медицина, 1974.
7. Шибайло Т. Н., Савицкая Т. А., Гриншпан Д. Д. // Коллоид. журн. 2008. Т. 70, № 5. С. 709–714.
8. Эндрюс Л., Кифер Р. Молекулярные комплексы в органической химии. М. : Мир, 1967.
9. Теренин А. Н. // Успехи химии. 1955. Т. 24, вып. 2. С. 121–162.
10. Мухамедедзянов Р. М., Лиходед В. А. // Антибиотики и химиотерапия. 1991. Т. 36, № 7. С. 14–16.
11. Гриншпан Д. Д., Савицкая Т. А., Цыганкова Н. Г. [и др.] // Белорусские лекарства: материалы междунар. науч.-практ. конф. Минск, 2010. С. 52–56.
12. Грецкий В. М. Носители лекарственных веществ в мазах. Тбилиси : Мецниераба, 1979.
13. Гунько В. Г. // Хим.-фарм. журн. 1982. № 3. С. 88–91.
14. Denda M., Nakanishi K., Kutazawa O. // Skin Pharmacol. Physiol. 2005. Vol. 18. P. 36–41.
15. Васильев А. Е. Лекарственные полимеры // Итоги науки и техники: Химия и технология высокомолекулярных соединений. 1981. Т. 16. С. 3–38.

Поступила в редакцию 04.11.2013.

УДК 544.6.076.327:543:615.2/.3

В. В. ЕГОРОВ^{1,2}, В. А. НАЗАРОВ^{1,2},
Е. А. ЗДРАЧЕК^{1,2}, К. А. АНДРОНЧИК^{1,2}

ИОНСЕЛЕКТИВНЫЕ ЭЛЕКТРОДЫ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА: ПУТИ УПРАВЛЕНИЯ СЕЛЕКТИВНОСТЬЮ

¹Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь²НИИ физико-химических проблем

Белорусского государственного университета, Минск, Беларусь

Обоснована перспективность использования ионселективных электродов в фармацевтическом анализе и рассмотрено влияние эффектов сольватации, комплексообразования и ионной ассоциации на величину коэффициентов селективности. Показано, что указанные эффекты не суммируются и носят конкурентный характер. Сформулированы основные принципы и предложены конкретные пути оптимизации состава мембран, исходя из особенностей строения определяемого и постороннего ионов. В частности, показано, что наиболее действенным путем управления селективностью электродов, обратимых к катионам физиологически активных аминов, является варьирование природы пластификатора либо введение в мембрану нейтрального переносчика, способного к избирательному комплексообразованию с целевым ионом. Наилучшая селективность к физиологически активным карбоксилат-ионам достигается в присутствии нейтрального переносчика анионов – гептилового эфира *n*-трифторацетилбензойной кислоты. Максимальный эффект присутствия нейтрального переносчика в мембране достигается при использовании пластификаторов с низкой сольватирующей способностью и стерически затрудненных ионообменников, проявляющих минимальную склонность к ионной ассоциации.

Prospects of application of ion selective electrodes to pharmaceutical analysis have been substantiated and effects of solvation, complex formation and ion association processes influence on selectivity coefficients values have been considered. It was shown that above mentioned effects didn't sum and bear competitive nature. Basic principles have been formulated and concrete ways for optimization of membrane composition have been proposed taking into account structural features of primary and interfering ions. In particular, it was shown that the most effective way of selectivity control of electrodes for physiologically active amine cations is the variation of plasticizer nature or introduction into a membrane of neutral carrier capable to selective complex formation with an ion of choice. The best selectivity towards physiologically active carboxylate ions is achieved in presence of neutral carrier of anions – 4-trifluoroacetylbenzoic acid heptyl ether. Maximum effect of neutral carrier presence in a membrane is achieved along with plasticizers possessing low solvation ability and sterically hindered ion exchangers showing minimal ability for ion association.

Ключевые слова: ионселективные электроды, фармацевтический анализ, селективность, сольватация, комплексообразование, ионная ассоциация.

Keywords: ion selective electrodes, pharmaceutical analysis, selectivity, solvation, complex formation, ion association.

Потенциометрический метод анализа с использованием ионселективных электродов (ИСЭ) – электрохимических сенсоров для определения ионов в растворах – начал интенсивно развиваться с 60-х гг. XX в., когда были созданы первые работоспособные электроды с кристаллическими мембранами [1, 2], а несколько позже – с жидкими и пластифицированными полимерными мембранами [3, 4]. Последние получили наибольшее распространение в связи с простотой изготовления и широкими возможностями управления важнейшими аналитическими характеристиками, в частности селективностью путем варьирования состава мембраны – природы растворителя (пластификатора), ионообменника, введения специфических сольватирующих добавок (так называемых мембрано-активных комплексонов) и др. [5].

Потенциометрический метод анализа с использованием ИСЭ широко используется в анализе природных и сточных вод, технологических растворов, разнообразных сельскохозяйственных объектов (почв, минеральных удобрений, кормов, продуктов питания), в научных химических и биохимических исследованиях [6, 7].

Перспективность применения ИСЭ в фармацевтическом анализе обусловлена рядом обстоятельств. Во-первых, наличием широкого круга объектов анализа, поскольку действующие вещества многих лекарственных средств (витаминов, нестероидных противовоспалительных, муколитических, антималярийных, противовирусных, антиадренергических, кардиотропных, противосудорожных препаратов, антибиотиков, антидепрессантов, анальгетиков и анестетиков, вазодилататоров, нейролептиков и т. д.) представляют собой электролиты: органические кислоты, основания либо их соли, способные образовывать ионы в водных растворах. Во-вторых, жесткой детерминированностью качественного состава фармацевтических объектов, что позволяет заранее оценить влияние ингредиентов матрицы на результаты анализа и избежать грубых ошибок, связанных с недостаточной селективностью ИСЭ, возможных при анализе объектов неизвестного состава. В этом плане фармацевтические объекты (речь идет об анализе готовых лекарственных форм) подобны биохимическим, анализ которых является главной сферой применения ИСЭ: ежегодно в мире выполняется более 1 миллиарда анализов электролитного состава крови и других биологических жидкостей [8]. В-третьих, это относительная простота получения ИСЭ с приемлемыми рабочими характеристиками, по крайней мере, для определения достаточно гидрофобных органических катионов и анионов. Поскольку в основе селективности таких ИСЭ лежит избирательность переноса определяемого и посторонних ионов из исследуемого раствора в фазу мембраны, обусловленная разностью стандартных энергий Гиббса пересольватации, т. е. относительной липофильностью соответствующих ионов, то достаточно высокая селективность относительно неорганических ингредиентов (от 3 десятичных порядков и выше) обычно предопределена самой природой определяемых физиологически активных кислот и оснований. В-четвертых, имеются значительные возможности управления селективностью, основан-

ные на варьировании состава мембраны. В настоящее время описаны десятки пластификаторов различной природы – полностью замещенные эфиры алифатических дикарбоновых кислот, фталевой, орто-фосфорной кислоты, ароматические галоид- и нитропроизводные; разнообразные катионо- и анионообменники – тетрафенилборат и его производные, высшие сульфокислоты, алкилфосфорные кислоты, гетерополикислоты, гидрофобные катионные и анионные комплексы металлов, четвертичные аммониевые соли различного строения; мембрано-активные комплексоны синтетического и природного происхождения – краун-эфиры, каликсарены, декстрины, криптанты, металлопорфирины, фталоцианины, салофены и др., оптимальное сочетание которых позволяет изменять селективность к целевому иону на много порядков [9].

Разработке ИСЭ для фармацевтического анализа посвящены ряд монографий, десятки обзоров, многие тысячи оригинальных статей; описаны многочисленные примеры успешного применения ИСЭ для количественного определения физиологически активных кислот и аминов самого различного действия и строения в лекарственных формах (таблетки, капсулы, драже, мази, кремы, гели, спреи, микстуры, суппозитории, растворы для инъекций и др.), а также в биологических жидкостях (кровь, моча, слюна, в том числе «*in vivo*»); показана возможность применения ИСЭ в фармакокинетических исследованиях [10–12]. Однако подавляющее большинство работ, выполненных зарубежными исследователями, имеет сугубо прикладную направленность, систематические исследования в этой области отсутствуют. Поэтому имеющиеся литературные данные носят разрозненный, а часто и противоречивый характер. В частности, параметры селективности для мембран одинакового или очень близкого состава, приводимые в работах различных авторов, а иногда и в различных работах одних и тех же авторов, в ряде случаев сильно различаются. Поэтому анализ имеющихся литературных данных, как правило, не позволяет выявить зависимости между параметрами селективности электродов и особенностями химического строения определяемых и посторонних ионов, с одной стороны, и составом мембраны ИСЭ – с другой.

Систематические исследования в данном направлении, позволившие количественно оценить роль процессов сольватации, ионной ассоциации и комплексообразования в потенциометрической селективности мембран, обратимых к катионам физиологически активных аминов различного строения и замещенным карбоксилат-ионам, установить связь параметров селективности с термодинамическими характеристиками межфазовых и внутримембранных равновесий и получить ряд фундаментальных закономерностей влияния состава мембраны на селективность ИСЭ, были выполнены в лаборатории ионометрии и химической метрологии НИИ ФХП БГУ. В данной работе обобщены результаты выполненного цикла исследований и сформулированы основы стратегии оптимизации состава мембран. На основании полученных результатов разработан ряд ионселективных электродов для определения физиологически активных аминов, нестероидных анальгетиков, антибиотиков.

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ СЕЛЕКТИВНОСТИ

Согласно [13] селективность электрода к основному иону i относительно постороннего иона j в общем случае описывается уравнением:

$$K_{ij}^{Pot} = \frac{k_j^{z_i/z_j} \cdot \overline{c}_i}{k_i \cdot \overline{c}_j^{-z_i/z_j}}, \quad (1)$$

где K_{ij}^{Pot} – потенциометрический коэффициент селективности, используемый в уравнении Никольского – Эйзенмана для оценки влияния постороннего иона на потенциал электрода, k_i , k_j – гипотетические коэффициенты распределения основного и постороннего ионов между фазами, описываемые как функции стандартных химических потенциалов этих ионов в фазах раствора и мембраны:

$$\ln k_{i(j)} = \frac{\mu_{i(j)}^0 - \overline{\mu}_{i(j)}^0}{RT}, \quad (2)$$

где горизонтальная черта сверху обозначает фазу мембраны; \overline{c}_i , \overline{c}_j – концентрации «свободных» (сольватированных растворителем, но не связанных в ионные ассоциаты с ионообменником либо в комплексы с мембрано-активным комплексом) ионов i или j в фазе мембраны, при условии, что все обменные центры заняты ионами соответствующего сорта; z_i , z_j – зарядные числа.

Таким образом, отношение коэффициентов распределения характеризует вклад процессов сольватации, а отношение концентраций «свободных» ионов в мембране – вклад процессов ионной ассоциации и комплексообразования в потенциометрическую селективность. При этом соотношение k_j/k_i для данной пары ионов определяется исключительно природой растворителя (пластификатора) мембраны, тогда как соотношение $\overline{c}_i/\overline{c}_j$ зависит от свойств ионообменника, мембрано-активного комплекса, наличия в мембране липофильной ионной добавки, а также сольватирующей способности и диэлектрической проницаемости растворителя.

Влияние эффектов сольватации на потенциометрическую селективность. В работах [14–18] на примере алифатических аминов различной степени замещенности было показано, что вклад сольватационного фактора может быть условно разделен на две составляющие: неспецифическую, обусловленную дисперсионными взаимодействиями, которая мало зависит от природы растворителя, и специфическую, обусловленную кислотно-основными Льюисовскими взаимодействиями, где природа растворителя играет большую роль. В частности, эффективность сольватации катионов алифатических аминов, представляющих собой кислоты Льюиса, должна закономерно возрастать с усилением основности пластификатора в ряду: *o*-нитрофенилоктиловый эфир (НФОЭ) < дибутилфталат (ДБФ) < динониладипинат (ДНА) < *трис* (2-этил-

гексил)фосфат (ТЭГФ). Было установлено, что эффекты усиления сольватации в данном ряду пластификаторов существенно зависят от степени замещенности аминогруппы, увеличиваясь от четвертичных аммониевых катионов к первичным, что находит отражение в соответствующем изменении коэффициентов селективности тетрабутиламмоний-селективного электрода (рис. 1). Максимальный эффект улучшения селективности к первичным—третичным алкиламмониевым катионам достигается при замене НФОЭ на ТЭГФ и составляет 2,0, 3,5 и 4,7 десятичных порядка для третичных, вторичных и первичных алкиламмониевых катионов соответственно.

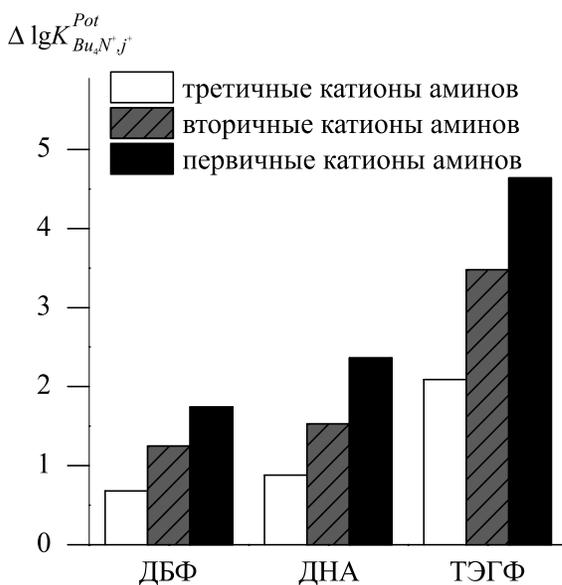


Рис. 1. Изменение коэффициента селективности $\left(\Delta \lg K_{Bu_4N^+, j^+}^{Pot}\right)$, обусловленное заменой НФОЭ другими пластификаторами

Аналогичным образом изменяется селективность и к катионам физиологически активных аминов (ФАА), не содержащих неионных функциональных групп, способных эффективно сольватироваться основными пластификаторами: кватерона, ганглерона, спазмолитина, димедрола, мидантана, ремантадина (рис. 2, 3).

В то же время наличие в молекулах ФАА неионных полярных групп, способных взаимодействовать с основными пластификаторами, может существенно сказываться на характере изменения селективности. Например, чувствительность ганглерон-селективного электрода к ионам новокаина, тримекаина, бромгексина, которые, как и ганглерон, являются третичными аминами, существенно возрастает по мере усиления основности пластификатора (рис. 2, 4).

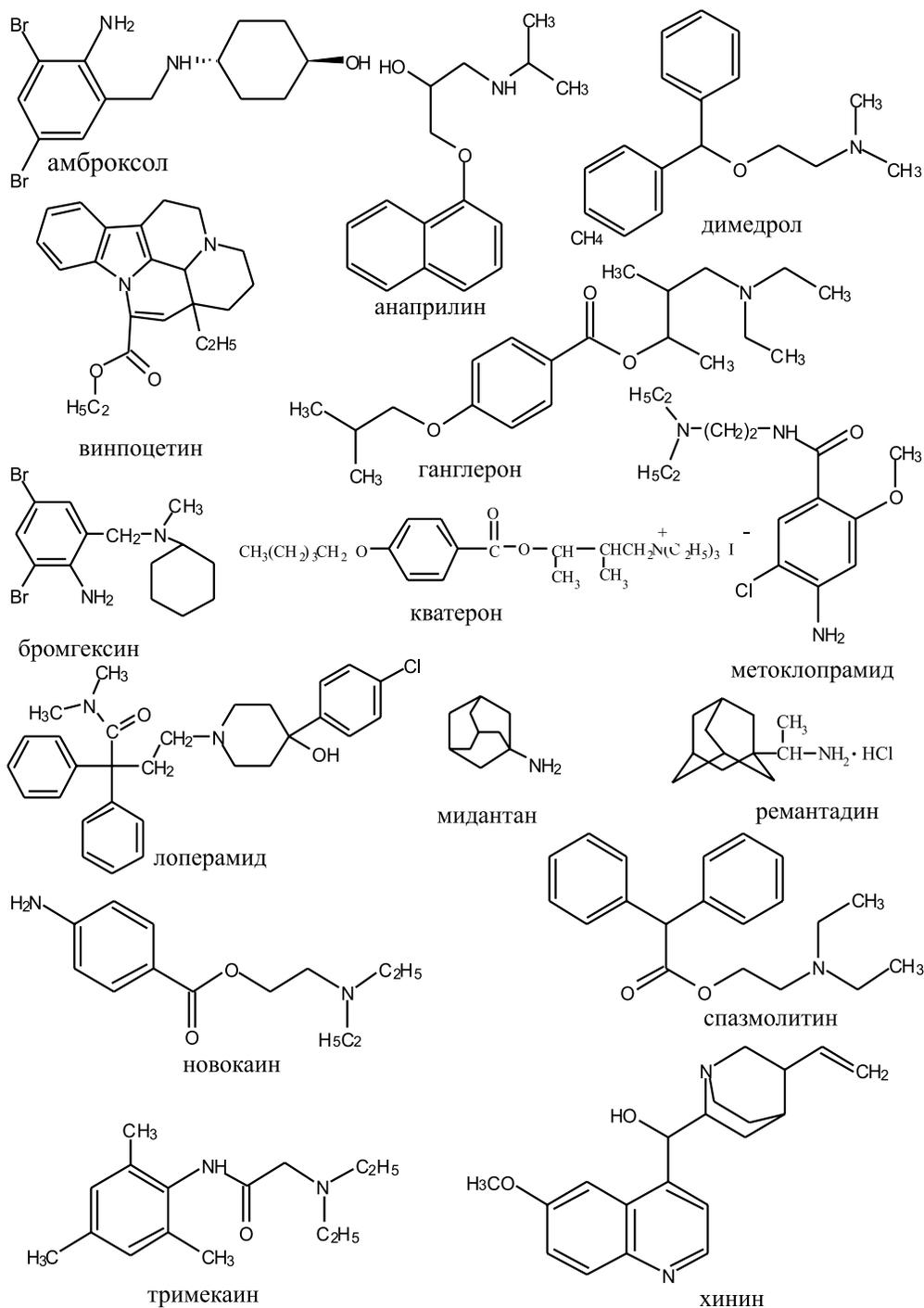


Рис. 2. Структурные формулы ФАА

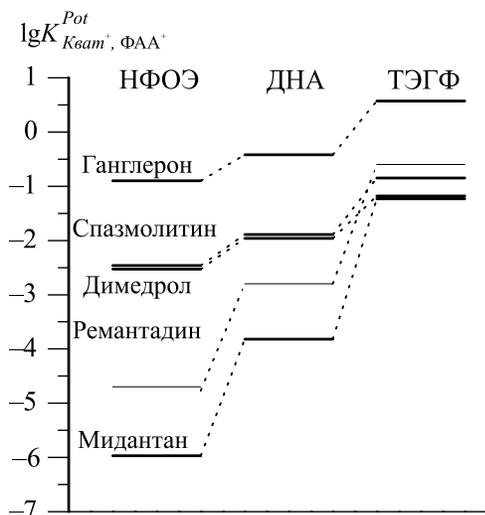


Рис. 3. Влияние природы пластификатора на селективность кватион-селективного электрода к катионам ФАА

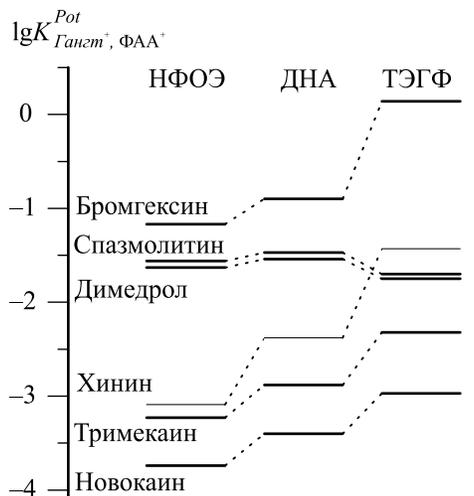


Рис. 4. Влияние природы пластификатора на селективность ганглерон-селективного электрода к катионам третичных ФАА

Это объясняется тем, что неионные полярные группы таких аминов содержат положительно заряженные атомы водорода, которые могут взаимодействовать с основными пластификаторами по механизму образования водородных связей. Естественно, что прочность таких связей должна зависеть от природы пластификатора, чем и объясняется наблюдаемый эффект изменения селективности [16–18]. Аналогичным образом обстоит дело и в случае вторичных аминов анаприлина и амброксола (рис 2, 5). Таким образом, наличие в молекулах ФАА неионных полярных групп, способных эффективно сольватироваться основными пластификаторами по механизму образования водородных связей, открывает дополнительные возможности управления селективностью, при этом величина дополнительного эффекта может достигать 2 десятичных порядков.

Обнаружено также, что в тех случаях, когда возможно образование внутримолекулярной водородной связи в катионах ФАА (винпоцетин, лоперамид, метоклопрамид), эффект функциональной группы нивелируется или инвертируется (рис. 2, 6) [18–20].

Существенного влияния основности пластификаторов на селективность анион-селективных электродов на основе жидких ионообменников не обнаружено, тогда как введение в мембрану добавок «кислого» характера резко повышает селективность к более гидрофильным анионам, проявляющим свойства оснований Льюиса, приводя в случае дифильных анионов (алкил(арил)сульфаты и сульфонаты, алкил(арил)карбоксилаты) к обращению рядов селективности [21].

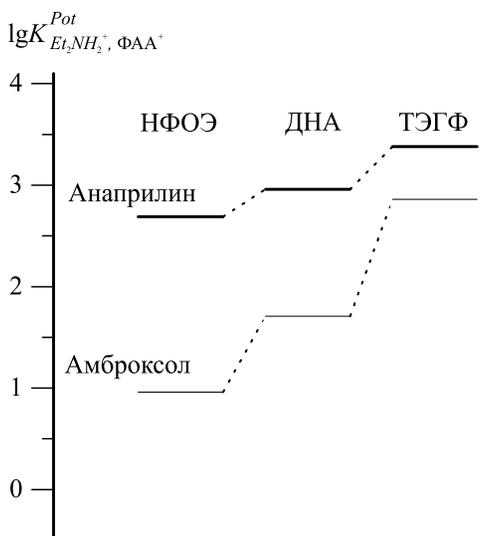


Рис. 5. Влияние природы пластификатора на селективность Et_2NH_2^+ -селективного электрода к катионам вторичных ФАА

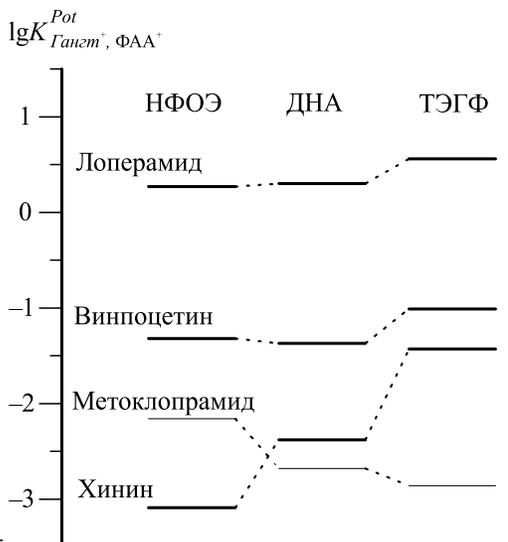


Рис. 6. Влияние природы пластификатора на селективность ганглерон-селективного электрода к катионам третичных ФАА

Интересно, что существенное влияние добавок «кислого» характера (монодецилового эфира резорцина) на селективность к катионам ФАА, содержащим неионные основные группы, отсутствует. Это можно объяснить блокированием $-\text{OH}$ -групп сольватирующей добавки молекулами пластификаторов, сопоставимых по основности с функциональными группами аминов, но присутствующих в мембране в гораздо более высоких концентрациях [20].

Влияние фактора ионной ассоциации на селективность. Диэлектрическая проницаемость пластифицированных поливинилхлоридных мембран обычно находится в пределах от 4 до 14 [22], что, в соответствии с теорией Фуосса [23], предполагает наличие ионной ассоциации. Согласно [13] в случае сильной ионной ассоциации уравнение (1) для ионообменных мембран в случае однозарядных основного и мешающего ионов принимает вид:

$$K_{ij}^{Pot} = \frac{k_j}{k_i} \cdot \sqrt{\frac{(k_{as})_{jR}}{(k_{as})_{iR}}}, \quad (3)$$

где $(k_{as})_{jR}$, $(k_{as})_{iR}$ — константы ионной ассоциации ионов j и i с противоположно заряженным ионом ионообменника.

Согласно теории Фуосса [24] константа ионной ассоциации при 20°C описывается уравнением:

$$\lg k_{as} = -2,598 + 31 \lg a(\text{\AA}) + 247,5 \frac{|z_k| \cdot |z_A|}{\varepsilon \cdot a(\text{\AA})}, \quad (4)$$

где z_k, z_A – заряды катиона и аниона; ϵ – диэлектрическая проницаемость среды; $a(\text{Å})$ – параметр ближайшего подхода между ассоциирующими ионами в ангстремах, определяемый как сумма эффективных радиусов катиона и аниона [25].

Из анализа уравнения (4) следует, что использование ионообменников с повышенной стерической доступностью обменного центра должно приводить к росту ионной ассоциации, при этом данный эффект должен более сильно проявляться по отношению к ионам с меньшим эффективным радиусом и зависеть от диэлектрической проницаемости среды. В [26] нами было экспериментально установлено, что ионная ассоциация действительно имеет место даже в мембранах, пластифицированных НФОЭ, а значение констант ассоциации существенно зависит от свойств как иона, так и ионообменника (см. таблицу). Это открывает дополнительные возможности управления селективностью за счет адекватного выбора ионообменника.

Показано [18, 27], что не только стерические, но и электронные факторы, ответственные за эффективную плотность заряда на отдельных атомах, а также дополнительные специфические взаимодействия между ассоциирующими ионами, например по механизму образования водородных связей, могут играть существенную роль.

Константы ионной ассоциации ($\lg k_{as}$) для анионов тетрафенилбората и трис-(октилокси)бензолсульфоната с катионами ФАА в мембранах, пластифицированных НФОЭ

ФАА	$\lg k_{as}$	
	тетрафенилборат	трис-(октилокси)бензолсульфонат
Димедрол	$1,8 \pm 0,1$	$3,8 \pm 0,2$
Хинин	$1,8 \pm 0,1$	$4,6 \pm 0,2$
Анаприлин	$2,0 \pm 0,1$	$5,6 \pm 0,3$
Мидантан	$3,0 \pm 0,1$	$6,8 \pm 0,3$

В частности, использование трис-(нонилокси)бензолсульфоикислоты (ТНОБС) вместо тетракис-(4-хлорфенил)бората (ТХФБ) в качестве катионообменника позволяет существенно улучшить селективность к первичным–третичным аммониевым катионам относительно четвертичных (рис. 7).

Характерно, что эффект ионообменника сильно зависит от основности пластификатора (максимален в НФОЭ и практически отсутствует в ТЭГФ), что объясняется конкурентным характером взаимодействия ионообменника и пластификатора с положительно заряженными атомами водорода протонированных аминогрупп. Аналогичные эффекты проявляются и в случае анионсе-

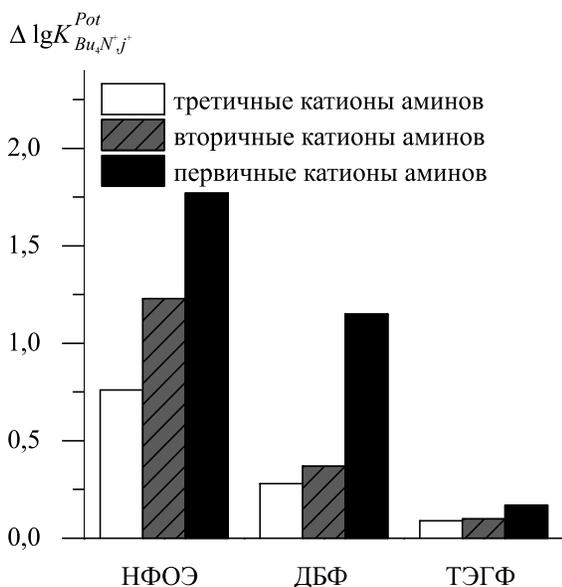


Рис. 7. Изменение коэффициента селективности ($\Delta \lg K_{Bu_4N^+, J^+}^{Pot}$), обусловленное заменой ТХФБ на ТНОБС

лективных электродов: использование стерически доступного ионообменника трис-(2,3,4-додецилокси)бензилтриметиламмония вместо тринилоктадециламмония позволяет улучшить селективность к анионам нестероидных анальгетиков – диклофенака, ибупрофена и др. – относительно перхлората примерно на 2,5 порядка.

Эффект ионообменника может быть усилен введением в мембрану липофильной ионной добавки (ЛИД) – хорошо диссоциирующей в фазе мембраны соли селективного ионообменника с высоколипофильным и поэтому не принимающим участия в процессах обмена ионом, имеющим тот же знак заряда, что и определяемый ион. В этом случае уравнение (1) для однозарядных ионов принимает вид:

$$K_{ij}^{Pot} = \frac{k_j}{k_i} \cdot \frac{(k_{as})_{jR}}{(k_{as})_{iR}}, \quad (5)$$

т. е. достигается более полное преобразование избирательности взаимодействия селективного ионообменника с определяемым ионом в потенциометрическую селективность. В частности, введение трис-(нонилокси)бензолсульфоната тетрадециламмония в состав мембраны, содержащей ТНОБС в качестве ионообменника, приводит к примерно двукратному улучшению селективности к катионам первичных–третичных аминов по сравнению с эффектом, достигаемым при замене ТХФБ на ТНОБС [17], что полностью согласуется с уравнениями (3) и (5), в предположении, что константы ионной ассоциации катионов аминов различной степени замещенности с ТХФБ сильно нивелированы (рис. 8).

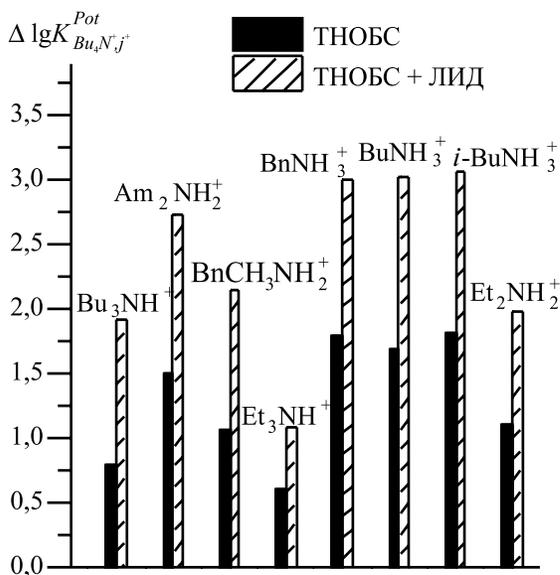


Рис. 8. Изменение коэффициента селективности, обусловленное заменой ТХФБ на ТНОБС, а также введением ЛИД

Влияние фактора комплексообразования на потенциометрическую селективность. Введение в мембрану ИСЭ специфических лигандов — так называемых нейтральных переносчиков (НП), или мембрано-активных комплексонов, способных к избирательному взаимодействию с определяемым ионом, — является наиболее эффективным путем управления селективностью ИСЭ, прежде всего по отношению к неорганическим ионам [28]. Описаны также примеры использования подобных веществ для управления селективностью ИСЭ, обратимых к органическим ионам [9], хотя в данном случае они не получили столь широкого распространения, как при создании ИСЭ для определения неорганических ионов, и достигаемые эффекты изменения селективности не столь впечатляющие. В соответствии с уравнением (1) влияние НП на селективность ИСЭ обусловлено уменьшением соотношения \bar{c}_i / \bar{c}_j в фазе мембраны в результате избирательного комплексообразования с определяемым ионом и для ионов с одинаковой величиной заряда описывается уравнением:

$$K_{ij}^{Pot} = (K_{ij}^{Pot})_o \cdot \frac{1 + \sum \bar{\beta}_{jS_m} \cdot \bar{c}_S^{-m}}{1 + \sum \bar{\beta}_{iS_n} \cdot \bar{c}_S^{-n}}, \quad (6)$$

где \bar{c}_S — равновесная концентрация свободного (не связанного в комплексы) НП в фазе мембраны; n и m — лигандные числа; $\bar{\beta}_{iS_n}$, $\bar{\beta}_{jS_m}$ — общие константы устойчивости соответствующих комплексов; $(K_{ij}^{Pot})_o$ — селективность «чи-

сто ионообменной мембраны», в отсутствие НП. Если комплексообразование протекает сильно, так что выполняется условие $1 \ll \sum \beta_{jS_m} \cdot c_S^m$, $1 \ll \sum \beta_{iS_n} \cdot c_S^n$, и образуются преимущественно комплексы одного состава, уравнение (6) принимает вид:

$$K_{ij}^{Pot} = \left(K_{ij}^{Pot} \right)_o \cdot \frac{\beta_{jS_m} \cdot c_S^m}{\beta_{iS_n} \cdot c_S^n}. \quad (7)$$

Таким образом, коэффициент селективности напрямую зависит от соотношения констант устойчивости комплексов и, если $m \neq n$, от избыточной концентрации НП.

Нами изучено комплексообразование НП анионов – гептилового эфира *n*-трифторацетилбензойной кислоты (ГЭ) – с анионами физиологически активных веществ – диклофенака, ибупрофена, кетопрофена, напроксена, амоксициллина – и рядом неорганических анионов [29, 30], а также НП катионов – дибензо-18-краун-6 (ДБ-18-К-6) и дибензо-24-краун-8 (ДБ-24-К-8) катионами алифатических и физиологически активных аминов различной степени замещенности [31]. Установлено, что лигандные числа и кажущиеся константы устойчивости образующихся комплексов определяются не только природой ионов и НП, но зависят также от природы пластификатора и ионообменника. В частности, показано, что кажущиеся константы устойчивости комплексов ионов с НП закономерно снижаются по мере улучшения стерической доступности ионообменника и усиления основности пластификатора. На основании полученных данных осуществлена оптимизация составов мембран ионселективных электродов для определения ряда физиологически активных катионов и анионов в лекарственных формах.

Влияние диффузионных процессов на функционирование ИСЭ. Было обнаружено, что рН-зависимость потенциала в случае высокогидрофобных аминов проявляется значительно сильнее, чем это следует из рассмотрения протолитических равновесий [32], и описывается уравнением:

$$E = E^0 + \theta \lg \frac{c_{Am}^{>II} \cdot c_{H^+}}{(P \cdot q + 1) \cdot K_a + c_{H^+}}, \quad (8)$$

где θ – наклон электродной функции; $c_{Am}^{>II}$ – общая концентрация амина в исследуемом растворе; K_a – константа кислотной диссоциации протонированной формы амина; P – константа распределения молекулярной формы амина между фазами; c_{H^+} – концентрация ионов водорода; q – обобщенный диффузионный параметр, равный произведению отношения коэффициентов диффузии определяемого иона в фазах мембраны и раствора на обратное отношение толщин диффузионных слоев. Показано, что указанный диффузионный параметр зависит от соотношения пластификатор – полимер, скорости перемешивания раствора и времени выполнения измерений и оказывает существенное влияние на величины определяемых коэффициентов селективности:

$$(K_{ij}^{Pot})_{\text{exp}} = (K_{ij}^{Pot})_{\text{lim}} + k \cdot \sqrt{\frac{q}{c_j}}, \quad (9)$$

где $(K_{ij}^{Pot})_{\text{exp}}$ и $(K_{ij}^{Pot})_{\text{lim}}$ – экспериментально определяемое и предельное значения коэффициентов селективности; k – константа, зависящая от общей концентрации ионообменника в мембране и величины константы обмена; c_j – концентрация постороннего иона в исследуемом растворе. Показано, что анализ временной зависимости $(K_{ij}^{Pot})_{\text{exp}}$ позволяет элиминировать искажающее влияние диффузионного фактора и получить истинные значения коэффициентов селективности [33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты позволяют сформулировать основные принципы и предложить конкретные пути управления селективностью ИСЭ, обратимых к физиологически активным катионам и анионам.

Поскольку в случае ИСЭ, обратимых к катионам ФАА, эффекты пластификатора превышают эффекты ионообменника и НП, варьирование природы пластификатора является наиболее действенным путем управления селективностью. В частности, для создания ИСЭ на катионы четвертичных и третичных азотсодержащих оснований предпочтительным является НФОЭ. При этом способность ионообменника взаимодействовать с катионами ФАА должна быть минимальной. Максимальную селективность к катионам первичных аминов в присутствии четвертичных обеспечивают мембраны, пластифицированные высокоосновными пластификаторами, например ТЭГФ, при этом природа ионообменника не играет существенной роли. Для создания ИСЭ, селективных к катионам первичных аминов в присутствии вторичных и третичных, наилучшие результаты достигаются при введении в мембрану ДБ-18-К-6, при этом сольватирующая способность пластификатора должна быть минимальной (НФОЭ), а ионообменник не должен образовывать прочных ассоциатов с катионами ФАА. Для ИСЭ, обратимых к катионам вторичных ФАА, оптимальная селективность относительно катионов третичных и четвертичных аминов достигается в присутствии ДБ-24-К-8.

Во всех рассматриваемых случаях следует также принимать во внимание наличие в определяемых и посторонних катионах неионных полярных групп, способных сольватироваться основными пластификаторами либо способных к образованию внутримолекулярных водородных связей.

Что касается ИСЭ, обратимых к физиологически активным карбоксилат-анионам, то наиболее эффективным путем управления селективностью является введение в мембрану НП гептилового эфира *n*-трифторацетилбензойной кислоты. При этом максимальный эффект достигается при использовании стерически затрудненных ионообменников и низкоосновных пластификаторов. Варьирование концентрации НП открывает дополнительные возможности управления селективностью.

В случае амфолитов (баклофен, цефаклор, амоксициллин), содержащих ионогенные карбоксильную и первичную аминогруппы, работоспособные электроды получаются только по отношению к катионным формам этих веществ, при этом возможно использование как мембран на основе ДБ-18-К-6, пластифицированных НФОЭ, так и чисто ионообменных мембран, пластифицированных ТЭГФ.

Разработаны ИСЭ для определения ФАА: амброксола, амиодарона, анаприлина, бромгексина, верапамила, винпоцетина, дротаверина, кетотифена, кленбутерола, лоперамида, метоклопрамида, мидантана, ремантадина, тербинафина [19, 20, 34–40], анионов нестероидных анальгетиков: диклофенака, ибупрофена, кетопрофена [41–43], а также бензилпенициллина и баклофена [44, 45] и методики их определения в лекарственных формах, отличающиеся достаточной точностью (относительная погрешность определения составляет 2–5 % в варианте прямой потенциометрии и 1–2 % в варианте потенциометрического титрования), простотой и экспрессностью.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЕ ССЫЛКИ

1. *Pungor E., Hollös-Rokosinyi E.* // *ActaChim. Hung.* 1961. Vol. 27. P. 63–69.
2. *Frant M. S., Ross J. W.* // *Science.* 1966. Vol. 154. P. 1553–1554.
3. *Štefanac Z., Simon W.* // *Microchem. J.* 1967. Vol. 12. P. 125–132.
4. *Shatkay A.* // *Anal. Chem.* 1967. Vol. 39. P. 1056–1065.
5. *Bakker E., Bühlmann P., Pretsch E.* // *Chem. Rev.* 1997. Vol. 97. P. 3083–3132.
6. *Bakker E., Pretsch E.* // *Trends Anal. Chem.* 2005. Vol. 24. P. 199–207.
7. *Bakker E., Pretsch E.* // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007. Vol. 46. P. 5660–5668.
8. *Pretsch E.* // *Trends Anal. Chem.* 2007. Vol. 26. P. 46–50.
9. *Umezawa Y., Bühlmann P., Umezawa K. and Hamada N.* // *Pure Appl. Chem.* 2002. Vol. 74. P. 995–1099.
10. *Stefan R.-I., Van Staden J. F., Aboul-Enein H. Y.* *Electrochemical Sensors in Bioanalysis.* New York – Basel : Marcel Dekker Inc, 2001.
11. *Харитонов С. В.* // *Успехи химии.* 2007. Т. 76. С. 398–432.
12. *Ibrahim H., Issa Y. M., Abu-Shawish H. M.* // *J. Pharmaceut. Biomed. Anal.* 2007. Vol. 44. P. 8–15.
13. *Schaller U., Bakker E., Spichiger U. E., Pretsch E.* // *Anal. Chem.* 1994. Vol. 66. P. 391–398.
14. *Егоров В. В., Болотин А. А.* // *Журн. аналит. химии.* 2006. Т. 61. С. 299–304.
15. *Егоров В. В., Болотин А. А., Короневич О. С.* // *Журн. аналит. химии.* 2006. Т. 61. С. 1218–1224.
16. *Егоров В. В., Болотин А. А.* // *Известия НАН Беларуси. Сер. хим. наук.* 2006. № 1. С. 18–21.
17. *Egorov V. V., Bolotin A. A.* // *Talanta.* 2006. Vol. 70. P. 1107–1116.
18. *Егоров В. В., Астапович Р. И., Болотин А.* [и др.] // *Журн. аналит. химии.* 2010. Т. 65. С. 416–425.
19. *Астапович Р. И., Высоцкий Д. Л., Назаров В. А., Егоров В. В.* // *Вестн. БГУ. Сер. 2.* 2009. № 3. С. 15–20.

20. *Астапович Р. И., Егоров В. В., Назаров В. А.* [и др.] // Известия НАН Беларуси. Сер. хим. наук. 2010. № 4. С. 34–40.
21. *Egorov V. V., Rakhman'ko E. M., Rat'ko A. A.* Anion-Selective Electrodes with Liquid Membranes. In: Grimes C. A., Dickey E. C., Pishko M. V. (Editors). Encyclopedia of Sensors. California : ASP. 2006. Vol. 1. P. 211–240.
22. *Armstrong R. D., Horvai G.* // Electrochim. Acta. 1990. Vol. 35. P. 1–7.
23. *Fuoss M.* // J. Am. Chem. Soc. 1958. Vol. 80. P. 5059–5061.
24. *Гордон Дж.* Органическая химия растворов электролитов. М. : Мир, 1979.
25. *Egorov V. V., Rakhman'ko E. M., Okaev E. B.* [et al.] // Talanta. 2004. Vol. 63. P. 119–130.
26. *Egorov V. V., Lyaskovski P. L., Il'inchik I. V.* [et al.] // Electroanalysis. 2009. Vol. 21. P. 2061–2070.
27. *Егоров В. В., Лясковский П. Л., Тарибо М. Г.* [и др.] // Журн. аналит. химии. 2010. Т. 65. С. 1207–1216.
28. *Bühlmann P., Pretsch E., Bakker E.* // Chem. Rev. 1998. Vol. 98. P. 1593–1687.
29. *Nazarov V. A., Andronchik K. A., Egorov V. V.* [et al.] // Electroanalysis. 2011. Vol. 23. P. 1058–1066.
30. *Егоров В. В., Назаров В. А., Свирищевский С. Ф.* // Вестн. БГУ. Сер. 2. 2007. № 2. С. 13–22.
31. *Назаров В. А., Андрончик К. А., Егоров В. В.* // Вестн. БГУ. Сер. 2. 2013. № 2. С. 12–18.
32. *Egorov V. V., Zdrachek E. A., Nazarov V. A.* // Electroanalysis. 2012. Vol. 24. P. 76–84.
33. *Здрачек Е. А., Егоров В. В., Назаров В. А.* // Вестн. БГУ. Сер. 2. 2013. № 3. С. 3–7.
34. *Астапович Р. И., Егоров В. В., Высоцкий Д. Л.* [и др.] // Зав. лаб. 2010. Т. 76. С. 22–27.
35. *Астапович Р. И., Тельманова М. О., Назаров В. А., Егоров В. В.* // Известия ВУЗов. 2010. Т. 53, № 8. С. 18–21.
36. *Астапович Р. И., Высоцкий Д. Л., Назаров В. А., Егоров В. В.* // Вестн. БГУ. Сер. 2. 2010. № 1. С. 19–24.
37. *Астапович Р. И., Егоров В. В., Назаров В. А., Матулис В. Э.* // Материалы науч. конф. «Аналитика РБ-2010». Минск : БГУ, 2011. С. 63–68.
38. *Астапович Р. И., Здрачек Е. А., Назаров В. А., Егоров В. В.* // Сб. ст. Второй респ. науч. конф. по анал. химии. Минск : БГУ, 2012. С. 63–73.
39. *Егоров В. В., Назаров В. А., Андрончик К. А., Здрачек Е. А.* // Материалы междунар. науч.-практ. конф. «Белорусские лекарства». Минск : Изд-во «БДП», 2010. С. 10–13.
40. *Егоров В. В., Болотин А. А., Астапович Р. И.* [и др.] // Тезисы докл. 19 Менделеевского съезда по общ. и прикл. химии. Волгоград : ИУНЛ ВолгГТУ. 2011. С. 277.
41. *Назаров В. А., Егоров В. В., Соколова Е. И.* [и др.] // Известия НАН Беларуси. Сер. хим. наук. 2010. № 2. С. 30–35.
42. *Назаров В. А., Соколова Е. И., Андрончик К. А.* [и др.] // Журн. аналит. химии. 2010. Т. 65. С. 981–985.
43. *Андрончик К. А., Назаров В. А., Егоров В. В.* // Сб. ст. Второй респ. науч. конф. по анал. химии. Минск : БГУ, 2012. С. 56–63.
44. *Назаров В. А., Андрончик К. А., Егоров В. В.* [и др.] // Хим.-фарм. журнал. 2011. Т. 45, № 6. С. 50–52.
45. *Андрончик К. А., Назаров В. А., Егоров В. В.* // Известия НАН Беларуси. Сер. хим. наук. 2012. № 2. С. 37–41.

УДК 541.15; 541.14; 547.952; 547.466; 577.15

А. Г. ЛИСОВСКАЯ¹, А. А. СЛАДКОВА¹, Г. Н. СЕМЕНКОВА²,
И. П. ЕДИМЕЧЕВА¹, А. А. СОСНОВСКАЯ¹,
О. И. ШАДЫРО^{1,2}

НОВЫЕ РЕАКЦИИ ДЕСТРУКЦИИ СФИНГОЛИПИДОВ И АМИНОКИСЛОТ ПРИ ОКИСЛИТЕЛЬНОМ СТРЕССЕ

¹НИИ физико-химических проблем

Белорусского государственного университета, Минск, Беларусь,

²Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь

Показана возможность реализации нового пути свободнорадикальной деструкции сфинголипидов, гидроксилсодержащих аминокислот и пептидов, индуцированного γ - и УФ-излучением, а также HOCl . Этот процесс приводит к образованию биологически активных соединений. Полученные данные по радиационно- и фотохимическим превращениям названных биомолекул, а также ряда α, β -амино- и амидоспиртов подтверждает реализацию свободнорадикального механизма, который включает стадии образования азотцентрированных радикалов и их дальнейшей фрагментации. Для реализации этого процесса необходимо наличие свободной аминогруппы в молекуле, чтобы обеспечить образование азотцентрированных радикалов исходных субстратов при взаимодействии их с активными формами кислорода и хлора. Наличие ацильной группы в структуре молекул препятствует протеканию их γ - и HOCl -индуцированной деструкции. В то же время это способствует протеканию реакции фотораспада. Приведенные факты необходимо учитывать при проведении исследований, направленных на создание новых лекарственных средств, предназначенных для лечения болезней, связанных с активацией свободнорадикальных реакций в организме.

The possibility of the realization of the new pathway for free radical destruction of sphingolipids, hydroxyl-containing amino acids and peptides induced by γ - and UV-radiation, as well as HOCl , has been shown. This process results in the formation of biologically active compounds. The data obtained on radiation-chemical and photochemical transformation of named biomolecules and a number of α, β -amino- and amido-alcohols confirms the realization of free radical mechanism, which includes the formation of nitrogen-centered radicals and their further fragmentation. For realization of such process, the presence of a free amino group in the molecules is necessary to ensure the formation of nitrogen-centered radicals from the substrate on its interaction with the reactive oxygen and chlorine species. The presence of an acyl group in the molecule structure prevents these molecules from γ - and HOCl -induced destruction. At the same time it favors the realization of the photodecomposition reactions. The results discussed above supposed to be tak-

en into account in studies intended the development of novel medications for treatment of diseases associated with the activation of free-radical reactions.

Ключевые слова: свободнорадикальная деструкция, сфинголипиды, аминокислоты, пептиды, активные формы кислорода и хлора.

Keywords: free-radical destruction, sphingolipids, amino acids, peptides, reactive oxygen and chlorine species.

Известно, что воздействие различных стресс-факторов на биосистемы приводит к возникновению окислительного стресса, который является причиной развития ряда заболеваний [1, 2]. Несмотря на большие успехи, достигнутые в понимании молекулярных основ окислительного стресса, ряд важных проблем и обнаруженных фактов остаются до сих пор труднообъяснимыми. Так, установлено, что характерной чертой окислительного стресса является гиперпродукция активных форм кислорода (АФК), азота (АФА), хлора (АФХ) и других активных радикальных частиц в клеточных мембранах, в результате чего происходит инициирование различных свободнорадикальных превращений биомолекул. Из них наиболее изученным является процесс пероксидного окисления липидов (ПОЛ), в результате которого в молекулах глицерофосфолипидов трансформируются остатки полиненасыщенных жирных кислот с образованием продуктов окисления и окислительной деструкции за счет превращения кислородцентрированных радикалов [3]. Однако такие АФК, как ОН-радикалы, неселективны и, кроме окисления, могут индуцировать другие процессы, взаимодействуя с гидрофильной составляющей биомолекул, находящейся на поверхности биомембран. В результате этого образуются углеродцентрированные радикалы, которые в водных системах способны подвергаться различным превращениям до взаимодействия с кислородом. Роль этих процессов в формировании конечных эффектов окислительного стресса до недавнего времени не учитывалась.

В работах кафедры радиационной химии и химико-фармацевтических технологий БГУ и лаборатории химии свободнорадикальных процессов НИИ ФХП БГУ установлено [4–9], что наряду с процессами окисления органические вещества вступают в реакции свободнорадикальной фрагментации, протекающие с участием углеродцентрированных радикалов. Показано, что такого типа реакции характерны для биомолекул, в состав которых входят гидроксильные группы. Так, свободнорадикальная фрагментация углеводов и нуклеозидов приводит к образованию соответствующих кето- и дезоксипроизводных [5, 6]. При реализации реакций фрагментации глицерофосфолипидов [7] и цереброзидов [8] происходит деструкция исходных молекул с образованием соответственно фосфатидной кислоты и церамида, которые играют важную роль в регулировании процессов клеточной пролиферации и апоптоза. Кроме того, хорошим субстратом для образования углеродцентрированных

радикалов и их последующей фрагментации являются гидроксилсодержащие аминокислоты (АК) и пептиды [9]. Другие типы реакций фрагментации липидов и АК до наших исследований практически не выявлены.

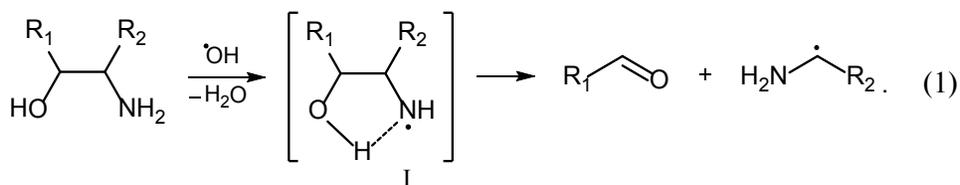
На протяжении последних 5 лет в нашей лаборатории изучаются свободнорадикальные процессы деструкции биомолекул с участием азотцентрированных радикалов. Установлена возможность реализации нового пути свободнорадикальных превращений сфинголипидов, гидроксилсодержащих АК и пептидов, приводящего к разрыву углеродного скелета исходных биомолекул.

В данном обзоре рассмотрены результаты исследования радиационно-, фото- и НОСl-индуцированных превращений сфинголипидов, гидроксилсодержащих АК и пептидов.

РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ СФИНГОЛИПИДОВ, ГИДРОКСИЛСОДЕРЖАЩИХ АМИНОКИСЛОТ И ПЕПТИДОВ

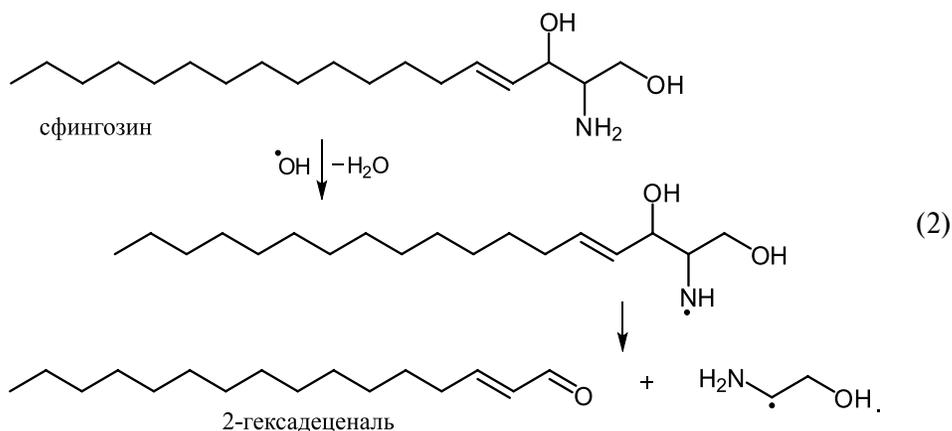
В работах [10–16] изучены реакции радиационно-индуцированной фрагментации биомолекул, содержащих α,β -аминоспиртовые фрагменты, такие как сфинголипиды, гидроксилсодержащие АК и пептиды.

Для оценки возможных путей свободнорадикальных превращений указанных биомолекул были исследованы закономерности образования основных продуктов радиолитического распада водных растворов ряда аминокислот. Показано, что при их радиолитическом распаде наряду с процессом дезаминирования происходит деструкция исходных молекул за счет образования азотцентрированных радикалов, которые далее распадаются с разрывом двух β -связей по отношению к радикальному центру [10, 13, 17]:



Сфинголипиды содержат в своем составе α,β -аминоспиртовый фрагмент, и при их радиолитическом распаде должны протекать аналогичные свободнорадикальные процессы деструкции. Показано, что при действии γ -излучения на сфингозин (SPH) и сфингозин-1-фосфохолин (S1PCh) в водных деаэрированных дисперсиях образуется 2-гексадеценаль (Hex) [10–12]. Среди продуктов радиолитического распада водных дисперсий сфингомиелина (SM) этот альдегид не обнаружен. Следовательно, наличие свободной аминогруппы является необходимым условием для реализации процесса деструкции сфинголипидов с разрывом C–C-связи.

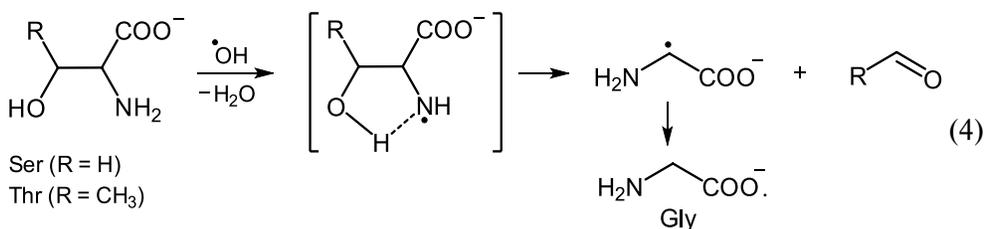
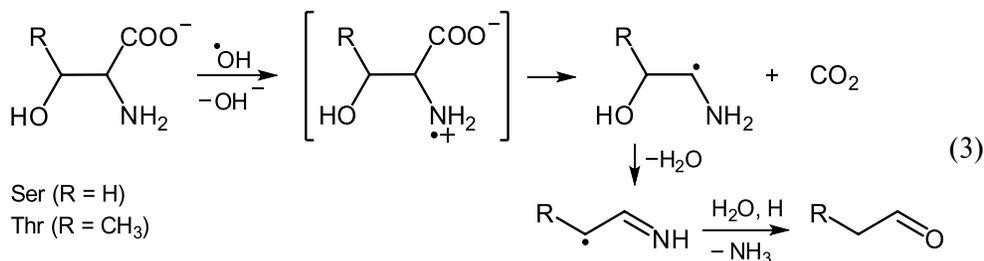
Эти данные позволили предложить следующую схему радиационно-индуцированной деструкции лизосфинголипидов:



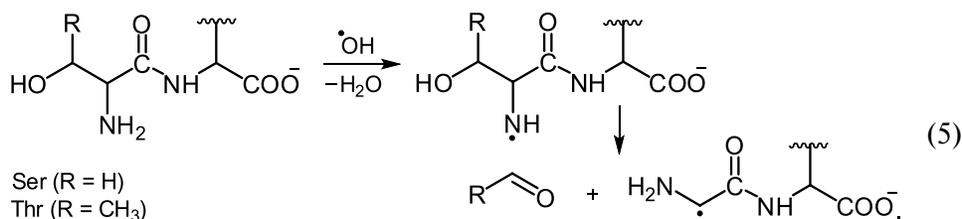
Необходимым условием реализации реакции является наличие в исходной молекуле α,β -аминоспиртовой группировки, а также возможность образования такой конформации исходной молекулы, в которой реализуется пятичленное переходное состояние (I), как показано на схеме 1, обеспечивающее распад радикалов с разрывом двух β -связей. В азотцентрированных радикалах SM ацильная группа за счет мезомерного эффекта уменьшает электронную плотность на атоме азота и тем самым препятствует C–C-деструкции SM, о чем свидетельствует отсутствие Нех среди продуктов радиационно-индуцированных превращений SM в водных дисперсиях. Реакции деструкции типа (1) характерны для гидроксилсодержащих АК – серина (Ser) и треонина (Thr), а также пептидов, содержащих α,β -аминоспиртовую группировку.

Известно, что при действии излучения на водные растворы алифатических АК основными процессами являются дезаминирование и декарбоксилирование [18, 19]. Было показано, что наличие в структуре АК гидроксильной группы уменьшает радиационную устойчивость Ser, Thr и гидроксилсодержащих пептидов за счет интенсификации процесса их дезаминирования [9, 20].

Установлено [13–16], что действие γ -радиации на гидроксилсодержащие АК и пептиды в водных растворах инициирует образование азотцентрированных радикалов исходных соединений, фрагментация которых приводит как к декарбоксилированию (3), так и к деструкции C–C-связи исходных субстратов с элиминированием боковых заместителей (4). Реакция деструкции реализуется в том случае, когда АК (или аминокислотный остаток в составе пептидной молекулы) содержит вицинальные амино- и гидроксильную группы. Такой процесс превращения гидроксилсодержащих АК приводит к образованию альдегидов и глицина (Gly) и может быть описан следующей схемой (4) [13–15]:



Деструкция углеродного скелета может реализовываться и при радиоллизе пептидов, содержащих остатки Ser/Thr на N-концевом участке молекулы [15, 16]:

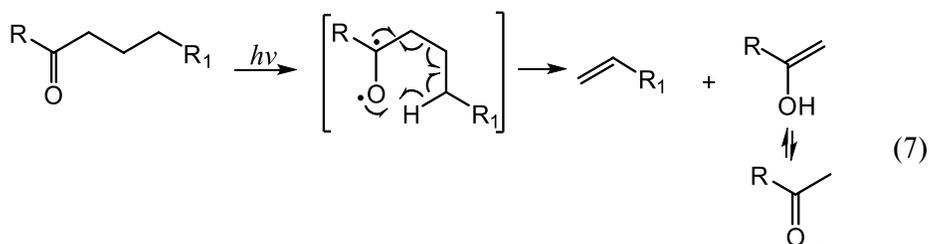


Таким образом, в наших работах последних лет было установлено [10–17], что α,β -аминоспиртовый фрагмент в структуре сфинголипидов, гидроксилсодержащих АК и пептидов определяет их способность подвергаться ОН-индуцированной деструкции углеродного скелета через стадию образования азотцентрированных радикалов.

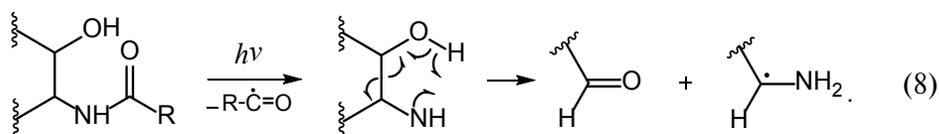
ФОТОИНДУЦИРОВАННЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ АМИДОСОДЕРЖАЩИХ СФИНГОЛИПИДОВ И ПРОИЗВОДНЫХ ТРЕОНИНА

В фотохимии широко распространены реакции фотораспада карбонилсодержащих органических соединений, известные как распады по Норришу типа I (6) и типа II (7) [21–23]:



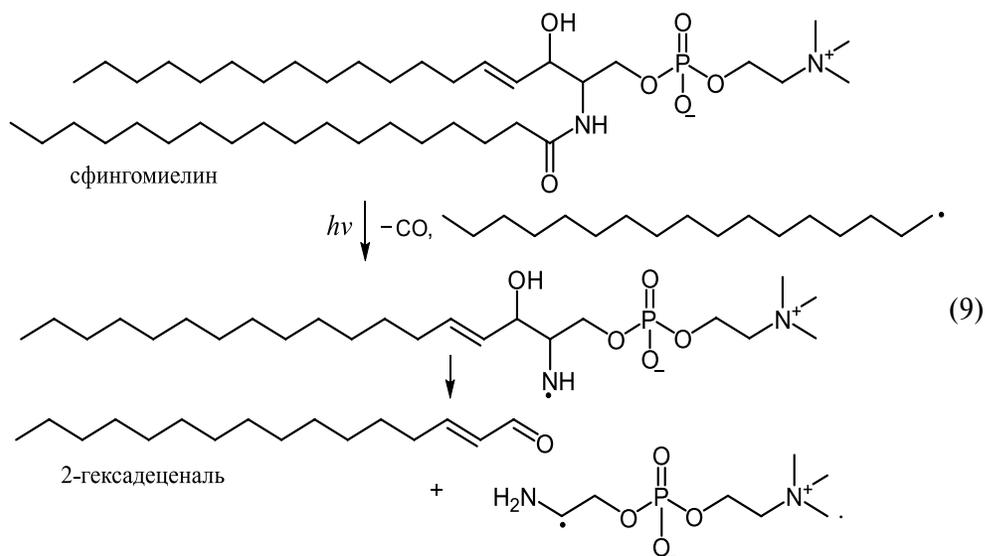


В основном распаду по Норришу подвергаются кетоны, хотя и описаны аналогичные процессы для веществ, содержащих $>\text{C}=\text{O}$ фрагмент в составе сложноэфирных и амидных групп [21, 22]. Так, в случае амидов фотолиз сопровождается образованием аминильных радикалов (8), которые в зависимости от строения вступают в различные реакции [10, 17].



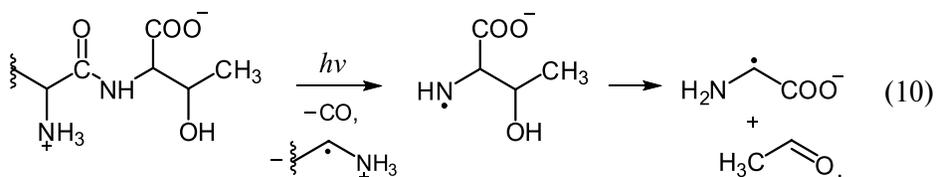
Сфинголипиды (SM, церамид, галактоцереброзид) и гидроксилсодержащие пептиды содержат амидоспиртовый фрагмент. Учитывая вышеприведенные данные, можно предположить, что эти соединения при фотолизе подвергаются распаду по схеме (8).

Установлено [10, 12, 24], что амидосодержащие сфинголипиды, такие как SM, церамид и галактоцереброзид, при действии УФ-излучения на их водные дисперсии подвергаются фотораспаду с образованием Нех по следующей схеме:



Реакции сфинголипидов типа (9) протекают с небольшим квантовым выходом образования Нех ($\Phi \approx 0,2 \cdot 10^{-4} - 3,7 \cdot 10^{-4}$) [24]. Поскольку сфинголипиды являются компонентами эпидермиса [25], установленный процесс необходимо учитывать при рассмотрении повреждающего действия УФ-излучения на организм.

В случае пептидов реализация реакции типа (8) приводит к разрушению пептидной связи и образованию азотцентрированных и α -аминосодержащих углеродцентрированных радикалов исходных соединений. Образовавшиеся таким образом азотцентрированные радикалы АК могут далее фрагментировать с разрывом двух β -связей по отношению к радикальному центру и накоплением ацетальдегида в случае треонинсодержащих дипептидов [15, 16]. Протекание этого процесса иллюстрирует схема (10):



Данные по фотолизу *N*-стеароилтреонина в водных дисперсиях [16] также свидетельствуют о возможности образования и дальнейшей фрагментации азотцентрированных радикалов Thr.

Образование одинаковых продуктов С–С-деструкции как при радиолизе аминокислотных сфинголипидов, гидроксилсодержащих АК и пептидов, так и при фотолизе их амидных аналогов свидетельствует о схожести механизмов радиационно- и фотоиндуцированных превращений данных соединений. Это может служить подтверждением образования азотцентрированных радикалов и их фрагментации с разрывом двух β -связей в ходе реализации этих процессов.

Установленные новые процессы радиационно- и фотоиндуцированной деструкции исследуемых биомолекул [10–16, 24] могут иметь важное значение для свободнорадикальной химии, биологии и медицины, что свидетельствует о необходимости поиска способов управления ими.

Показано, что ингибиторами свободнорадикальных процессов окисления служат различного рода восстановители [26, 27], в то время как свободнорадикальные реакции фрагментации углеродцентрированных радикалов органических веществ блокируются окислителями [28, 29].

Из химии аминильных радикалов известно, что, являясь окислителями, они эффективно взаимодействуют с фенольными антиоксидантами, отрывая от них атом водорода [30]. В отсутствие восстановителей аминильные радикалы могут перегруппировываться за счет 1,2-миграции водорода с образованием углеродцентрированных радикалов, которые, в отличие от предшественников, эффективно взаимодействуют с окислителями [31].

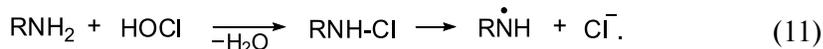
Приведенные данные были учтены при изучении влияния кислорода и цистеина на радиационно- и фотоиндуцированные процессы С–С-деструкции

α, β -амино- и амидоспиртов, моделирующих структуру сфинголипидов и АК. В ходе эксперимента установлено, что окислители, такие как кислород, не влияют на значения выходов продуктов С–С-деструкции при радиоллизе аминоспиртов и фотолизе их *N*-ацилпроизводных [17]. При введении добавок цистеина в растворы amino- и амидоспиртов выход продуктов их радиационно- и фотоиндуцированной С–С-деструкции значительно уменьшается [17]. Следовательно, сульфгидрильные группы цистеина могут ингибировать свободнорадикальные реакции деструкции исследуемых соединений за счет восстановления образующихся аминильных радикалов аминоспиртов.

Таким образом, для блокирования реакций радиационно- и фотоиндуцированной деструкции азотцентрированных радикалов необходимо введение веществ, обладающих восстановительными свойствами.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ СФИНГОЛИПИДОВ И ТРЕОНИНА С ХЛОРНОВАТИСТОЙ КИСЛОТОЙ

Известным методом генерации азотцентрированных радикалов из аминоконсодержащих органических соединений является также взаимодействие последних с хлорноватистой кислотой (НОСІ) [32, 33]:



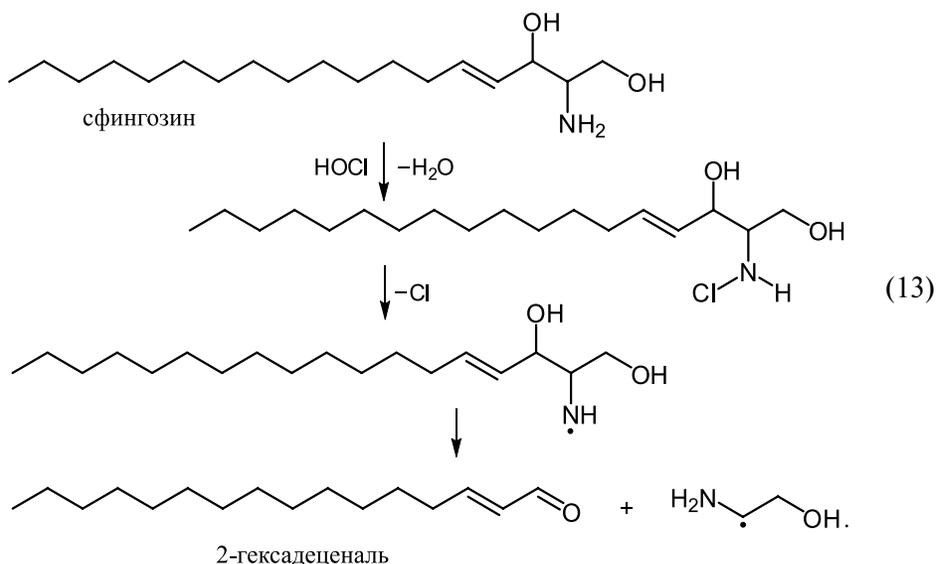
Так, в работе [34] с использованием метода ЭПР установлена возможность образования азотцентрированных радикалов из *N*-хлорпроизводных фосфатидилэтаноламина при его взаимодействии с НОСІ. Источником НОСІ в организме является двухэлектронное окисление хлорида по реакции (12), которая катализируется миелопероксидазой (МПО) в галогенирующем цикле [35]:



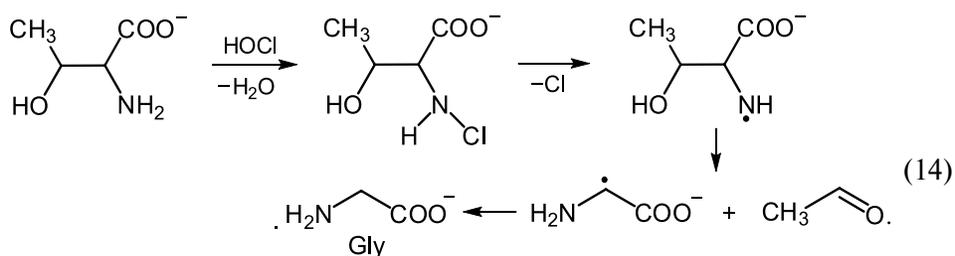
В многочисленных работах было показано, что повышенная продукция НОСІ/ОСІ[−] при активации галогенирующего цикла МПО в организме приводит к развитию воспалительных процессов, сердечно-сосудистых заболеваний, в частности атеросклероза [36].

Проведенные нами исследования взаимодействия SPH, S1PCh, сфингозин-1-фосфата (S1P) и SM с раствором НОСІ и с НОСІ, продуцируемой в галогенирующем цикле МПО, показали, что происходит хлорирование исходных липидов с образованием их моно- и дихлорпроизводных. В случае SPH, S1PCh и S1P образующиеся хлорпроизводные неустойчивы и гомолитически распа-

даются, давая аминильные радикалы, которые, в свою очередь, фрагментируют, образуя Нех в соответствии со схемой [37]:



При действии HOCl на Thr в водных растворах был идентифицирован ацетальдегид – продукт C–C-деструкции исходной АК, схему образования которого можно представить следующим образом [38]:



Следовательно, действие HOCl на лизосфинголипиды и гидроксилсодержащую АК Thr приводит к их деструкции с разрывом C–C-связи и накоплением Нех и ацетальдегида соответственно.

Таким образом, экспериментальные результаты проведенной работы привели к установлению нового пути свободнорадикальной деструкции сфинголипидов и гидроксилсодержащих АК в результате действия γ -, УФ-излучений и HOCl. Механизм процесса включает стадии образования азотцентрированных радикалов биомолекул и дальнейшей их деструкции с одновременным разрывом C–C- и O–H-связей и накоплением карбонилсодержащих продуктов.

Следует отметить, что существует ферментативный путь образования Нех в результате деградации S1P [39]. S1P необратимо разрушается в биохимической реакции с участием сфингозин-1-фосфат лиазы (SPL), которая катализирует разрыв углеродной цепи в субстрате, что ведет к образованию Нех и фосфата

аминоэтанола. SPL играет важную роль в регуляции внутриклеточного уровня S1P, а также непосредственно вовлекается в различные физиологические и патологические процессы [40]. Показано [41], что ингибиторы SPL могут служить эффективными терапевтическими агентами. В частности, было установлено, что синтетические аналоги ингибитора SPL – тетрагидрокси-бутилимидазола, названные как LX2931 и LX2932, являются эффективными при лечении ревматоидного артрита [42].

Ранее считалось, что SPL уводит S1P из сфинголипидного метаболического цикла и образующиеся продукты катаболизма – фосфат аминоэтанола и Hex – физиологически не активны. Однако в недавних работах [43, 44] показано, что Hex обладает широким спектром биологического действия: вызывает реорганизацию клеточного цитоскелета и индуцирует апоптоз, а также образует аддукты с ДНК, что может приводить к мутагенным последствиям. Эти данные позволили авторам [45] предложить новую парадигму реализации сигнальных путей с участием сфинголипидов, в которых конечная стадия разрушения S1P до Hex обуславливает дополнительную возможность «тонкой настройки» равновесия между выживанием и смертью клетки.

Тот факт, что SPL является терапевтической мишенью при разработке лекарственных средств для лечения многих патологий, в формирование которых вовлечен S1P [40], позволяет предположить, что ингибиторы неферментативного пути образования Hex также могут проявлять фармакологическую активность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последних исследованиях авторов статьи установлен новый путь свободнорадикальной C–C-деструкции биологически важных молекул – сфинголипидов, АК и пептидов. Показано, что сфинголипиды, гидроксилсодержащие АК, а также пептиды, содержащие свободную аминогруппу в β-положении по отношению к гидроксильной группе, фрагментируют при взаимодействии с АФК и АФХ (НОС1) с образованием аминильных радикалов. Наличие амидной группы в структуре сфинголипидов, производных Ser и Thr, в том числе пептидов, содержащих остатки этих АК на C-концевом участке молекулы, благоприятствует реализации реакций фотораспада с разрывом углеродного скелета исходных субстратов. Механизмы рассмотренных процессов деструкции включают стадии образования азотцентрированных радикалов исходных соединений и дальнейшей их свободнорадикальной фрагментации с одновременным разрывом C–C- и O–H-связей.

Установленные факты свидетельствуют о существовании процессов свободнорадикальной C–C-деструкции сфинголипидов, гидроксилсодержащих АК и пептидов, результатом которых является появление продуктов, обладающих широким спектром биологической активности.

Полученные данные необходимо учитывать при проведении работ, направленных на создание новых лекарственных средств, которые предназначены

для профилактики и лечения болезней, связанных с активацией свободнорадикальных реакций в организме.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЕ ССЫЛКИ

1. *Halliwell B., Gutteridge J. M. C.* Free radicals in biology and medicine. Oxford : University Press, 2007.
2. *Waddington R., Moseley R., Embery G.* // Oral Dis. 2000. Vol. 6, № 3. P. 138–151.
3. *Pratt D. A., Tallman K. A., Porter N. A.* // Acc. Chem. Res. 2011. Vol. 44, № 6. P. 458–467.
4. *Shadyro O. I.* // Free radicals in biology and environment. Netherlands, Dordrecht : Kluwer Academic Publishers, 1997.
5. *Edimecheva I. P., Kisel R. M., Shadyro O. I.* [et al.] // J. Radiat. Res. 2005. Vol. 46, № 3. P. 319–324.
6. *Петряев Е. П., Мощинская С. В., Тимошук В. А., Шадыро О. И.* // Журн. орг. химии. 1988. Т. 24, № 5. С. 982–985.
7. *Shadyro O. I., Yurkova I. L., Kisel M. A.* // Int. J. Rad. Biol. 2002. Vol. 78, № 3. P. 211–217.
8. *Yurkova I., Kisel M., Arnhold J., Shadyro O.* // Chem. Phys. Lipids. 2005. Vol. 134, № 1. P. 41–49.
9. *Шадыро О. И., Сосновская А. А., Врублевская О. Н.* // Хим. выс. энергий. 2000. Т. 34, № 5. С. 340–344.
10. *Лисовская А. Г., Сосновская А. А., Шадыро О. И.* [и др.] // Хим. выс. энергий. 2009. Т. 43, № 6. С. 496–500.
11. *Лисовская А. Г., Шадыро О. И.* // Свиридовские чтения : сб. ст. Вып. 6. Минск, 2010. С. 171–175.
12. *Lisovskaya A. G., Shadyro O. I., Edimecheva I. P.* // Lipids. 2011. Vol. 46. P. 271–276.
13. *Сосновская А. А., Сладкова А. А., Добриденев И. С., Шадыро О. И.* // Хим. выс. энергий. 2009. Т. 43, № 6. С. 487–490.
14. *Сладкова А. А., Сосновская А. А., Едимечева И. П.* [и др.] // Хим. выс. энергий. 2012. Т. 46, № 4. С. 283–288.
15. *Sladkova A. A., Sosnovskaya A. A., Edimecheva I. P., Shadyro O. I.* // Radiat. Phys. Chem. 2012. Vol. 81, № 12. P. 1896–1903.
16. *Сладкова А. А., Сосновская А. А., Едимечева И. П.* [и др.] // Свиридовские чтения : сб. ст. Вып. 8. Минск, 2012. С. 225–231.
17. *Лисовская А. Г., Сладкова А. А., Сосновская А. А., Шадыро О. И.* // Хим. выс. энергий. 2012. Т. 46, № 4. С. 289–294.
18. *Von Bonifacic M., Stefanic I., Hug G.* [et al.] // J. Am. Chem. Soc. 1998. Vol. 120, № 38. P. 9930–9940.
19. *Von Sonntag C.* The chemical bases of radiation biology. London : Taylor & Francis, 1987.
20. *Shadyro O. I., Sosnovskaya A. A., Vrublevskaia O. N.* // J. Radiat. Biol. 2003. Vol. 79, № 4. P. 269–279.
21. *Horspool W. M.* // Photochemistry: a specialist periodical report. Cambridge : The Royal Society of Chemistry, 2007. Vol. 36. P. 9–22.
22. *Калверт Дж., Питтс Дж.* Фотохимия. М. : Мир, 1968.

23. Беккер Г. О. Введение в фотохимию органических соединений. Л. : Химия, 1976.
24. Lisovskaya A. G., Edimecheva I. P., Shadyro O. I. // Photochem. Photobiology. 2012. Vol. 88, № 4. P. 899–903.
25. Holleran W. M., Takagi Y., Uchida Y. // FEBS Lett. 2006. Vol. 580, № 23. P. 5456–5466.
26. Эмануэль Н. М. // Нефтехимия. 1982. Т. 22, № 4. С. 435–447.
27. Scott J. // Bull. Chem. Soc. Jpn. 1988. Vol. 61, № 1. P. 165–170.
28. Shadyro O. I., Ksendzova G. A., Polozov G. I. [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007. Vol. 17, № 22. P. 6383–6386.
29. Shadyro O. I., Glushonok G. K., Glushonok T. G. [et al.] // Free Radic. Res. 2002. Vol. 36, № 8. P. 859–867.
30. Pattison D. I., Davies M. J., Asmus K. D. // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2. № 8. 2002. P. 1461–1467.
31. Hawkins C. L., Davies M. J. // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2. № 12. 1998. P. 2617–2622.
32. Hawkins C. L., Davies M. J. // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2. № 9. 1998. P. 1937–1945.
33. Pattison D. I., Hawkins C. L., Davies M. J. // Chem. Res. Toxicol. 2003. Vol. 16, № 4. P. 439–449.
34. Kawai Y., Kiyokawa H., Kimura Y. // Biochemistry. 2006. Vol. 45, № 47. P. 14201–14211.
35. Davies M. J. // Clin. Biochem. Nutr. 2011. Vol. 48, № 1. P. 8–19.
36. Nambi V. // Curr. Atheroscler. Rep. 2005. Vol. 7, № 2. P. 127–131.
37. Лисовская А. Г., Шадыро О. И., Семенкова Г. Н., Дивакова Н. В. // Свиридовские чтения : сб. ст. Вып. 8. Минск, 2012. С. 202–209.
38. Сладкова А. А., Сосновская А. А., Шадыро О. И. // Молекулярные, мембранные и клеточные основы функционирования биосистем : сб. ст. междунар. науч. конф. Минск, 2012. Ч. 1. С. 87–90.
39. Van Veldhoven P. P. // Sphingolipid metabolism and cell signaling. New York : Academic Press, 2000. Part A. Vol. 311. P. 244–254.
40. Serra M., Saba J. // Adv. Enzyme Reg. 2010. Vol. 50, № 1. P. 349–362.
41. Edmonds Y., Milstien S., Spiegel S. // Pharmacol. Ther. 2011. Vol. 132, № 3. P. 352–360.
42. Bagdanoff J., Donoviel M. S., Nouraldeen A. [et al.] // J. Med. Chem. 2010. Vol. 53, № 24. P. 8650–8662.
43. Kumar A., Byun H.-S., Bittman R., Saba J. // Cell. Signal. 2011. Vol. 23, № 7. P. 1144–1152.
44. Upadhyaya P., Kumar A., Byun H.-S. [et al.] // BBRC. 2012. Vol. 424, № 1. P. 18–21.

Поступила в редакцию 16.10.2013.

УДК 541.64/66-313:577.121.2:616-08

Л. А. МАРЧЕНКО¹, Г. В. БУТОВСКАЯ¹,
А. А. РОГАЧЕВ², Л. П. КРУЛЬ¹

СТРУКТУРА И СВОЙСТВА ТОНКИХ ПЛЕНОК ПОЛИ-L-ЛАКТИДА

¹НИИ физико-химических проблем

Белорусского государственного университета, Минск, Беларусь

²Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь

С использованием Фурье-ИК-спектроскопии в режиме поглощения и МНПВО, поляризационной ИК-спектроскопии, атомно-силовой микроскопии, метода кварцевого резонатора и измерения краевого угла смачивания изучены структура и свойства тонких пленок поли-L-лактида, нанесенных на различные подложки из активной газовой фазы и из раствора в трихлорметане. Определен фазовый состав тонких пленок поли-L-лактида и конформация его макромолекул. Впервые показано, что макромолекулы аморфного поли-L-лактида в тонких пленках, нанесенных обоими методами на подложку из металлизированного полиэтилентерефталата, ориентированы перпендикулярно подложке.

The structure and properties of poly-L-lactide thin films deposited on various substrates from the active gaseous phase and cast from trichloromethane solution have been studied using FT-IR (absorption and ATR mode), polarization IR-spectroscopy, atomic force microscopy as well as method of quartz crystal microbalance and contact angle measurement. The phase composition of thin films of poly-L-lactide and conformation of its macromolecules has been determined. The macromolecules of amorphous poly-L-lactide in thin films deposited by both techniques have been shown for the first time to be oriented perpendicularly to the metallized polyethylene terephthalate substrate.

Ключевые слова: поли-L-лактид, тонкие пленки, фазовый и конформационный состав, ориентация макромолекул.

Keywords: poly-L-lactide, thin films, phase and conformational composition, macromolecule orientation.

Биодеградируемые полимеры на основе молочной кислоты и ее производных (полилактиды) широко используются в медицинской практике [1]. Особый интерес представляют антибактериальные полилактидные покрытия, наносимые на поверхность имплантата, которые предотвращают развитие послеоперационных осложнений, обусловленных формированием биопленок при контакте имплантата с тканями организма [2, 3]. Обычно полилактидные покрытия наносят из раствора [4]. Однако такой метод зачастую не применим

из-за плохой растворимости полимеров и антибактериальных препаратов в органических растворителях. К тому же остатки растворителя, присутствующие в покрытии, могут вызывать аллергические реакции и отторжение имплантата.

Достаточно перспективным методом создания антибактериальных покрытий является осаждение полимеров из активной газовой фазы, включающее в качестве основных стадий электронно-лучевое диспергирование исходных веществ в вакууме, перевод их в газовую фазу и осаждение продуктов диспергирования на поверхности имплантата [5, 6]. Нанесение покрытий из активной газовой фазы представляет особый научный и практический интерес, поскольку позволяет формировать наноразмерные пленки с равномерно распределенными в их объеме антибиотиками и частицами металлов. При этом в зависимости от природы диспергируемых веществ, режимов процессов генерации газовой фазы и осаждения продуктов диспергирования возможно образование покрытий с заданным составом, толщиной и молекулярной структурой [5]. Кроме того, метод нанесения пленочных покрытий из газовой фазы позволяет формировать пленки, не содержащие даже следов растворителя.

В лаборатории структурно-химического модифицирования полимеров НИИ ФХП БГУ в течение ряда лет проводятся исследования физико-химических свойств и структуры биodeградируемых материалов на основе полилактоидов. В частности, было показано, что введение полилактоида в состав тонкопленочного антибактериального покрытия, получаемого на основе смеси полиуретана, ципрофлоксацина и соединений серебра из активной газовой фазы, ускоряет диффузию антибактериальных веществ в модельную среду [7].

Эксплуатационные свойства материалов на основе полилактоидов, в частности скорость их биodeградации, в значительной степени определяются такими характеристиками, как фазовый состав, ориентация и конформация макромолекул полимера. Указанные характеристики, в свою очередь, влияют на кинетику высвобождения лекарственных препаратов из антибактериальных покрытий.

В литературе отсутствуют данные о структуре и свойствах пленок полилактоида, сформированных из активной газовой фазы.

Целью данной работы явилось изучение влияния способа формирования пленок на основе поли-L-лактоида (ПЛ) на морфологию и свойства поверхности пленок, их фазовый состав, а также на ориентацию и конформацию макромолекул ПЛ.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Объектом исследования был ПЛ марки 4042D «*Nature Works LLC*» (США). В качестве растворителя использовали трихлорметан марки х. ч. производства ЗАО «Вектон» (Россия) без дополнительной очистки.

Полилактоидные пленки наносили на различные подложки двумя способами: из растворов ПЛ в трихлорметане (2,0; 7,0 и 17,0 г/дм³) с последующим

испарением растворителя при комнатной температуре; в вакууме из активной газовой фазы, образованной продуктами электронно-лучевого диспергирования порошка ПЛ [3]. Толщину пленок, сформированных из раствора, оценивали с помощью профилометра-профилографа модели 296 завода «Калибр» (Россия). При нанесении из активной газовой фазы толщину пленок контролировали в ходе процесса с помощью кварцевого резонатора, размещаемого вблизи подложки. Материал подложек изменяли в зависимости от метода исследования. В атомно-силовой микроскопии (АСМ) использовали пластины монокристалла кремния, при измерении краевого угла смачивания – стеклянные пластины. В ИК-спектроскопии (режимы поглощения и МНПВО) подложками служили монокристалл хлорида натрия и пленки металлизированного алюминием полиэтилентерефталата (МПЭТФ) соответственно.

Морфологию поверхности пленок исследовали методом АСМ с помощью сканирующего микроскопа *Solver PRO «NT-MDT»* (Россия) в полуконтактном режиме. Количественный анализ АСМ-изображений проводили, используя программу *Nova «NT-MDT»* (Россия).

Измерение краевого угла смачивания (θ) поверхности пленок ПЛ дистиллированной водой и глицерином проводили на лабораторной установке с использованием микроскопа МБС-9. Обработку данных и расчет свободной энергии поверхности осуществляли по программе *Kruss «Kruss GmbH»* (Германия).

Фазовый состав пленок, конформацию и ориентацию макромолекул в пленках ПЛ изучали методом Фурье-ИК-спектроскопии на спектрометре *Vertex 70 «Bruker Optik GmbH»* (Германия). Спектры записывали в режимах поглощения и МНПВО с использованием стандартной приставки фирмы «*Carl Zeiss»* (Германия). В качестве отражающей призмы использовали кристалл *KRS-5*. Поляризационные спектры регистрировали на указанном спектрометре, поляроид – *F 350 MIR «Bruker»* (Германия).

Отжиг пленок, нанесенных на монокристалл хлорида натрия, проводили в стандартной термоячейке ИК-спектрометра при 130 °C *in situ* в течение 1 ч с интервалом 5 мин.

Для визуализации и математической обработки Фурье-ИК-спектров использовали программы *Opus-NT «Bruker Optik GmbH»* (Германия), *Omnic «Thermo Nicolet»* (США) и *Peak Separation «Netzsch-TA4»* (Германия).

Отнесение полос поглощения проводили на основании литературных данных. Для определения положения полос поглощения использовали вторые производные спектра. Внутренним стандартом служила полоса при 1455 см⁻¹, обусловленная асимметричными деформационными колебаниями группы СН₃ [8, 9]. Положение и площадь полосы внутреннего стандарта не изменялись при воздействии температуры.

Влияние воды на изменение толщины (Δd) пленок ПЛ изучали методом кварцевого резонатора. В специально сконструированную ячейку помещали кварцевые пластины с нанесенной на них пленкой и следили за изменением

резонансной частоты (Δf) колебаний пластин. Изменение толщины пленки рассчитывали по уравнению [10]:

$$\Delta d = \Delta f \cdot \rho_k \cdot N / f_0 \cdot \rho_n,$$

где ρ_k и ρ_n – плотности кварца и ПЛ соответственно; f_0 – резонансная частота кварцевой пластины (4,6 МГц); N – константа кварцевой пластины (1670 Гц · м).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Морфология и свойства поверхности тонких пленок ПЛ. Для поверхности пленок ПЛ толщиной 0,5 мкм, независимо от способа приготовления, характерны выступы, размер которых не превышает 0,2 % от толщины пленки. Диаметр основания выступов в пленках, полученных нанесением из раствора (ПЛ1), составляет около 0,1 мкм, тогда как для пленок, сформированных из активной газовой фазы (ПЛ2), его величина изменяется в интервале 0,25–0,50 мкм (рис. 1).

Как видно на рис. 1, *а*, в пленках ПЛ1 имеются волны с амплитудой 1,5 мкм и длиной около 2,0 мкм. Эти волны, по-видимому, обусловлены спецификой способа приготовления образцов. При испарении растворителя происходит перемещение фазовой границы на поверхности подложки, приводящее к возникновению капиллярных эффектов и воздействию сил поверхностного натяжения на морфологию поверхности сформированных пленок. В случае пленок ПЛ2 наблюдается более плоский рельеф по сравнению с образцами ПЛ1 (рис. 1, *б*).

Важной характеристикой полимеров медицинского назначения является шероховатость поверхности. В зависимости от типа клеток организма шероховатость по-разному влияет на их адсорбцию и размножение делением на поверхности полимера.

В результате количественного анализа АСМ-изображений получены значения среднеарифметической (R_a) и среднеквадратичной шероховатости (R_q), а также расстояние между выступами (S_y) для пленок ПЛ1 и ПЛ2 (табл. 1).

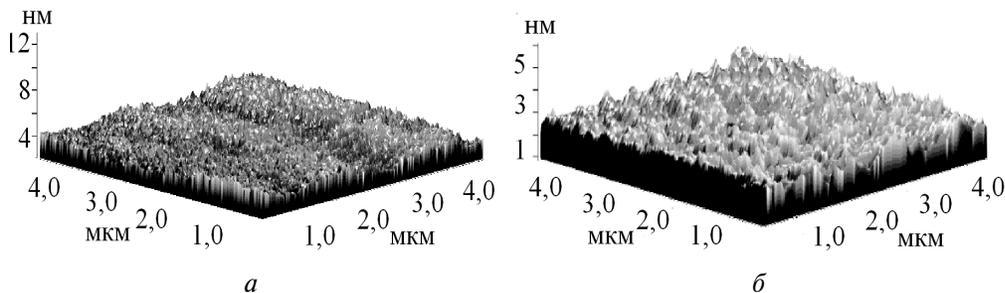


Рис. 1. АСМ-изображения поверхности пленок ПЛ:
а – ПЛ1; *б* – ПЛ2; толщина пленок 0,5 мкм

Таблица 1

Характеристики поверхности пленок ПЛ

Тип пленки	R_a	R_q	S_y
	нм		
ПЛ1	0,4	0,5	13,2
ПЛ2	0,2	0,3	6,2

Как следует из табл. 1, оба типа пленок обладают незначительной шероховатостью, причем величины R_a и S_y в пленках ПЛ1 в два раза выше, чем в пленках ПЛ2. Значение R_q в ПЛ1 согласуется с литературными данными для аморфных пленок толщиной 0,25–0,35 мкм, нанесенных из раствора ПЛ в трихлорметане [11].

В случае пленок полимеров медицинского назначения необходимо знать, как изменяется структура их поверхности при контакте с жидкостью, когда поверхность раздела фаз «воздух–полимер» меняется на поверхность раздела «жидкость–полимер». Характеристики структуры поверхности пленок полимеров можно получить при измерении краевого угла смачивания (θ). Величину θ рассчитывали способом, применимым для гладкой поверхности [12], поскольку параметры шероховатости были незначительными (меньше 1 мкм).

В пленках ПЛ1 толщиной 4,0 мкм величина θ равна $71 \pm 2^\circ$, что характерно для гидрофобной поверхности и согласуется с литературными данными [13]. Отметим, что в пленках ПЛ2 толщиной 0,3 мкм θ имеет такую же величину. В работе [14] показано, что изменение структуры поверхности полимера может быть обусловлено миграцией полярных (неполярных) групп, сегментов или боковых групп макромолекул. Экспериментально это проявляется в экспоненциальном уменьшении величины θ во времени. В случае ПЛ при комнатной температуре, т. е. ниже температуры стеклования ($\sim 60^\circ\text{C}$), при переходе от поверхности раздела фаз «воздух–полимер» к поверхности раздела фаз «жидкость–полимер» возможна миграция боковых групп CH_3 на поверхности пленки [15]. Как видно на рис. 2, величина θ остается практически постоянной. Это означает, что гидрофобные группы CH_3 не меняют ориентацию на поверхности пленки и расположены параллельно ей. Измерение величины θ с использованием в качестве тестовых жидкостей глицерина и воды позволило получить характеристики поверхности пленок ПЛ, нанесенных различными способами (табл. 2).

Свободную энергию поверхности полимерной пленки (СЭП), которая представляет собой сумму дисперсионного и полярного компонентов, рассчитывали по методу Оуэнса – Вендта – Кэлбле [12]. Оказалось, что значение СЭП (см. табл. 2) одинаково для обоих типов пленок и не отличается от данных, имеющих в литературе [16]. В то же время при переходе от ПЛ1 к ПЛ2 происходит возрастание дисперсионного и снижение полярного компонента (на 43

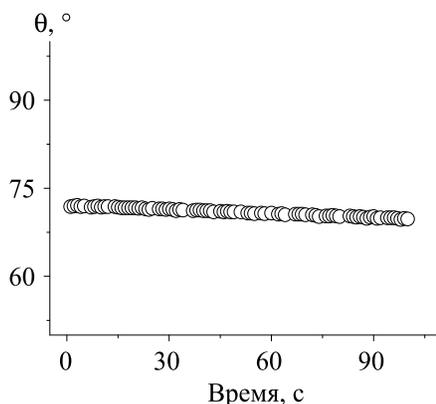


Рис. 2. Зависимость краевого угла смачивания поверхности пленок ПЛ1 от времени после нанесения капель воды

Таблица 2

Свойства поверхности пленок ПЛ1 и ПЛ2

Свойства поверхности	Тип пленки	
	ПЛ1	ПЛ2
$\theta_{\text{глицерин}}, ^\circ$	71 ± 2	69 ± 2
$\theta_{\text{вода}}, ^\circ$	71 ± 2	72 ± 2
СЭП, мДж/м ²	32 ± 1	31 ± 1
Дисперсионный компонент СЭП, мДж/м ²	7 ± 1	10 ± 1
Полярный компонент СЭП, мДж/м ²	25 ± 1	21 ± 1

и 16 % соответственно). По-видимому, это обусловлено тем, что на поверхности пленок ПЛ2 находится большее количество гидрофобных групп СН_3 , чем на поверхности пленок ПЛ1.

Набухание тонких пленок ПЛ. При использовании биodeградируемых полимеров в качестве матрицы в системах лекарств пролонгированного действия важно знать пути выделения лекарственного препарата из матрицы. Для этого было определено изменение толщины (Δd) пленок ПЛ. Как видно на рис. 3, кривая 2, с увеличением продолжительности контакта пленки ПЛ2 с водой наблюдается небольшое снижение Δd (на 15 %). Это, скорее всего, обусловлено растворением в воде низкомолекулярных фракций полимера, которые могли образоваться при нанесении пленки ПЛ2. Спустя 1,5 ч Δd начинает линейно расти во времени, и за 9 ч толщина пленки удваивается. Отметим, что Δd пленки ПЛ1, не содержащей олигомерных продуктов, не меняется (рис. 3, кривая 1). По-видимому, значительное набухание пленок ПЛ2 связано с наличием низкомолекулярных фракций.

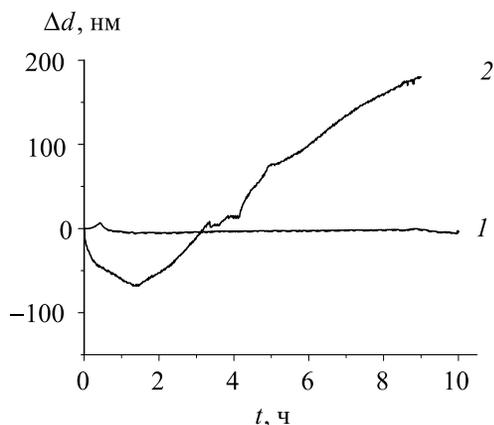


Рис. 3. Зависимость изменения толщины (Δd) пленок от времени контакта с водой:
1 – ПЛ1, толщина 0,5 мкм; 2 – ПЛ2, толщина 0,3 мкм

Аналогичное поведение ПЛ было отмечено в работе [17]: образцы аморфного ПЛ, содержащие 1,7 % мономера, за 20 недель набухали более чем на 100 %. Показано также [18], что образцы линейного ПЛ, не содержащие остаточный мономер, не набухают.

Согласно данным АСМ (рис. 4) набухание пленок ПЛ2 толщиной 0,1 мкм сопровождается появлением в них пузырьков (блистеров), количество которых увеличивается со временем пребывания образца в воде. Удаление воды из блистеров приводит к формированию кратеров на поверхности пленки, диаметр которых составляет 0,3–0,6 мкм, а глубина ~100 нм.

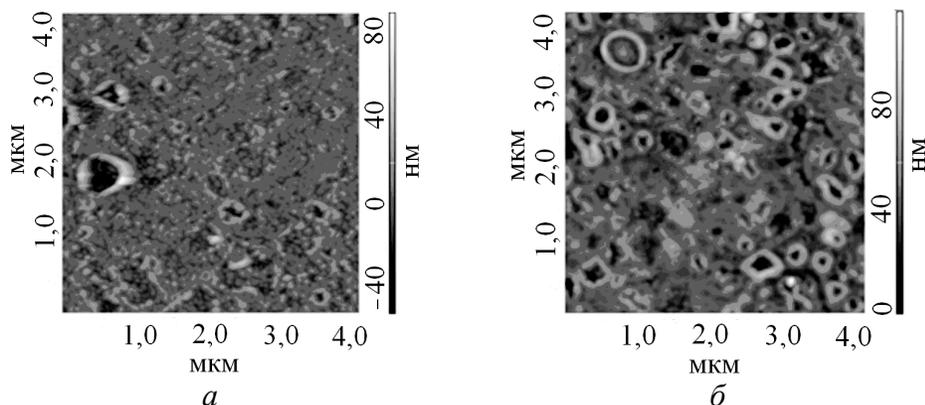


Рис. 4. АСМ-изображения поверхности пленок ПЛ2 после набухания в воде: продолжительность контакта с водой: а – 2 ч; б – 24 ч; толщина пленок 0,1 мкм

Полученные результаты позволяют сделать заключение, что пленки ПЛ1 не подвергаются гидролитической деструкции и не набухают, тогда как набухание, наблюдаемое в случае пленок ПЛ2, может обеспечивать выделение лекарственных средств из полимерной матрицы.

Фазовый состав и конформацию макромолекул в пленках ПЛ, нанесенных на поверхность монокристалла хлорида натрия, исследовали методом Фурье-ИК-спектроскопии. В табл. 3 представлены литературные данные по отнесению полос ИК-спектра ПЛ к различным типам колебаний [8, 9, 19]. Известно [19], что фазовый состав аморфно-кристаллических пленок ПЛ1 можно определить, анализируя область ИК-спектра в диапазоне $1000\text{--}880\text{ см}^{-1}$. В спектрах пленок ПЛ1 (рис. 5) в результате отжига уменьшается интенсивность пика $956 \pm 2\text{ см}^{-1}$ с одновременным увеличением интенсивности пика $920 \pm 2\text{ см}^{-1}$ (рис. 5, кривые 1–4). Это дает основание отнести полосу при 920 см^{-1} к кристаллической фазе ПЛ, а полосу при 956 см^{-1} – к аморфной, что согласуется с литературными данными [20]. Отметим, что полоса при 920 см^{-1} имеется также в спектрах неотожженных пленок ПЛ1; следовательно, в них сразу после испарения растворителя наряду с аморфной формируется и кристаллическая фаза. Спектры пленок ПЛ2 имеют лишь «аморфную» полосу при $952 \pm 2\text{ см}^{-1}$, а «кристаллическая» полоса при 920 см^{-1} не наблюдается даже после отжига (рис. 5, кривые 5, 6). Погрешность при определении площади пиков для пленок ПЛ1 толщиной $0,5\text{ мкм}$ составляла более 80 %, в то же время для пленок с большей толщиной ($2,0\text{ мкм}$) она не превышала 3 %. Это позволило рассчитать степень кристалличности (χ) для пленок ПЛ1 ($2,0\text{ мкм}$) по площадям пиков [21]. Значение χ (рис. 6) увеличивается со временем отжига, спустя $0,3$ ч оно выходит на плато и составляет $42 \pm 1\%$. Приведенные результаты показывают, что пленки ПЛ1 являются аморфно-кристаллическими. Однако для

Таблица 3

Отнесение полос Фурье-ИК-спектра ПЛ к различным типам колебаний

$\nu, \text{ см}^{-1}$	Тип колебаний
920	взаимодействие $r(\text{CH}_3)$ и $\nu(\text{C}-\text{COO})$
956	
1087	$\nu_s(\text{C}-\text{O}-\text{C})$
1107	
1183	взаимодействие $\nu_{as}(\text{C}-\text{O}-\text{C})$ и $r_{as}(\text{CH}_3)$
1194	
1212	взаимодействие $\nu_{as}(\text{C}-\text{O}-\text{C})$ и $r_{as}(\text{CH}_3)$
1268	взаимодействие $\delta(\text{CH})$ и $\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})$
1749	$\nu(\text{C}=\text{O})$
1759	
1767	

Примечание. ν – валентные; δ – деформационные; r – маятниковые колебания; s – симметричные; as – асимметричные колебания.

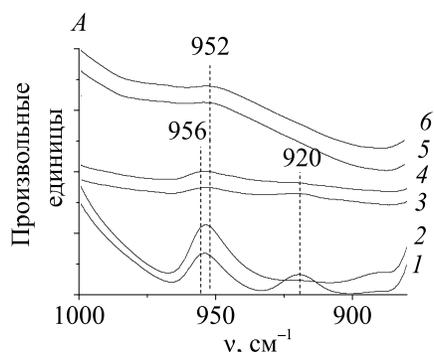


Рис. 5. Фурье-ИК-спектры пленок ПЛ в диапазоне $1000\text{--}880\text{ см}^{-1}$: 1–4 – ПЛ1; 5, 6 – ПЛ2. Толщина пленок $2,0\text{ мкм}$ (1, 2) и $0,5\text{ мкм}$ (3–6). 1, 3, 5 – после отжига при 130 °C ; 2, 4, 6 – до отжига

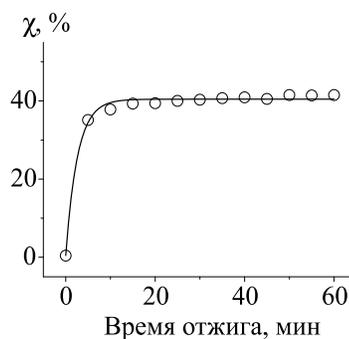


Рис. 6. Зависимость степени кристалличности пленок ПЛ1 от времени отжига при 130 °C : толщина пленок $2,0\text{ мкм}$

пленок ПЛ2 невозможно сделать однозначный вывод о фазовом составе на основании полос в диапазоне $1000\text{--}880\text{ см}^{-1}$, поэтому были проанализированы другие области спектра, представленные на рис. 7.

Область спектра $1300\text{--}1000\text{ см}^{-1}$ чувствительна к структурным изменениям, связанным с процессом кристаллизации ПЛ [22], причем полоса при 1268 см^{-1} характеризует аморфную фазу ПЛ [23]. В случае пленок ПЛ1 толщиной $0,5\text{ мкм}$ в ходе отжига происходит уменьшение площади пика $1270 \pm 2\text{ см}^{-1}$ (рис. 8, кривая 1), тогда как для пленок ПЛ2 площадь данного пика не меняется (рис. 8, кривая 2). Следовательно, в результате отжига содержание кристаллической фазы в пленках ПЛ1 увеличивается, в то время как пленки ПЛ2 остаются аморфными.

Как видно на рис. 7, δ_1 , в пленках ПЛ1 в результате отжига наблюдается расщепление полосы, обусловленной взаимодействием $\nu_{as}(\text{C}\text{--}\text{O}\text{--}\text{C})$ и $r_{as}(\text{CH}_3)$ колебаний, на два пика – 1212 ± 2 и $1187 \pm 4\text{ см}^{-1}$. В пленках ПЛ2 не происходит расщепления и отсутствуют характерные для кристаллической фазы полосы при 1197 и 1106 см^{-1} , которые имеются в спектрах пленок ПЛ1 (рис. 7, δ_1 , ε_1). Кроме того, количественный анализ ИК-спектров отожженных пленок ПЛ1 показал снижение на $17 \pm 1\%$ площади пика $1090 \pm 2\text{ см}^{-1}$, чувствительного к аморфной фазе [23]. Для пленок ПЛ2 площадь соответствующего пика оставалась неизменной.

На основании анализа спектра в диапазоне $1300\text{--}1000\text{ см}^{-1}$ можно утверждать, что при отжиге тонких пленок ПЛ1 ($0,5\text{ мкм}$), нанесенных на монокристалл хлорида натрия, растет содержание кристаллической фазы. Пленки ПЛ2 такой же толщины после отжига остаются аморфными.

Конформация макромолекул в тонких пленках ПЛ. Известно [8, 24], что область спектра $1800\text{--}1680\text{ см}^{-1}$ чувствительна к конформации цепи. Из рис. 7, a_1 , ν_1

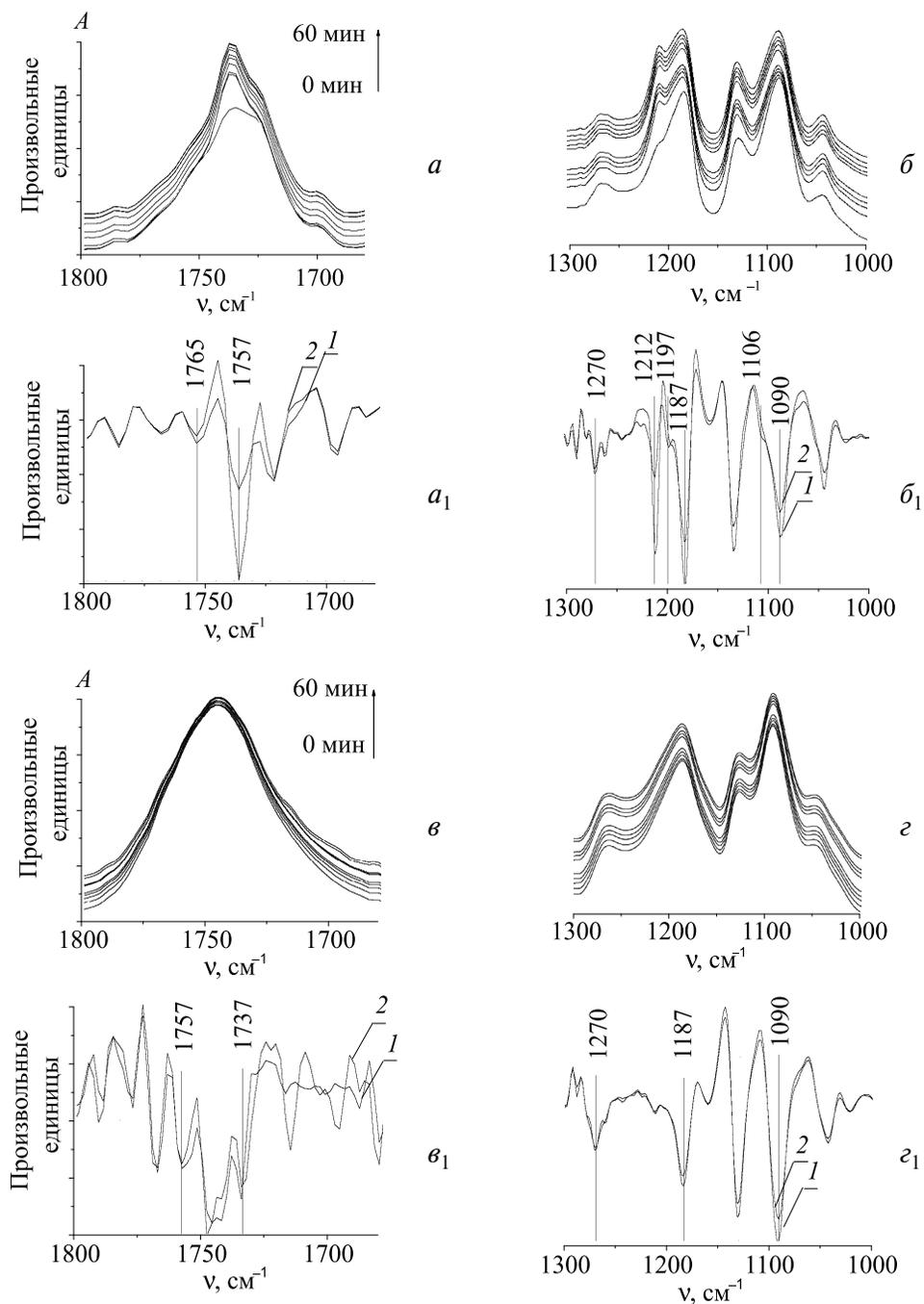


Рис. 7. Фурье-ИК-спектры и их вторые производные в зависимости от времени отжига при 130 °С: *a, б* – ПЛ1, *в, г* – ПЛ2; вторые производные спектра ПЛ1 (*a*₁, *б*₁), ПЛ2 (*в*₁, *г*₁) без отжига (1), после отжига 60 мин (2); толщина пленок 0,5 мкм

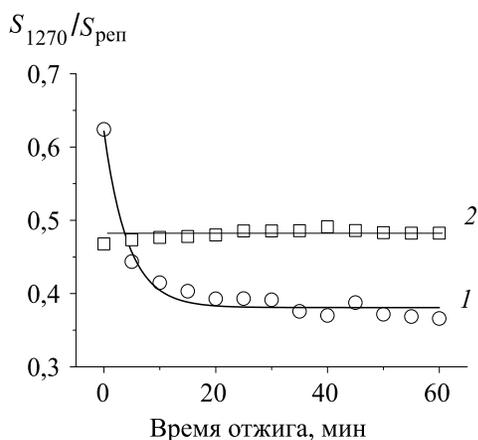


Рис. 8. Зависимость отношения площади пика 1270 см^{-1} к площади репера от времени отжига пленок ПЛ: 1 – ПЛ1; 2 – ПЛ2; толщина пленок $0,5\text{ мкм}$; температура отжига 130 °C

следует, что профиль полосы валентных колебаний группы $\text{C}=\text{O}$ как в неотожженных пленках, так и в пленках после отжига включает два компонента. С помощью программы *Peak Separation* количественно оценили вклад каждого из пиков, при этом ошибка определения их площади варьировалась в интервале 3–7 %. На рис. 9 представлен результат разложения полосы $\text{C}=\text{O}$ на два пика в спектрах неотожженных пленок ПЛ. Известно [25], что наблюдаемые пики 1767 , 1759 и 1749 см^{-1} отвечают конформации цепи *tg*, *gt* и *tt* соответственно. При этом конформация *gt* является наиболее энергетически выгодной, и, как показано на рис. 9, она присутствует в пленках обоих типов. Наряду с конформацией *gt* для пленок ПЛ1 характерна конформация *tg*, тогда как для пленок ПЛ2 – искаженная конформация *tt*.

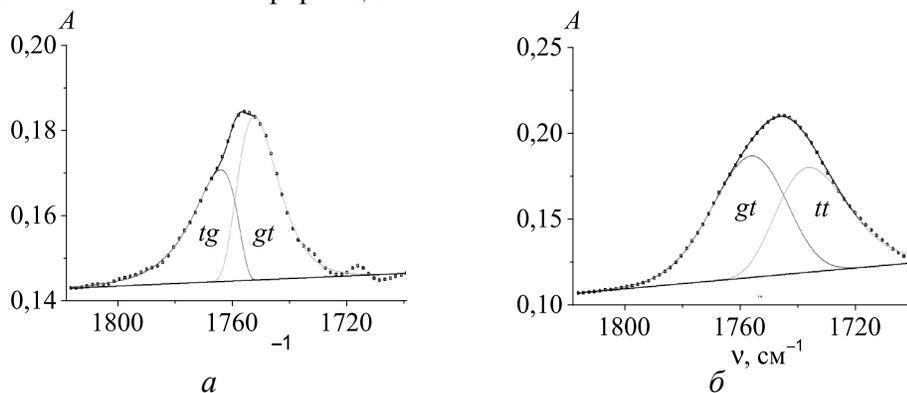


Рис. 9. Разложение полосы $\text{C}=\text{O}$ в Фурье-ИК-спектрах неотожженных пленок: ПЛ1 (а) и ПЛ2 (б); коэффициент регрессии $0,998$ (а) и $0,999$ (б); точки – экспериментальные значения; линии – рассчитанные кривые

Согласно [24] конформации gt , tg и tt отвечают 10_3 , 5_1 и 2_1 спиральям макромолекул ПЛ соответственно. Таким образом, в пленках ПЛ1 макромолекулы существуют в форме спиралей 10_3 и 5_1 (57/43 %), а в пленках ПЛ2 – в форме спиралей 10_3 и 2_1 (56/44 %).

Поскольку наблюдаемые конформации могут быть в макромолекулах, входящих в состав как аморфной, так и кристаллической фазы [26], мы сравнили полуширину пика, обусловленного конформацией gt , в пленках, нанесенных разными способами. В пленках ПЛ1 полуширина данного пика в 2 раза меньше по сравнению с пленками ПЛ2, что свидетельствует об аморфной структуре последних. Кроме того, как показано в [26], отсутствие конформации tg цепи в ПЛ является признаком аморфности полимера. Следовательно, данные о конформации цепи пленок ПЛ2, полученные по полосе $C=O$, также подтверждают предположение, что тонкие пленки, нанесенные из активной газовой фазы, являются аморфными.

Ориентация макромолекул оказывает влияние на скорость биodeградации пленок ПЛ. Мерой степени ориентации является дихроичное отношение (DR). Формы полос поглощения в спектрах, записанных в поляризованном свете, электрический вектор которого направлен параллельно и перпендикулярно подложке, неодинаковы. Поэтому величину DR рассчитывали не по отношению интенсивности пиков, а по отношению их площадей ($S_{//}/S_{\perp}$) [27]. Среднеквадратичная ошибка при расчете площадей пиков не превышала 3 %. Результаты определения DR представлены в табл. 4.

Таблица 4

Дихроичное отношение полос поглощения Фурье-ИК-спектра пленок ПЛ1 и ПЛ2 различной толщины

ν , см^{-1}	DR					
	ПЛ2			ПЛ1		
	Толщина пленок, мкм					
	0,1	0,5	0,7	0,5	2,0	4,0
1757 ± 2	$8,0 \pm 0,2$	$15,6 \pm 0,5$	$4,8 \pm 0,1$	$6,0 \pm 0,2$	$1,9 \pm 0,1$	$1,5 \pm 0,1$
1455 ± 2	$3,8 \pm 0,1$	$11,3 \pm 0,3$	$3,9 \pm 0,1$	$3,3 \pm 0,1$	$1,8 \pm 0,1$	$1,6 \pm 0,1$
1212 ± 2	$74,7 \pm 2,2$	$35,3 \pm 1,1$	$5,4 \pm 0,2$	$13,9 \pm 0,4$	$2,4 \pm 0,1$	$1,7 \pm 0,1$
1187 ± 4	$13,9 \pm 0,4$	$39,5 \pm 1,2$	$13,9 \pm 0,4$	$29,8 \pm 0,9$	$3,6 \pm 0,1$	$1,8 \pm 0,1$
1090 ± 2	$9,7 \pm 0,3$	$24,4 \pm 0,7$	$8,2 \pm 0,2$	$9,1 \pm 0,3$	$2,3 \pm 0,1$	$1,6 \pm 0,1$

Как следует из табл. 4, независимо от способа приготовления пленок ПЛ, наблюдается сильный дихроизм полос поглощения. При этом в пленках ПЛ2 и ПЛ1 одинаковой толщины значение DR отличается в 2–3 раза. Величина DR зависит от толщины полимерной пленки. Так, в спектрах пленок ПЛ2 толщиной 0,5 мкм величины DR больше, чем в спектрах пленок толщиной 0,7 мкм. Следовательно, на ориентацию пленок оказывает влияние подложка, а с ростом толщины пленки это влияние снижается. В то же время при толщине пле-

нок 0,1 мкм величины DR меньше, чем при толщине 0,5 мкм (см. табл. 4). Подобная зависимость дихроичного отношения от толщины наблюдалась и для других полимеров, сформированных из активной газовой фазы [27].

Зависимость дихроичного отношения различных полос поглощения от толщины образца наблюдается и в пленках ПЛ1. Величины DR в пленках ПЛ1 толщиной 0,5 мкм в 2–10 раз больше по сравнению с пленками толщиной 2,0 и 4,0 мкм (см. табл. 4). Однако на самом деле эта разница не такая значительная, поскольку в пленках толщиной 2,0 и 4,0 мкм методом МНПВО регистрируется верхний слой толщиной не более 1 мкм. Отметим, что способ нанесения пленок ПЛ влияет на величину ориентации. В ПЛ2 она намного сильнее, чем в ПЛ1, однако влияние подложки в ПЛ2 снижается уже при толщине 0,7 мкм, а в ПЛ1 это влияние прослеживается даже при толщине 4,0 мкм.

Сильная ориентация цепей в аморфных пленках ПЛ2 должна способствовать кристаллизации полимера при отжиге. Однако, как было показано выше,

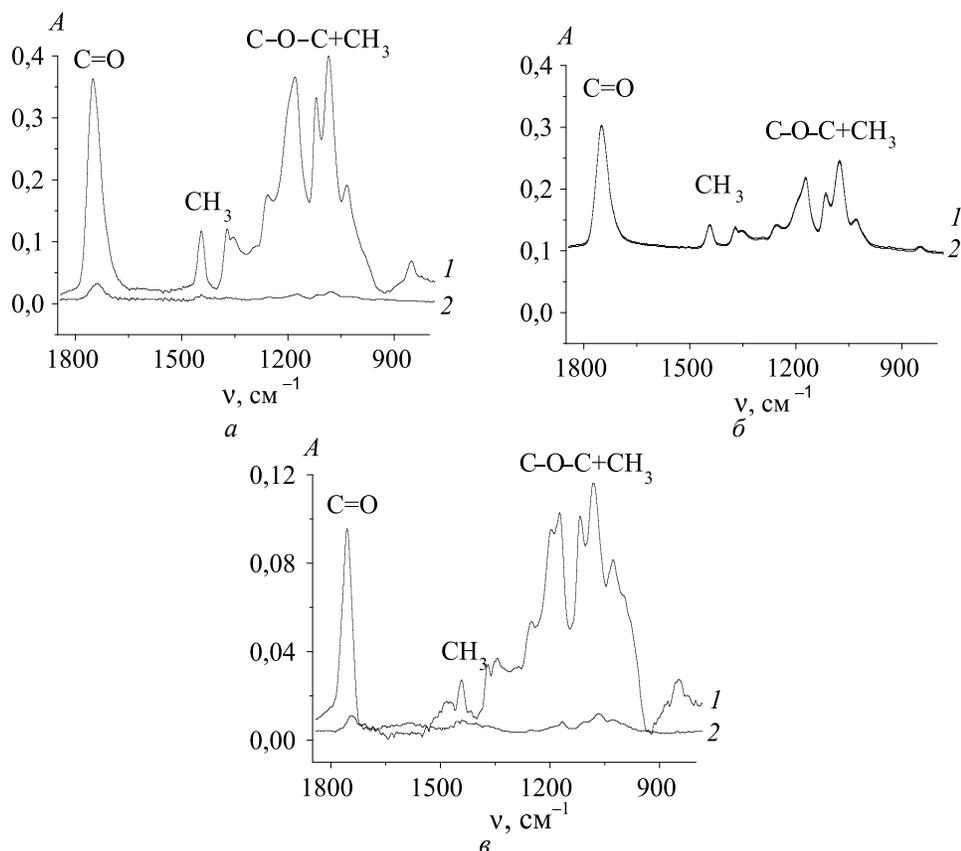


Рис. 10. Поляризационные Фурье-ИК-спектры пленок: ПЛ2 (а, б) и ПЛ1 (в); толщина пленок 0,5 мкм (а, в), 0,3 мкм (б); подложка – МПЭТФ (а, в), подложка – хлорид натрия (б); 1 – параллельно поляризованный свет (0°); 2 – перпендикулярно поляризованный свет (90°)

пленки ПЛ2 не кристаллизуются. На рис. 10, *а*, *б* представлены поляризационные спектры пленок, нанесенных на подложки из МПЭТФ и монокристалла хлорида натрия. При этом спектры пленок, нанесенных на подложку из монокристалла хлорида натрия, записанные при поляризации света 0° и 90° , совпадают, т. е. дихроизм не наблюдается (рис. 10, *б*).

Полученные данные согласуются с работой [28], авторы которой наблюдали дихроизм в спектрах аморфных пленок ПЛ, нанесенных на ориентированную подложку из полиэтилена, и не обнаружили его в спектрах пленок, сформированных на монокристалле бромида калия.

Результаты исследования поляризационных спектров позволяют выяснить направление ориентации цепи в аморфных пленках ПЛ. Как видно на рис. 10, *а*, *в*, интенсивность полос поглощения, обусловленных колебаниями групп $C=O$, CH_3 и $C-O-C$, больше в спектрах, записанных в поляризованном свете, электрический вектор которого направлен перпендикулярно подложке. Это означает, что указанные группы расположены параллельно подложке. Известно, что угол между переходным моментом колебаний рассматриваемых групп и осью спирали ПЛ составляет $80 \pm 10^\circ$, и эта величина не меняется в зависимости от ориентации макромолекулы. Следовательно, ось макромолекул в пленках ПЛ направлена перпендикулярно подложке. Таким образом, макромолекулы ПЛ в аморфном состоянии ориентированы перпендикулярно подложке как в пленках ПЛ2, так и в пленках ПЛ1.

ВЫВОДЫ

1. Впервые систематически с использованием различных физико-химических методов (Фурье-ИК-спектроскопия в режиме поглощения и МНПВО, поляризационная ИК-спектроскопия, атомно-силовая микроскопия, измерение краевого угла смачивания, метод кварцевого резонатора) изучены структура и свойства тонких пленок поли-L-лактида, нанесенных на различные подложки из активной газовой фазы.

2. Установлено, что значения шероховатости, краевого угла смачивания и свободной энергии поверхности тонких пленок поли-L-лактида практически одинаковы для образцов, сформированных как из раствора, так и из активной газовой фазы, однако у последних дисперсионная составляющая свободной энергии поверхности на 40 % выше.

3. Показано, что при контакте с водой тонких пленок поли-L-лактида, нанесенных из активной газовой фазы, происходит их набухание, тогда как пленки, сформированные из раствора, не набухают в воде.

4. Впервые обнаружено, что макромолекулы аморфного поли-L-лактида в тонких пленках, нанесенных на подложку из металлизированного полиэтилентерефталата, как из раствора, так и из активной газовой фазы ориентированы перпендикулярно подложке.

5. Определен фазовый и конформационный состав тонких пленок поли-L-лактида, нанесенных на поверхность монокристалла хлорида натрия. Образцы, сформированные из раствора, являются аморфно-кристаллическими, при этом макромолекулы поли-L-лактида существуют в форме спиралей 10_3 и 5_1 ; для пленок поли-L-лактида, нанесенных из активной газовой фазы, характерна аморфная структура, в которой макромолекулы имеют конформацию спиралей 10_3 и 2_1 .

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЕ ССЫЛКИ

1. Штильман М. И. Полимеры медико-биологического назначения. М. : Академ-книга, 2006.
2. Zilberman M., Elsner J. J. // J. Controlled Release. 2008. Vol. 130, № 3. P. 202–215.
3. Ярмоленко М. А., Рогачев А. А., Рогачев А. В. [и др.] // Научные технологии. 2011. Т. 12, № 5. С. 26–34.
4. Aviv M., Berdichevsky I., Zilberman M. // J. Biomed. Mater. Res. Part A. 2007. Vol. 83A, № 1. P. 10–19.
5. Ярмоленко М. А., Тапальский Д. В., Рогачев А. В. [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. 2007. Т. 52, № 11–12. С. 3–7.
6. Лю Ч., Рогачев А. А., Ярмоленко М. А. [и др.] // Проблемы физики, математики и техники. 2013. Т. 14, № 1. С. 37–42.
7. Тапальский Д. В., Бойцова Н. Ю., Осипов В. А. [и др.] // Докл. НАН Беларуси. 2013. Т. 57, № 4. С. 89–95.
8. Pan P., Yang J., Shan G. [et al.] // Macromol. 2012. Vol. 45, № 1. P. 189–197.
9. Kister G., Cassanas G., Vert M. // Polym. 1998. Vol. 39, № 15. P. 3335–3340.
10. Альтшулер Г. Б., Елфимов Н. Н., Шакулин В. Г. Кварцевые генераторы : справочное пособие. М. : Радио и связь, 1984.
11. Washburn N. R., Yamada K. M., Simon Jr. C. G. [et al.] // Biomater. 2004. Vol. 25, № 7–8. P. 1215–1224.
12. Żenkiewicz M. // J. Achiev. Mater. Manuf. Eng. 2007. Vol. 24, № 1. P. 137–145.
13. Zielhuis S. W., Nijsen J. F. W., Figueiredo R. [et al.] // Biomater. 2005. Vol. 26, № 8. P. 925–932.
14. Wang J., Woodcock S. E., Buck S. M. [et al.] // J. Am. Chem. Soc. 2001. Vol. 123, № 38. P. 9470–9471.
15. Mert O., Doganci H., Erbil Y., Demir A. S. // Langmuir. 2008. Vol. 24, № 3. P. 749–757.
16. Николаева Е. Д., Шишацкая Е. И., Мочалов К. Е. [и др.] // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2011. Т. 6, № 4. С. 54–63.
17. Melchels F. P. W., Velders A. H., Feijen J., Grijpma D. W. // Macromol. 2010, Vol. 43, № 20. P. 8570–8579.
18. Jansen J., Koopmans S. A., Los L. I. // Biomater. 2011. Vol. 32, № 22. P. 4994–5002.
19. Pan P., Zhu B., Kai W. [et al.] // Macromol. 2008. Vol. 41, № 12. P. 4296–4304.
20. Zhang J., Duan Y., Sato H. [et al.] // Macromol. 2005. Vol. 38, № 19. P. 8012–8021.
21. Марченко Л. А. // Материалы II Респуб. науч.-техн. конф. молодых ученых «Новые функциональные материалы, современные технологии и методы исследования», ИММС НАН Беларуси, г. Гомель, 2–4 окт. 2012 г. Гомель, 2012. С. 91.
22. Krikorian V., Pochan D. J. // Macromol. 2005. Vol. 38, № 15. P. 6520–6527.
23. Zhang J., Tsuji H., Noda I., Ozaki Y. // Macromol. 2004. Vol. 37, № 17. P. 6433–6439.
24. Hsu S.-T., Yao Y. L. // Proceedings ASME 2011 Int. Manuf. Sci. Eng. Conference, June 13–17, 2011, Corvallis, Oregon, USA. Mode of access: http://www.aml.engineering.columbia.edu/PDFs/MSEC2011_SHANTING.pdf. – Date of access: 20.10.2013.
25. Meaurio E., Zuza E., López-Rodríguez N., Sarasua J. R. // J. Phys. Chem. B. 2006. Vol. 110, № 11. P. 5790–5800.
26. Meaurio E., Arenaza I. M., Lizundia E., Sarasua J. R. // Macromol. 2009. Vol. 42, № 15. P. 5717–5727.
27. Rogachev A. A., Tamulevičius S., Rogachev A. V. // Appl. Surf. Sci. 2009. Vol. 255, № 15. P. 6851–6856.
28. Tu C., Jiang Sh., Li H., Yan Sh. // Macromol. 2013. Vol. 46, № 13. P. 5215–5222.

УДК 544.54:547.568:547.571:547.576:547.581.9:547.586.5:547.752

С. Н. САМОВИЧ¹, Р. Л. СВЕРДЛОВ²,
С. Д. БРИНКЕВИЧ², И. П. ЕДИМЕЧЕВА¹, О. И. ШАДЫРО^{1,2}**АНТИРАДИКАЛЬНЫЕ И АНТИОКСИДАНТНЫЕ СВОЙСТВА
ПРИРОДНЫХ ФЕНОЛОВ И АЗОТСОДЕРЖАЩИХ
ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ**¹НИИ физико-химических проблем

Белорусского государственного университета, Минск, Беларусь

²Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь

Методом стационарного радиолиза изучено взаимодействие ароматических спиртов, альдегидов, кислот и производных триптофана с кислородцентрированными и α -гидроксиэтильными радикалами (α -ГЭР), которые образуются при радиолизе оксигенированного и деаэрированного этанола и его водных растворов. Установлено, что исследуемые соединения в зависимости от строения с разной эффективностью окисляют α -ГЭР, восстанавливают либо присоединяют их по двойной связи, ингибируя реакции рекомбинации и диспропорционирования указанных радикалов. Триптофан, 5-гидроксириптофан, серотонин и гидроксильированные производные исследуемых природных фенолов проявляют антиоксидантные свойства, ингибируя радиационно-индуцированное окисление этанола.

The interaction of aromatic alcohols, aldehydes, acids and tryptophan derivatives with oxygen-centered and α -hydroxyethyl radicals (α -HER), which are formed in radiolysis of oxygenated and deaerated ethanol and its aqueous solutions, was studied by steady-state radiolysis. It has been determined that depending on the structure the compounds under study with different efficiency are able to oxidize α -HER, reduce them to the parent substances or add them to the double bond inhibiting the processes of recombination and disproportionation of these radicals. Tryptophan, 5-hydroxytryptophan, serotonin and hydroxylated derivatives of natural phenols under study showed antioxidant properties, inhibiting radiation-induced oxidation of ethanol.

Ключевые слова: стационарный радиолиз, α -гидроксиэтильные радикалы, производные триптофана, природные фенолы.

Keywords: steady state radiolysis, α -hydroxyethyl radicals, tryptophan derivatives, natural phenols.

При действии радиации и в результате биохимических реакций в биосистемах может происходить гиперпродукция активных радикальных частиц. Взаимодействуя с биомолекулами, эти частицы индуцируют свободнорадикальные превращения, приводящие к модификации и деградации молекулярных клеточных структур [1, 2]. Из большого числа свободнорадикальных процес-

сов, в которые могут вовлекаться биологически важные соединения, наиболее изученными являются окислительная модификация нуклеиновых кислот и пероксидное окисление липидов [3–5].

В работах кафедры радиационной химии и химико-фармацевтических технологий и лаборатории химии свободнорадикальных процессов НИИ ФХП БГУ было установлено, что радиационно-индуцированное повреждение гидроксилсодержащих органических соединений в водных растворах может происходить не только за счет процессов окисления, но и в результате свободнорадикальных реакций фрагментации (СРФ), в которых ключевой стадией является распад α -гидроксилсодержащих углеродцентрированных радикалов (α -ГУР) исходных веществ [6, 7]. Реализация СРФ является причиной деградации и модификации углеводов [8], липидов [9, 10], пептидов [11, 12] и нуклеиновых кислот [13]. Было доказано, что гидроксилсодержащие глицерофосфолипиды [9] и цереброзиды [14] подвергаются фрагментации с образованием сигнальных молекул [14, 15], участвующих в процессах апоптоза или пролиферации клеток.

Накопление свободнорадикальных повреждений биомолекул может приводить к возникновению лучевой болезни, онкологических, нейродегенеративных заболеваний и ряда других патологий. Поэтому вещества, способные регулировать свободнорадикальный гомеостаз, как правило, проявляют фармакологическую активность [16, 17].

В связи с этим последние десятилетия во всем мире интенсивно ведутся работы по поиску природных и синтетических антиоксидантов, предназначенных для лечения заболеваний, в формировании и развитии которых важную роль играют свободнорадикальные процессы [18, 19]. Значительный вклад в разработку эффективных радиопротекторов и лекарственных средств на основе биоантиоксидантов вносят исследования, которые уже более 25 лет выполняются на кафедре радиационной химии и химико-фармацевтических технологий и лаборатории химии свободнорадикальных процессов НИИ ФХП БГУ. Совместно с РНПЦ эпидемиологии и микробиологии Минздрава Республики Беларусь и РУП «Белмедпрепараты» были созданы и внедрены в промышленное производство инновационные отечественные противовирусные препараты на основе регуляторов свободнорадикальных процессов [20–22].

На протяжении последних 5 лет сотрудниками кафедры и лаборатории ведутся исследования по установлению радикалрегуляторной активности растительных фенолов и азотсодержащих гетероциклических соединений, которые считаются перспективными группами веществ для изыскания новых радиозащитных и лекарственных средств.

Растительные фенолы и азотсодержащие гетероциклические соединения являются биоактивными веществами [17, 23, 24]. Они обладают также антиоксидантными свойствами, которые связывают с их высокой реакционной способностью по отношению к активным формам кислорода (АФК) [25–27]. Известно, что биоантиоксиданты используются в низких концентрациях, по-

этому они не могут конкурировать с составляющими клеток за такие АФК, как $\cdot\text{OH}$, $\text{HO}_2\cdot$ радикалы и синглетный кислород. Следовательно, радикал-регуляторные свойства низкомолекулярных антиоксидантов должны быть в основном обусловлены их высокой реакционной способностью по отношению к кислород- и углеродцентрированным радикалам биомолекул, входящих в состав клеток.

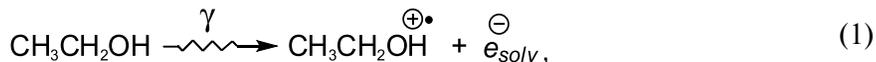
Стационарный радиолит является наиболее удобным методом исследования антирадикальных свойств соединений, поскольку позволяет генерировать основные типы кислород- и углеродцентрированных радикалов, образующихся в организме. Его использование для рационального дизайна химико-фармацевтических средств позволило нам выявить серию веществ, обладающих антиоксидантными, противовирусными и ноотропными свойствами [28, 29].

В данной статье обсуждаются результаты исследований реакционной способности ароматических спиртов, альдегидов и кислот, а также триптофана и его производных по отношению к кислород- и углеродцентрированным органическим радикалам, образующимся при γ -радиолизе этанола и его водных растворов. Рассматривается взаимосвязь между структурой и радикалрегуляторной активностью исследуемых соединений.

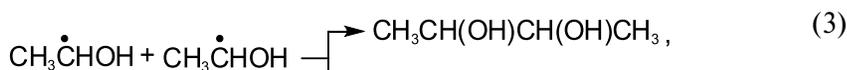
СТАЦИОНАРНЫЙ РАДИОЛИЗ ЭТАНОЛА И ЕГО ВОДНЫХ РАСТВОРОВ КАК МОДЕЛЬ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ АНТИРАДИКАЛЬНОЙ И АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТЕЙ ОРГАНИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

Радиолиз этанола и его водных растворов является хорошо изученной, удобной и часто используемой моделью для установления реакционной способности соединений по отношению к углерод- и кислородцентрированным органическим радикалам [30–33].

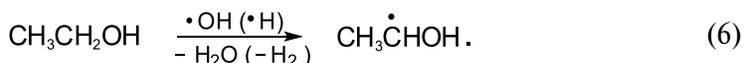
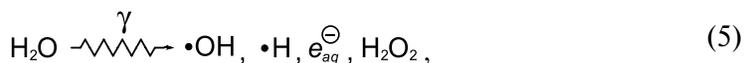
При радиолизе деаэрированного этанола с радиационно-химическим выходом 5,5 частиц на 100 эВ поглощенной дозы происходит образование α -гидроксиэтильных радикалов (α -ГЭР) – простейших представителей α -ГУР:



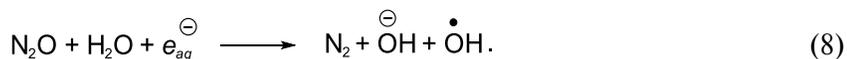
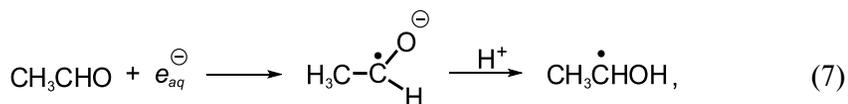
В отсутствие добавок α -ГЭР с примерно равной вероятностью расходуются в реакциях диспропорционирования и рекомбинации с образованием ацетальдегида (АА) и бутандиола-2,3 (БД):



При радиоллизе разбавленных водных растворов этанола α -ГЭР образуются при взаимодействии с радикальными продуктами радиоллиза воды (реакции 5 и 6). Их расходование в отсутствие добавок происходит в бирадикальных реакциях (3) и (4).

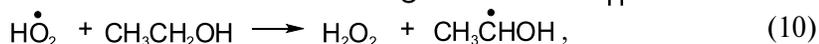
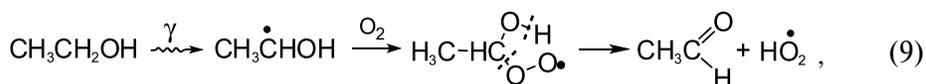


Наблюдаемый радиационно-химический выход АА снижается за счет взаимодействия АА с гидратированными электронами (реакция 7) [34]. Этот эффект может быть нивелирован насыщением исследуемого раствора закисью азота, которая является эффективным акцептором e_{aq}^{\ominus} (реакция 8) [35].



Показано, что добавки могут взаимодействовать с α -ГЭР по трем механизмам: восстановление, присоединение и окисление. При этом происходит характерное изменение величин радиационно-химических выходов АА и БД по сравнению с системой без добавок. Это позволяет установить реакционную способность и механизмы реакций тестируемых соединений с α -ГЭР. Полученные результаты с достаточно высокой вероятностью могут быть использованы для предсказания механизмов взаимодействия органических веществ с α -ГУР биомолекул.

Для изучения реакционной способности исследуемых веществ по отношению к кислородцентрированным радикалам используется радиоллиз насыщенного кислородом этанола и его водных растворов. В окисгенированных условиях α -ГЭР с диффузионно-лимитируемой скоростью присоединяют кислород с образованием гидроксиэтилпероксидных радикалов, которые распадаются с образованием АА и $\text{HO}_2\cdot$ (реакция 9) [30]. Последние могут участвовать в развитии короткоцепного процесса окисления этанола (реакция 10) либо диспропорционировать (реакция 11). Основными продуктами радиоллиза этанола в присутствии кислорода являются пероксид водорода и АА.

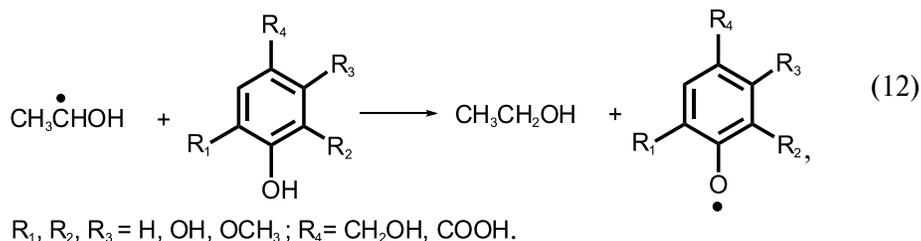


В присутствии кислорода наблюдаемые эффекты тестируемых соединений обусловлены их способностью восстанавливать либо присоединять кислород-центрированные радикалы. В случае более высоких в сравнении с кислородом констант скоростей взаимодействия α -ГЭР с тестируемыми веществами последние могут непосредственно взаимодействовать с углеродцентрированными радикалами.

Таким образом, изучение влияния природных фенолов и азотсодержащих гетероциклических соединений на радиационно-химические превращения этанола и его водных растворов позволяет оценить их способность взаимодействовать с углерод- и кислородцентрированными радикалами.

РЕАКЦИИ ВОССТАНОВЛЕНИЯ С УЧАСТИЕМ ПРИРОДНЫХ ФЕНОЛОВ И АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Исследованные нами производные бензойной кислоты (БК) и бензилового спирта (БС) содержат в своей структуре гидроксильные группы фенольного типа и, следовательно, способны выступать донорами атома водорода в реакциях с α -ГЭР, восстанавливая их по следующей реакции:

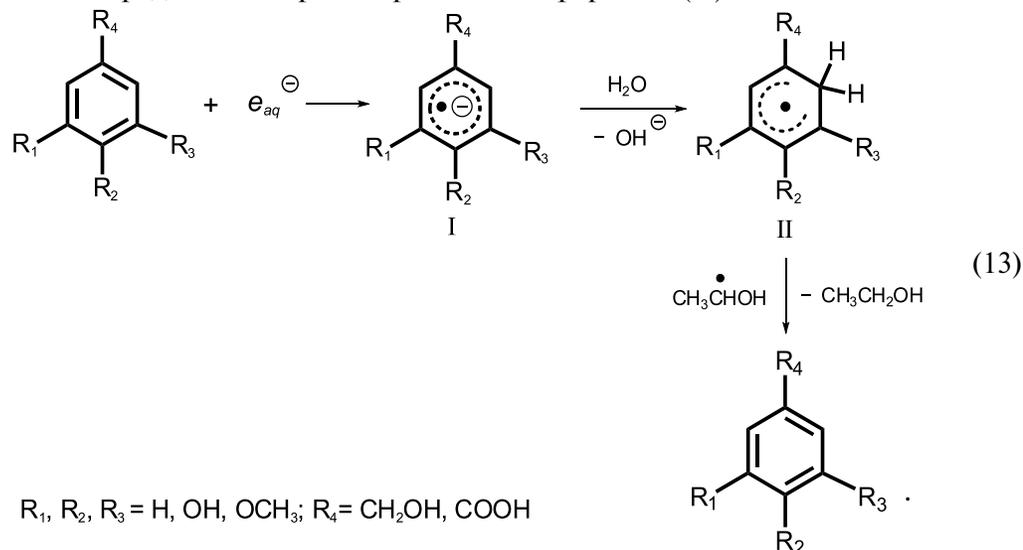


Тем не менее полученные нами данные указывают, что наличие гидроксильных групп фенольного типа не делает производные БК и БС реакционно-способными по отношению к α -ГЭР при радиоллизе деаэрированного этанола [36, 37]. Наблюдается незначительное уменьшение радиационно-химических выходов АА и БД, кроме того, практически не происходит расходование добавок.

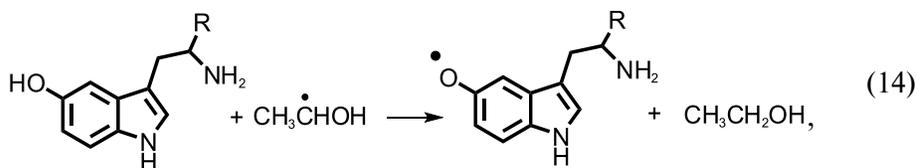
При облучении деаэрированного 0,1 М раствора этанола в присутствии БС, БК и их гидроксильных и метоксилированных производных имеет место приблизительно двукратное снижение радиационно-химических выходов БД. При этом не наблюдается существенных различий в эффектах БС и БК, с одной стороны, и их гидроксильных производных – с другой. Отсутствие зависимости радикалингибиторной активности от наличия гидроксильных групп в структуре тестируемых веществ указывает на существование особых механизмов их взаимодействия с α -ГЭР в водных растворах этанола, универсальных для всех ароматических спиртов и кислот бензойного ряда.

Насыщение водно-этанольных растворов ароматических спиртов и кислот бензойного ряда закисью азота (N_2O) приводит к нивелированию их радикалингибиторного действия. Полученные данные позволяют нам предполагать, что бензиловый спирт, бензойная кислота и их гидроксильные и меток-

силированные производные при облучении в деаэрированном 0,1 М растворе этанола способны присоединять e_{aq}^- по бензольному кольцу с образованием радикал-анионов [38]. В этом случае снижение выходов БД обусловлено восстановлением α -ГЭР радикал-анионами (I) тестируемых спиртов и кислот бензойного ряда или их протонированными формами (II):



В отличие от ароматических кислот и спиртов бензойного ряда гидрокселированные производные триптофана – 5-гидрокситриптофан и серотонин – при радиоллизе их деаэрированных этанольных растворов оказывают ингибирующее действие на образование АА и БД. Для триптофана и мелатонина, в структуре молекул которых отсутствует гидроксильная группа, радикалингибиторные эффекты значительно ниже. Такие же закономерности наблюдаются в отсутствие сольватированных электронов при вещественном генерировании α -ГЭР в деаэрированном этаноле. Полученные нами данные позволяют предполагать, что наблюдаемые в присутствии 5-гидрокситриптофана и серотонина эффекты в первую очередь обусловлены способностью этих соединений восстанавливать α -ГЭР за счет атома водорода гидроксильной группы [39, 40]:

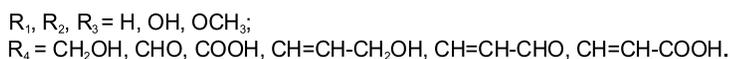
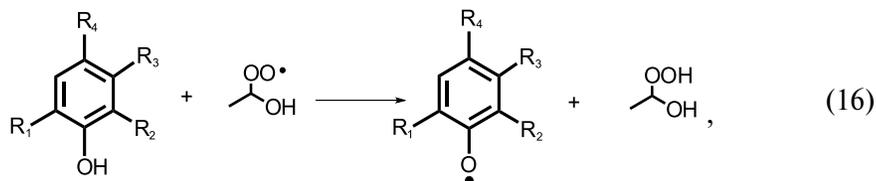
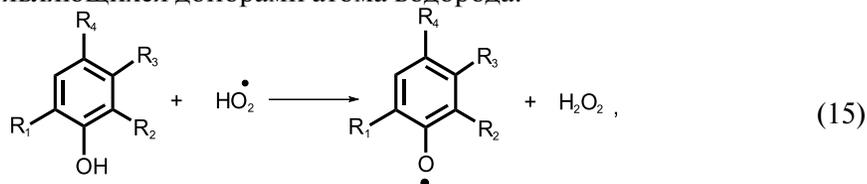


$R = H$ – серотонин; $R = COOH$ – 5-гидрокситриптофан.

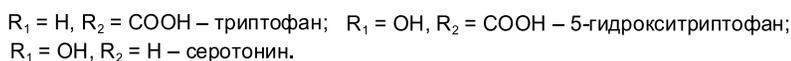
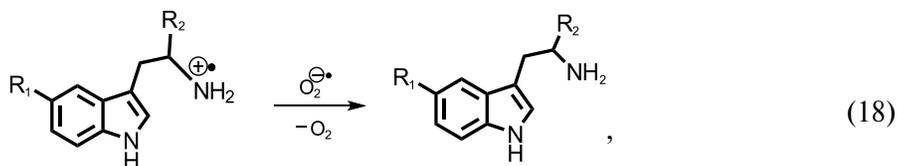
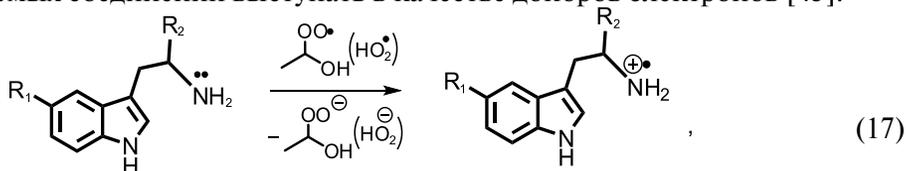
Таким образом, ароматические спирты и кислоты бензойного ряда способны акцептировать гидратированный электрон в водно-органических растворах с образованием частиц, эффективно восстанавливающих α -ГЭР, что определя-

ет радикалрегуляторные свойства добавок, в то время как гидроксильированные производные триптофана способны восстанавливать α -ГЭР за счет атома водорода гидроксильной группы.

При радиолизе насыщенного кислородом этанола в присутствии гидроксильированных ароматических спиртов, альдегидов и кислот бензойного и коричного рядов наблюдается одновременное снижение радиационно-химических выходов АА и пероксида водорода [37, 41]. Аналогичный результат ранее получен при радиационно-индуцированном окислении этанола в присутствии *трет*-бутилированных фенолов [42]. Нами показано, что антиоксидантный эффект тестируемых ароматических соединений по отношению к кислород-центрированным радикалам связан в основном с наличием в их структуре ОН-групп, являющихся донорами атома водорода:



Так же как и ароматические спирты, альдегиды и кислоты, производные триптофана, способны эффективно предотвращать окисление этанола в присутствии кислорода. Однако снижение выходов АА и пероксида водорода наблюдается как у гидроксильированных, так и негидроксильированных производных. Мы связываем установленные эффекты со способностью аминогруппы исследуемых соединений выступать в качестве доноров электронов [43]:

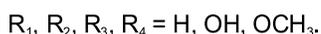
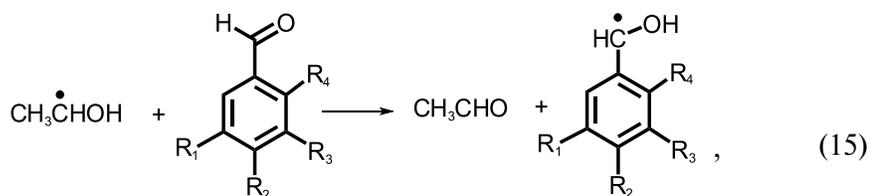


Таким образом, наличие гидроксильной группы в структуре ароматических спиртов, альдегидов и кислот обуславливает их способность регулировать процессы пероксидного окисления органических субстратов, в то время как антиоксидантные свойства производных триптофана в реакциях с кислородцентрированными радикалами связаны с наличием в структуре исследуемых соединений неподеленной электронной пары у атома азота.

РЕАКЦИИ ОКИСЛЕНИЯ С УЧАСТИЕМ ПРИРОДНЫХ ФЕНОЛОВ И АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

При радиоллизе деаэрированного этанола и его водных растворов в присутствии бензальдегида (БА), его гидроксильных и метоксилированных производных имеет место заметное увеличение радиационно-химических выходов продукта окисления α -ГЭР – АА – и значительное снижение выходов БД (в среднем на 78 %) [36–38, 41, 44]. Существенных различий в эффектах БА и его производных при радиоллизе деаэрированных водных растворов этанола, с одной стороны, и при их насыщении N_2O , которая акцептирует e_{aq}^{\ominus} (см. реакцию (8)), с другой, не наблюдаются [38]. Необходимо отметить, что характер радиолитических превращений практически не зависит от количества гидроксильных и метоксильных групп в структуре тестируемых ароматических альдегидов, а следовательно, радикалрегуляторные свойства БА и его производных обусловлены наличием именно альдегидной группы. В ранних работах кафедры и лаборатории подобного рода эффекты наблюдали для алифатических альдегидов [45], хинонов [46–48] и флавоноидов [49].

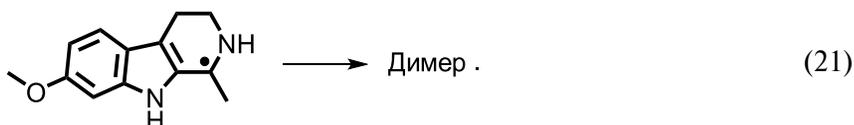
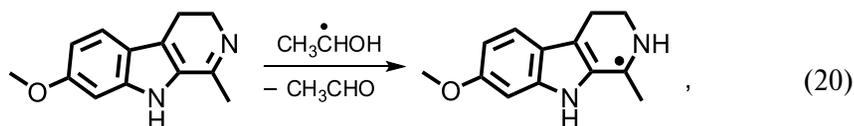
Экспериментальные и расчетно-теоретические данные по влиянию БА и его производных на радиоллиз деаэрированного этанола и его водных растворов свидетельствуют о том, что эти соединения эффективно окисляют α -ГЭР, блокируя тем самым процесс их рекомбинации:



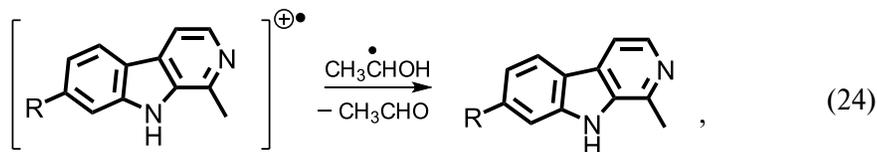
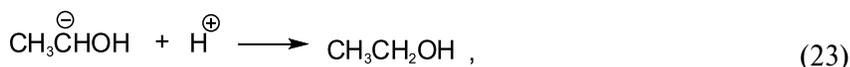
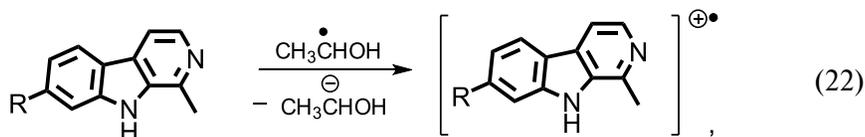
Для рассматриваемой группы веществ наблюдается хорошая корреляция между величинами энтальпий присоединения атома водорода по ($>\text{C}=\text{O}$)-группе исследуемых веществ и радиационно-химическими выходами АА [38].

Среди исследованных производных триптофана окислительные свойства по отношению к α -ГЭР проявили три соединения – гарман, гармин и гармалин. В присутствии исследуемых веществ наблюдается подавление образования БД, сопровождающееся увеличением радиационно-химического выхода АА.

Наиболее выраженные окислительные свойства проявляет гармалин. Для него также характерны высокие выходы расходования, в то время как близкие по структуре гарман и гармин практически не расходуются [39, 40]. С учетом результатов квантово-химических расчетов и масс-спектрометрических исследований нами было показано, что молекула гармалина окисляет α -ГЭР за счет присоединения атома водорода к ($>C=N<$)-связи дигидропиридинового кольца молекулы:



Для молекул гармана и гармина механизм окисления α -ГЭР представляется более сложным. Мы предполагаем, что в силу большой завершенной ароматической системы эти молекулы могут быть донорами электронов, в то время как их катион-радикалы могут окислять α -ГЭР:



R = H – гарман; OCH₃ – гармин.

Таким образом, БА и его производные эффективно окисляют α -ГЭР при радиолитическом деаэрировании этанола и его водных растворов благодаря наличию в их структуре общего элемента – ($>C=O$)-группы. Присутствие в структуре производных триптофана ($>C=N<$)-связи, не входящей в ароматическую систему молекулы, обуславливает их окислительные свойства.

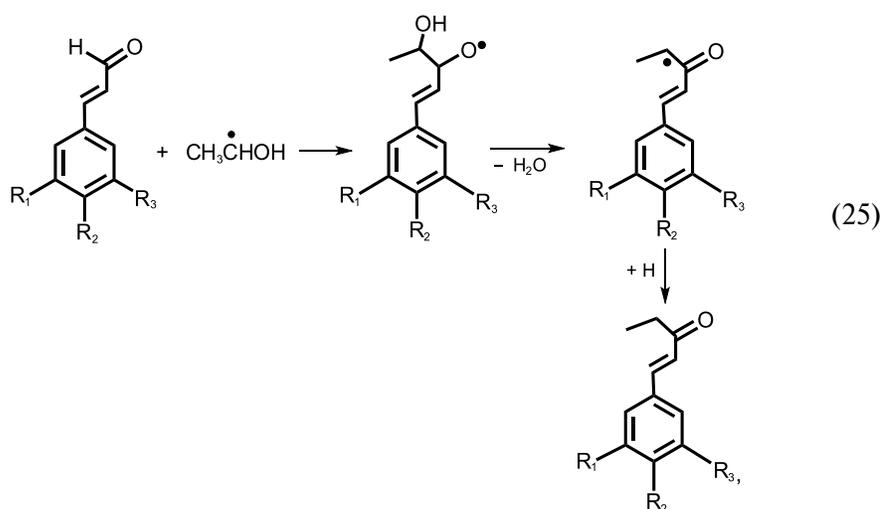
Наличие окислительных свойств у исследованных соединений делает их, как и соединения хиноидной структуры [47, 48], весьма перспективными регуляторами СРФ биологически важных соединений, которая протекает с участием α -ГЭР.

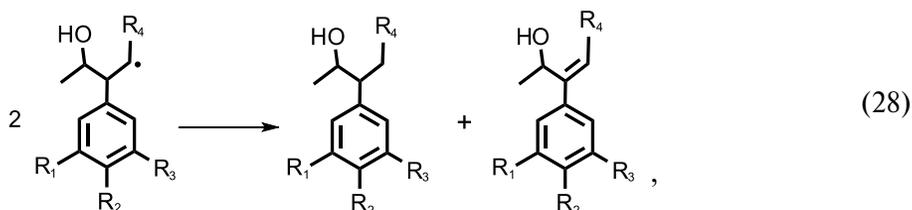
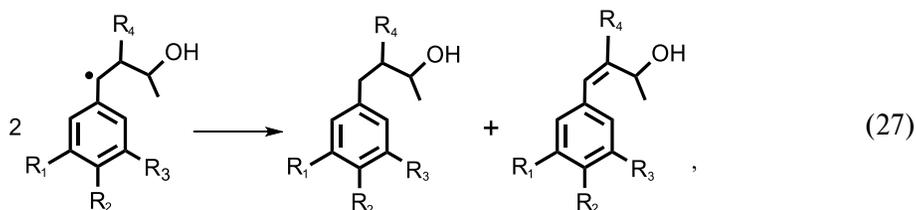
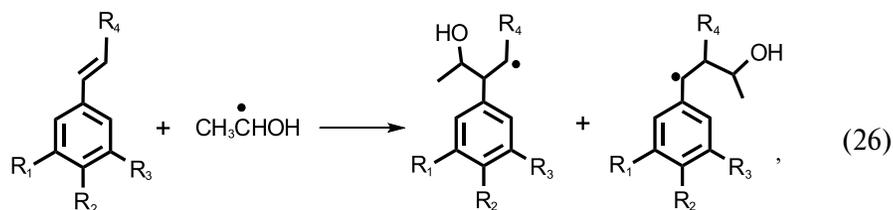
**РЕАКЦИИ ПРИСОЕДИНЕНИЯ С УЧАСТИЕМ
ПРИРОДНЫХ ФЕНОЛОВ И АЗОТСОДЕРЖАЩИХ
ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ**

Известно, что одним из возможных путей инактивации углеродцентрированных радикалов является их присоединение по кратным связям ингибиторов свободнорадикальных реакций [17]. Ранее в работах лаборатории и кафедры было показано, что биомолекулы, содержащие ($>C=C<$)-связи, могут акцептировать органические радикальные интермедиаты за счет присоединения по двойной связи [49].

Нами установлено, что при радиоллизе в деаэрированном этаноле и его водных растворах фенолпропаноиды эффективно взаимодействуют с α -ГЭР, о чем свидетельствует практически полное подавление образования БД (в среднем на 90 %) [37, 38, 41, 44]. При этом увеличение радиационно-химических выходов АА в присутствии коричневого альдегида (КА) и его производных не наблюдается, а в случае коричневого спирта (КС), коричневой кислоты (КК) и их производных отмечено снижение выходов АА. Получены высокие выходы расходования фенолпропаноидов, что свидетельствует об их эффективном вовлечении в радиационно-химические процессы.

Методом газо-жидкостной и жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием нами идентифицированы продукты радиационно-индуцированных превращений фенолпропаноидов с большими, нежели исходные соединения, молекулярными массами: $M = M(\text{добавка}) + M(\text{этанол}) - M(\text{вода})$, $M = M(\text{добавка}) + M(\text{этанол})$ и $M = M(\text{добавка}) + M(\text{этанол}) - 2M(H)$. Совокупность экспериментальных данных показала, что КС, КА, КК и их производные способны присоединять α -ГЭР по ($>C=C$)-связи, сопряженной с ароматическим кольцом, а КА и его производные и по ($>C=O$)-группе:



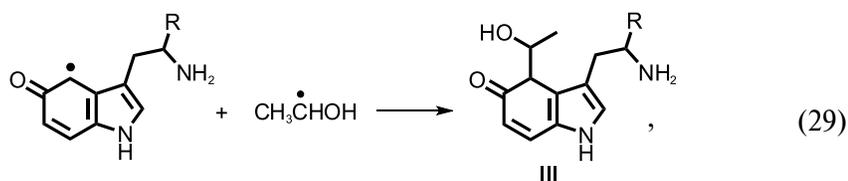


$\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3 = \text{H}, \text{OH}, \text{OCH}_3; \text{R}_4 = \text{CHO}, \text{COOH}.$

Нельзя также исключать возможности окисления α -ГЭР КА и его производных по реакции, аналогичной (19). Однако полученные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что доминирующим процессом оказывается присоединение углеродцентрированных радикалов по кратным связям тестируемых соединений.

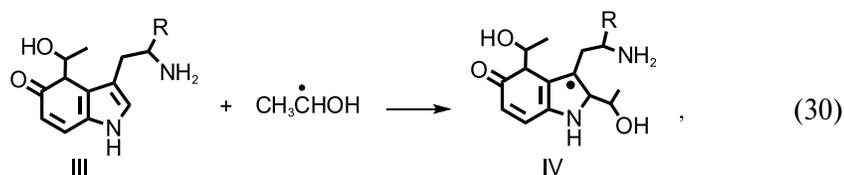
Ранее было отмечено, что БА, его метоксилированные и гидроксильные производные эффективно окисляют α -ГЭР при радиолитическом деаэрированном этаноле и его водных растворах. Кроме реакций окисления, для них характерны и реакции присоединения α -ГЭР по ($>\text{C}=\text{O}$)-группе [50, 51]. Для производных БА в качестве продуктов радиолитического метода газожидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием нами были идентифицированы аддукты с молекулярной массой $M = M(\text{добавка}) + M(\text{этанол}) - M(\text{вода})$.

Для триптофана и его производных нами были зарегистрированы продукты присоединения одного и двух α -ГЭР [39, 40]. При этом в случае триптофана, 5-гидрокситриптофана и серотонина присоединение является основным механизмом взаимодействия с α -ГЭР. В случае 5-гидрокситриптофана и серотонина присоединению α -ГЭР предшествует реакция восстановления (14). Образующийся радикал добавки рекомбинирует с α -ГЭР:



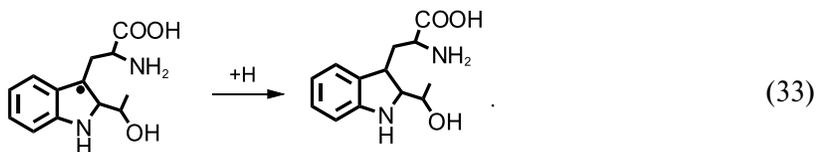
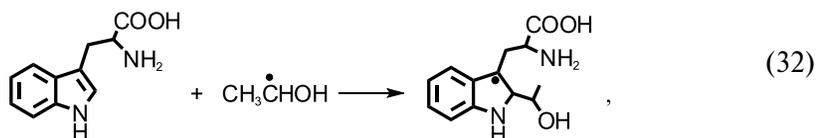
R = H – серотонин; COOH – 5-гидрокситриптофан.

По аналогии с большинством карбонильных соединений, содержащих систему сопряженных двойных углерод-углеродных связей, соединение (III) и изомерные ему продукты присоединяют α -ГЭР, например, по реакции (30). Последующее восстановление радикал-аддукта (IV) по реакции (31) или аналогичной ей приводит к образованию изомерных продуктов присоединения двух α -ГЭР к молекулам серотонина и 5-гидрокситриптофана, обнаруженных нами методом жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием:



R = H – серотонин; COOH – 5-гидрокситриптофан.

Взаимодействие α -ГЭР с триптофаном происходит по механизму присоединения радикала по кратным углерод-углеродным связям молекулы:



Таким образом, определяющим в реакциях присоединения углеродцентрированных радикалов к молекулам природных фенолов и азотсодержащих гете-

роциклических соединений является наличие в структуре последних кратных ($>C=C<$)- и ($>C=O<$)-связей либо образование молекулами исследуемых веществ на промежуточной стадии радиационно-химических превращений относительно стабильных радикальных интермедиатов, которые расходятся в реакциях рекомбинации с радикалами субстрата.

ВЫВОДЫ

1. Показано, что при радиоллизе деаэрированного этанола ароматические спирты и кислоты бензойного ряда проявляют низкую реакционную способность по отношению к α -ГЭР. При γ -облучении деаэрированных водных растворов этанола происходит восстановление α -ГЭР бензиловым спиртом, бензойной кислотой и их производными за счет вовлечения в реакции аддуктов последних с гидратированным электроном. Серотонин и 5-гидрокситриптофан являются донорами атома водорода в реакциях восстановления α -ГЭР.

2. Гидроксированные производные ароматических спиртов, альдегидов и кислот ингибируют радиационно-индуцированное окисление этанола, проявляя антиоксидантную активность. За счет аминогруппы триптофана, 5-гидрокситриптофана и серотонина происходит восстановление кислородцентрированных радикалов, образующихся при радиоллизе насыщенного кислородом этанола.

3. Установлено, что бензальдегид и его производные, а также гарман, гармин и гармалин эффективно окисляют α -ГЭР, образующиеся при γ -облучении деаэрированного этанола и его водных растворов.

4. Фенилпропаноиды и триптофан преимущественно присоединяют α -ГЭР по карбонильной группе либо по ($>C=C<$)-связи, сопряженной с ароматическим кольцом. Интермедиаты радиационно-химических превращений серотонина и 5-гидрокситриптофана способны рекомбинировать с α -ГЭР, подавляя образование АА и БД.

5. Совокупность приведенных выше данных свидетельствует о разнообразии механизмов взаимодействия тестируемых природных фенолов и азотсодержащих гетероциклических соединений с α -ГЭР и кислородцентрированными радикалами и наличии у них антирадикальных и антиоксидантных свойств соответственно.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЕ ССЫЛКИ

1. Коггл Дж. Биологические эффекты радиации. М. : Мир, 1986.
2. Riley P. A. // Int. J. Radiat. Biol. 1994. Vol. 65, № 1. P. 27–33.
3. Von Sonntag C. Free-radical-induced DNA damage and its repair. Berlin : Springer-Verlag, 2006.
4. Catalá A. // Chem. Phys. Lipids. 2009. Vol. 157, № 1. P. 1–11.
5. Niki E. // Free Radiat. Biol. Med. 2009. Vol. 47, № 5. P. 469–484.

6. *Shadyro O. I.* Free radicals in biology and environment. Netherlands : Kluwer Academic Publishers, 1997.
7. *Hawkins C. L., Davies M. J.* // Free Radic. Biol. Med. 1998. Vol. 24, № 7. P. 1396–1410.
8. *Edimecheva I. P., Kisel R. M., Shadyro O. I.* [et al.] // J. Radiat. Res. 2005. Vol. 46, № 3. P. 319–324.
9. *Shadyro O. I., Yurkova I. L., Kisel M. A.* // Int. J. Rad. Biol. 2002. Vol. 78, № 3. P. 211–217.
10. *Shadyro O. I., Yurkova I. L., Kisel M. A.* // Int. J. Rad. Biol. 2004. Vol. 80, № 3. P. 239–245.
11. *Shadyro O. I., Sosnovskaya A. A., Vrublevskaya O. N.* // Int. J. Radiat. Biol. 2003. Vol. 79, № 4, P. 269–279.
12. *Shadyro O. I., Sosnovskaya A. A., Vrublevskaya O. N.* // High Energ. Chem. 2000. Vol. 34, № 5. P. 290–294.
13. *Петряев Е. П., Мощинская С. В., Тимощук В. А.* [и др.] // Журн. орг. хим. 1988. Vol. 24, № 5. P. 982–985.
14. *Yurkova I., Kisel M., Arnhold J.* [et al.] // Chem. Phys. Lipids. 2005. Vol. 134, № 1. P. 41–49.
15. *Shadyro O. I., Yurkova I. L., Kisel M. A.* // Free Radic. Biol. Med. 2004. Vol. 36, № 12. P. 1612–1624.
16. *Sibel S.* // Topics in Heterocyclic Chem. 2007. Vol. 11. P. 145–178.
17. *Halliwell B., Gutteridge J. M. C.* Free radicals in biology and medicine, 4th. ed., New York : Oxford Univ. Press, 2007.
18. *Maxwell S. R. J., Lip G. Y. H.* // Br. J. Clin. Pharmacol. 1997. Vol. 44. P. 307–317.
19. *Valko M., Leibfritz D., Moncol J.* [et al.] // Int. J. Biochem. Cell Biol. 2007. Vol. 39, № 1. P. 44–84.
20. *Andreeva O. T., Dunets L. N., Petrov P. T.* [et al.] // Antiviral agent for treating infections caused by Herpes simplex virus. RB Pat. № 6503, 2004.
21. *Andreeva O. T., Dunets L. N., Petrov P. T.* [et al.] // Agent against Herpes virus. RB Pat. № 6594, 2004.
22. *Gasich E. L., Eremin V. F., Ksendzova G. A.* [et al.] // Agent for suppressing HIV in cell culture. RB Pat. № 11933, 2009.
23. *Cao R., Peng W., Wang Z.* [et al.] // Cur. Med. Chem. 2007. Vol. 14, № 4. P. 479–500.
24. *Makni M., Chtourou Y., Fetouia H.* [et al.] // Europ. J. Pharmacol. 2011. Vol. 668. P. 133–139.
25. *Bountagkidou O. G., Ordoudi S. A., Tsimidou M. Z.* // Food Res. Int. 2010. Vol. 43, № 8. P. 2014–2019.
26. *Soobrattee M. A., Neergheen V. S., Luximon-Ramma A.* [et al.] // Mutation Res. 2005. Vol. 579. P. 200–213.
27. *Jaqueline Moura D., Francois Richter M., Marlei Boeira J.* [et al.] // Mutagenesis. 2007. Vol. 22, № 4. P. 293–302.
28. *Shadyro O., Ksendzova G., Polozov G.* [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008. Vol. 18, № 7. P. 2420–2423.
29. *Brinkevich S. D., Boreko E. I., Savinova O. V.* [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2012. Vol. 22. P. 2424–2427.
30. *Freeman G. R.* The radiolysis of alcohols / Kinetics of nonhomogeneous processes: a practical introduction for chemists, biologists, physicists, and material scientists. New York : Wiley-Interscience, 1987.

31. *Freeman G. R.* Labile species and fast processes in liquid alcohol radiolysis / The study of fast processes and transient species by pulse electron radiolysis. Dordrecht : D. Reidel Publishing Company, 1982.
32. *Jore D., Champion B., Kaouadji N.* [et al.] // *Radiat. Phys. Chem.* 1988. Vol. 32, № 3. P. 443–448.
33. *Haofang J., Jilan W., Xingwang F.* [et al.] // *Radiat. Phys. Chem.* 1996. Vol. 48, № 3. P. 305–308.
34. *Freeman G. R.* Radiation chemistry of ethanol: A review of data on yields, reaction rate parameters, and spectral properties of transients. Washington : NBS, 1974.
35. *Пицаев А. К.* Современная радиационная химия. Радиолиз газов и жидкостей. Москва : Наука, 1986.
36. *Бринкевич С. Д., Самович С. Н., Шадыро О. И.* // *Химия высоких энергий.* 2011. Т. 45, № 6. С. 570–573.
37. *Самович С. Н., Бринкевич С. Д., Едимечева И. П.* [и др.] // *Свиридовские чтения : сб. ст. Вып. 8.* Минск : БГУ. 2012. С. 216–224.
38. *Samovich S. N., Brinkevich S. D., Shadyro O. I.* // *Rad. Phys. Chem.* 2013. Vol. 82, № 1. P. 35–43.
39. *Бринкевич С. Д., Свердлов Р. Л., Шадыро О. И.* // *Химия высоких энергий.* 2013. Т. 47, № 1. С. 19–27.
40. *Свердлов Р. Л., Бринкевич С. Д., Шадыро О. И.* // *Свиридовские чтения: сб. ст. Вып. 9.* 2013. С. 238–245.
41. *Brinkevich S. D., Ostrovskaya N. I., Parkhach M. E.* [et al.] // *Free Rad. Res.* 2012. Vol. 46, № 3. P. 295–302.
42. *Shadyro O. I., Sosnovskaya A. A., Edimecheva I. P.* [et al.]. // *High Energ. Chem.* 2008. Vol. 42, № 2. P. 83–88.
43. *Свердлов Р. Л., Бринкевич С. Д., Шадыро О. И.* // *Медико-социальная экология личности: состояние и перспективы : материалы XI Междунар. конф.* 2013. С. 226–229.
44. *Гапанькова С. Н., Бринкевич С. Д., Едимечева И. П.* [и др.] // *Химия высоких энергий.* 2011. Т. 45, № 3. С. 227–232.
45. *Петряев Е. П., Шадыро О. И.* Радиационная химия бифункциональных органических соединений. Минск : Университетское, 1986.
46. *Shadyro O. I., Glushonok G. K., Glushonok T. G.* [et al.] // *Free Radic. Res.* 2002. Vol. 36, № 8. P. 859–867.
47. *Shadyro O. I., Sosnovskaya A. A., Edimecheva I. P.* [et al.] // *Free Radic. Res.* 2005. Vol. 39, № 7. P. 713–718.
48. *Shadyro O. I., Sosnovskaya A. A., Edimecheva I. P.* [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2007. Vol. 17, № 22. P. 6383–6386.
49. *Hryntsevich I. B., Shadyro O. I.* // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005. Vol. 15, № 19. P. 4252–4255.
50. *Гапанькова С. Н., Бринкевич С. Д., Шадыро О. И.* // *Сахаровские чтения 2011 года: экологические проблемы XXI века : материалы 11-й Междунар. науч. конф.* Минск, 2011. С. 62–63.
51. *Гапанькова С. Н., Шадыро О. И.* // *Медико-социальная экология личности: состояние и перспективы : материалы 8-й Междунар. науч. конф.* Минск, 2010. Ч. 1. С. 101–102.

УДК 547.917/.918+678.01+661.123

**Ф. Н. КАПУЦКИЙ, Л. В. СОЛОВЬЕВА, В. И. ТОРГАШОВ,
О. В. ЗУБЕЦ, О. А. ИВАШКЕВИЧ**

ХИМИЧЕСКАЯ МОДИФИКАЦИЯ КСИЛАНОВ ДЛЯ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ В ФАРМАЦИИ

*НИИ физико-химических проблем
Белорусского государственного университета, Минск, Беларусь*

Изучена пригодность природного полимера — ксилана — для синтеза сульфатированных полисахаридов. Оптимальным сырьем для получения ксилана в климатических условиях Республики Беларусь является древесина березы возраста 15–25 лет. Разработана методика щелочной экстракции для выделения ксилана из древесины березы. Найдена молекулярная масса ксилана. Синтезированы сульфаты ксилана в системе пиросульфат натрия — диметилсульфоксид со степенью замещения 0,23–0,78. Исследовано влияние побочных продуктов и примесей на процесс сульфатирования ксилана в системе пиросульфат натрия — диметилсульфоксид. Разработаны условия синтеза сульфата ксилана, которые позволяют задавать значения его молекулярной массы и содержания серы в продукте. Определена его фармакологическая активность с целью получения субстанции с заданными биологическими свойствами.

The applicability of a natural polymer — xylan for the synthesis of sulfated polysaccharides has been studied. It was shown that the optimum raw material for the production of xylan under climatic conditions of the Republic of Belarus proved to be the birch with the age of 15–25 years. The procedure of alkaline extraction for the isolation of xylan from the wood of the birch has been developed. Molecular weight of xylan has been found. Xylan sulfates in the system sodium pyrosulfate — dimethylsulfoxide were synthesized with the rate of substitution of 0.23–0.78. The effect of by-products and admixtures on the process of xylan sulfation in sodium pyrosulfate — dimethylsulfoxide system has been revealed. Conditions of xylan sulfate synthesis were developed, which make it possible to assign the values of its molecular weight and the content of the sulfur in the product. Its pharmacological activity for the purpose to obtain the substance with the assigned biological properties was determined.

Ключевые слова: ксилан, сульфат ксилана, синтез, фармакологическая активность.

Keywords: xylan, xylan sulfate, synthesis, pharmacological activity.

Цель работы — изучение пригодности природных полимеров, ксиланов, в качестве исходных продуктов для синтеза сульфатированных полисахаридов. В работе проведена оптимизация условий синтеза разрабатываемого отечественного препарата — натриевой соли сульфата ксилана. Изучено каталитическое влияние различных добавок на выход целевого продукта, среднюю

молекулярную массу и среднюю степень сульфатирования сульфата ксилана. Определена его фармакологическая активность для получения субстанции с заданными биологическими свойствами.

Новизна разработки заключается в получении в лаборатории физической химии и модификации целлюлозы НИИ ФХП БГУ ксилана наиболее рациональным способом из древесины березы в форме стружек с минимальным количеством сопутствующего ему лигнина и содержанием тяжелых металлов в пределах, допускаемых «Фармакопеей Республики Беларусь» [1].

Использован и успешно опробирован разработанный нами новый метод сульфатирования ксилана пиросульфатом натрия в среде нетоксичного растворителя — диметилсульфоксида (ДМСО) [1], — в отличие от используемых за рубежом методов сульфатирования хлорсульфоновой кислотой в среде остро токсичного пиридина и диметилформамида [2, 3], а также модифицированного российскими исследователями метода сульфатирования пиридин—SO₃ комплексом в присутствии триэтиламина [4].

Наиболее частой причиной инвалидности и смертности людей являются сердечно-сосудистые заболевания [5]. Причина тромбозомболических заболеваний — тромбозы артерий и вен, возникающие на месте атеросклеротических бляшек с поврежденной поверхностью. Для растворения тромба используют препараты, способные ингибировать ключевой фермент свертывания крови — тромбин. Одним из таких препаратов является гепарин — прямой антикоагулянт, способный ингибировать тромбин [5–7].

Для клинического применения гепарин извлекают из слизистой оболочки кишечника свиней и легких крупного рогатого скота. Поэтому существует высокая вероятность инфицирования конечного продукта неизлечимым и опасным заболеванием, широкая информация о котором стала доступна лишь в последние годы. Речь идет о смертельном поражении головного мозга человека — болезни «Крейцфельда — Якоба» или, как ее еще называют, «коровье бешенство», «губчатый энцефалит» [5–7].

Роль гепарина в лечении тромбозов противоречива: он эффективен, но далеко не безопасен [7]. Этот факт приводит к необходимости поиска новых, отечественных, более доступных препаратов, активно влияющих на систему гемостаза. Заменители гепарина следует искать среди его структурных аналогов — сульфатированных полисахаридов, которым, например, является сульфат ксилана. Данная работа относится к синтезу и изучению фармакологической активности сульфата ксилана, в частности его антикоагуляционной активности с учетом близости его структуры к структуре гепарина.

Проведение реакции сульфатирования ксилана в гомогенной среде нетоксичного растворителя — диметилсульфоксида — нетоксичным реагентом — пиросульфатом натрия — является гарантией безопасности лекарственного средства для пациента ввиду отсутствия токсичных примесей. Регулярность расположения ионогенных групп и, как следствие, равномерность плотности заряда производных полисахаридов эффективно снижает токсичность данной фармакологической субстанции [8, 9].

Гидроксильные группы макромолекулы ксилана находятся у второго и третьего атомов углерода. Очевидно, что введение сульфозэфирных групп в полисахаридную матрицу приведет к получению сульфозэфира, в котором заместители находятся по одну сторону полимерной цепи. Наиболее ярко конформация звена ксилана и наличие сомономерных звеньев, присутствующих в цепях ксилана, выделенного из березы, представлены в работе [10]. Производство отечественных лекарственных препаратов на основе сульфатированного березового ксилана позволит экономить государственные валютные средства на закупку их аналогов за рубежом.

ПРИГОДНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ КСИЛАНА

Древесные ксиланы, в отличие от ксиланов злаков, отличаются более линейным строением полимерной цепи. Легко- и труднорастворимые ксиланы различаются по удельному вращению плоскости поляризации света в их растворах. Например, величина удельного вращения колеблется от $-54,7$ до $-66,7^\circ$ для растворимого и от $-80,6$ до $-92,2^\circ$ для труднорастворимого ксилана [8].

После перевода ксилана в сульфатированную форму, в зависимости от его происхождения, могут наблюдаться значительные отличия показателей биологической активности сульфатированных производных. В связи с этим нами проведены работы по извлечению ксилана как исходного сырьевого продукта для наработки лекарственных препаратов из различных пород древесины многолетних деревьев, произрастающих в Беларуси: березы пушистой, груши (бэра) и яблони (антоновка). Древесина березы пушистой занимает первое место по распространенности среди лиственных пород в Беларуси, что обеспечивает практически неограниченную сырьевую базу источника ксилана, пригодного в качестве сырья для создания фармакологических субстанций.

Исследования показали, что выделение ксилана из древесины фруктовых деревьев более трудоемко, поскольку ксилан сильно загрязнен лигнином. Данные о содержании ксилана, лигнина и зольности трех пород древесины (березы, яблони и груши) приведены в табл. 1. Исходя из этих данных мы пришли к выводу, что наиболее приемлемым и экономичным способом является из-

Таблица 1

Состав древесины различных пород без учета целлюлозы

Сырье	Содержание пентозанов, %	Содержание лигнина, %	Экстрагированный ксилан, %	Зольность, %	Плотность древесины*, кг/м ³
Береза	26,0	22,5	19,6	0,39	650
Яблоня	21,7	23,8	5,8	0,65	690
Груша	20,4	28,4	10,1	0,81	730

*При 12 % влажности.

влечение ксилана из древесины березы, обладающей меньшим содержанием лигнина и меньшей зольностью, но значительно превосходящей древесину фруктовых деревьев по содержанию ксилана.

Оптимальным сырьем для получения природных пентозансодержащих полимеров (ксиланов) фармацевтического качества является древесина березы возраста 15–25 лет. Сравнительный анализ ксилана, полученного из древесины березы, с зарубежным аналогом, предлагаемым компанией «Sigma», показал их идентичность по составу и молекулярным массам. Выдано заключение о наиболее благоприятных условиях, создаваемых при лиофильной сушке, которые обеспечивают получение аморфных (по данным рентгенофазового анализа), хорошо и быстро растворимых в ДМСО порошков ксилана.

СПОСОБ ИЗВЛЕЧЕНИЯ КСИЛАНА ИЗ ДРЕВЕСИНЫ БЕРЕЗЫ И ЗАВИСИМОСТЬ ЕГО ВЫХОДА ОТ ВОЗРАСТА ДРЕВЕСИНЫ

Древесное сырье после удаления коры представляло собой мелкую стружку толщиной менее 0,5 мм. Нами разработан мягкий способ извлечения из древесного сырья ксилана с минимальными примесями сопутствующего ему лигнина без использования токсичных реагентов. Способ включает обработку древесного сырья водно-спиртовым раствором для удаления жировосковых веществ, затем непосредственную экстракцию ксилана 4 % раствором гидроксида натрия, доведение кислотности полученного экстракта уксусной кислотой до значения рН 5, центрифугирование выпавшего в осадок ксилана, удаление из него адсорбированного ацетата натрия и примесей лигнина промывкой этанолом и заключительную стадию – лиофильную сушку конечного продукта.

Установлено, что более полная экстракция ксилана (в количестве 13–17 масс. %) 4–5 % раствором натриевой щелочи достигается при твердожидкостном модуле 1 : 10 в течение 24 ч. Березовый ксилан представляет собой белое волокнистое вещество. ИК-спектроскопический анализ извлеченного из древесины березы ксилана подтвердил соответствие его химического строения фармакопейным требованиям.

В результате исследований был определен средний возраст древесины березы, когда содержание ксилана в ней достигает максимального значения (15–25 лет), установлена средняя молекулярная масса двух фракций березового ксилана (67 кДа и 1154 кДа; 31 : 69 – соотношение по массе в %), вычислена молекулярная формула элементарного звена ($C_5H_{12,8}O_{4,4}$), определены химические изменения в молекуле березового ксилана в результате щелочной экстракции. После щелочной экстракции в ИК-спектре древесины исчезает полоса при 1745 см^{-1} , наблюдается смещение валентных колебаний групп ОН и СН к более низким частотам (область $3800\text{--}2600\text{ см}^{-1}$).

Проанализировано следовое количество тяжелых металлов, которое оказалось находящимся в пределах требований «Фармакопеи РБ» (табл. 2).

Таблица 2

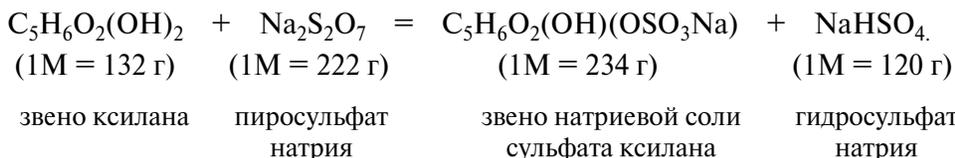
Концентрация тяжелых металлов в очищенной воде, используемой при извлечении ксилана из древесины березы и в высушенном ксилане

Металл	Концентрация металлов в воде, <i>ppm</i>	Концентрация металлов в ксилане, <i>ppm</i>
Свинец	0,035	0,39
Железо	–	2,9
Хром	0,005	0,17
Марганец	0,002	0,06
Кадмий	0,001	4,7
Сурьма	–	–
Кобальт	–	–

Извлеченный из древесины березы и очищенный рекомендуемыми нами методами ксилан обладает качеством, необходимым для получения его сульфатированных производных с антикоагуляционными свойствами, пригодными для использования в фармацевтике.

СИНТЕЗ НАТРИЕВОЙ СОЛИ СУЛЬФАТА КСИЛАНА

Синтез из березового ксилана натриевой соли сульфата ксилана, или по международной классификации натрий–пентозан полисульфата (Na–ППС), с заданным соотношением количества моль элементарного звена молекулы ксилана (132 г) и пиросульфата натрия ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_7$) (222 г) протекает в соответствии с уравнением реакции:



Из приведенного уравнения видно, что в реакции образования одного моля сульфозэфирной группы на один моль гидроксильных групп в элементарном звене молекулы ксилана расходуется один моль $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_7$. Температура синтеза составляет 60 °С, время синтеза 6 ч. Нетоксичный растворитель – диметилсульфоксид, который растворяет как ксилан, так и пиросульфат натрия, взят в соотношении 10 см³ ДМСО на 1 г ксилана.

Как видно из табл. 3, наиболее приемлемым соотношением химических количеств элементарных звеньев макромолекул ксилана и пиросульфата натрия является 1 : 5. Это соотношение обеспечивает выход фракции при ультрафильтрации через мембрану в 5 кДа – 54,4 %; средняя молярная масса составляет 23 кДа при содержании серы 15,1 %. При соотношении 1 : 8 среднее содержание серы во фракции не увеличивается, однако перерасход реагента

при этом значительно возрастает. Таким образом, разработанные условия синтеза сульфата ксилана позволяют задавать значения его молекулярной массы и содержания серы в нем.

Таблица 3

Результаты синтеза натриевой соли сульфата ксилана

Мольное соотношение элементарных звеньев ксилана к $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_7$	Общий выход натриевой соли сульфата ксилана к исходному ксилану, %	Выход фракций натриевой соли сульфата ксилана по отношению к общему выходу, %		Выход фракций натриевой соли сульфата ксилана по отношению к исходному ксилану, %		Средняя молекулярная масса фракций, кДа		Содержание серы во фракциях, %	
		УФ 5 кДа	УФ 30 кДа	УФ 5 кДа	УФ 30 кДа	УФ 5 кДа	УФ 30 кДа	УФ 5 кДа	УФ 30 кДа
1 : 3	164,4	32,4	67,6	53,3	111,1	21,8	44,6	14,6	15,2
1 : 5	152,2	35,7	64,2	54,4	97,7	23,0	46,8	15,1	15,6
1 : 8	133,3	56,7	43,3	75,5	57,7	18,7	33,8	15,0	14,7

Примечание: УФ 5 кДа означает ультрафильтрацию натриевой соли сульфата ксилана с отсечением молярных масс в интервале между 5 и 30 кДа; УФ 30 кДа означает ультрафильтрацию натриевой соли сульфата ксилана с отсечением молярных масс свыше 30 кДа.

Сульфат ксилана представляет собой белый порошок. Хорошо растворяется в воде (что свидетельствует о равномерном распределении сульфогрупп), образуя прозрачные растворы, не имеющие окраски либо имеющие окраску светло-карамельного цвета. Умеренно растворим в диметилсульфоксиде. Не растворим в спиртах и кетонах. Водные растворы имеют рН 7,0–7,5. Угол вращения плоскости поляризации света $[\alpha]_D$ равен 61° (1 % водный раствор).

ВЛИЯНИЕ ПОБОЧНЫХ ПРОДУКТОВ И ПРИМЕСЕЙ (H_2SO_4 , P_2O_5 , NaCl , CH_3COONa , NaHSO_4) НА ПРОЦЕСС СУЛЬФАТИРОВАНИЯ КСИЛАНА В СИСТЕМЕ ПИРОСУЛЬФАТ НАТРИЯ – ДИМЕТИЛСУЛЬФОКСИД

Система пиросульфат натрия – диметилсульфоксид – ксилан для получения сульфата ксилана включает различные примеси, тем или иным образом влияющие на конечный продукт. Примеси могут содержать реагенты, применяемые в синтезе или вноситься целенаправленно. Одной из таких примесей является вода, которая обычно содержится в диметилсульфоксиде из-за его гигроскопичности.

При наличии в системе воды идет конкурирующая реакция гидролиза пиросульфата натрия с образованием гидросульфата натрия:



Параллельно проводили три опыта. Первый – без добавления воды; во втором – молярное соотношение $H_2O : Na_2S_2O_7$ составляло 1 : 2; в третьем – молярное соотношение $H_2O : Na_2S_2O_7$ было 1 : 3. Содержание серы в полученных образцах и выход продукта показаны в табл. 4.

Таблица 4

Влияние воды на содержание серы в сульфате ксилана и его выход

Образец	Мольное соотношение $H_2O : Na_2S_2O_7$	Содержание серы, %	Выход от теоретически возможного, %
1	0 : 1	11,2	78,6
2	1 : 1	2,9	46,8
3	1 : 2	3,4	53,7

Снижение выхода с увеличением содержания воды обусловлено тем, что в присутствии воды идет гидролиз ксилана с образованием фурфурола.

В ходе экстракции ксилана для нейтрализации щелочи может применяться как уксусная, так и соляная кислоты. В результате этого возможно загрязнение ксилана ацетатом и хлоридом натрия соответственно. Были проведены два опыта с добавками в реакционную систему ацетата и хлорида натрия. В первом опыте в реакционную смесь, содержащую 2 г ксилана, очищенного ультрафильтрацией на колонке с отсечением молекулярных масс в 1 кДа от любых низкомолекулярных примесей, 8 г пиросульфата натрия и 20 см³ ДМСО было добавлено 0,2 г ацетата натрия. Во втором опыте добавляли 0,2 г хлорида натрия; третий опыт проводили без добавления примесей.

Сульфат ксилана, полученный с добавлением ацетата натрия, содержит 11,8 масс. % серы (табл. 5). О наличии серы также свидетельствует появление полос поглощения сульфогруппы в ИК-спектрах: при 808 см⁻¹ возникает довольно интенсивная полоса поглощения валентных колебаний ν_s (C–O–S), а в области 1240 см⁻¹ – очень интенсивная полоса валентных колебаний ν_s (SO₂). Наименьшее количество серы содержится в сульфате ксилана, полученном с добавлением хлорида натрия.

Таблица 5

Влияние примесей на количественные характеристики сульфата ксилана

Вводимая примесь	Содержание серы, %	Средняя степень замещения	Выход, %	Выход от теоретического, %	Средне-массовая молекулярная масса, кДа	Содержание пентозанов, %
—	11,2	0,72	122,0	78,60	14,3	55,48
H ₂ SO ₄	10,4	0,64	120,7	80,88	17,3	57,79
P ₂ O ₅	11,5	0,75	110,7	69,70	8,9	54,39
NaCl	4,8	0,23	68,8	59,00	0,9	72,97
CH ₃ COONa	11,8	0,78	128,7	80,30	16,1	53,49
NaHSO ₄	8,1	0,45	72,4	53,70	9,5	63,87

Различное влияние примесей на получаемый сульфат ксилана дает возможность синтезировать продукт с необходимыми параметрами по содержанию серы и молекулярной массе, что позволяет варьировать биологическую активность производимой субстанции. Это, в свою очередь, дает возможность получать на ее основе готовые лекарственные средства в различных формах: от мазей до растворов для инъекций с одинаково низким уровнем токсичности.

ИК-СПЕКТРОСКОПИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ НАТРИЕВОЙ СОЛИ СУЛЬФАТА КСИЛАНА, ПРЕПАРАТА «ФИБРЕЗИМ» И ГЕПАРИНА

Для проведения исследований свойств созданного препарата – натриевой соли сульфата ксилана – «Сульфегема» использовали в качестве сравнения лучшие зарубежные аналоги, такие, например, как «Фибрезим» (натрий–пентозан полисульфат, Германия).

В Германии пока используют свой метод синтеза, применяя следующие реагенты: пиридин, диметилформамид, серную или хлорсульфоновую кислоты. Однако высокотоксичные пиридин, диметиламин – продукт распада диметилформамида – напрямую влияют на токсичность синтезированного лекарственного препарата. Это обусловлено тем, что токсичные компоненты – амины – прочно удерживаются в виде соответствующих солей сильнокислотной сульфатированной полисахаридной матрицей. Именно поэтому используемые методы очистки не позволяют полностью избавиться от примесей этих веществ.

Наш метод основан на использовании нетоксичного растворителя – диметилсульфоксида – и сульфатирующего реагента – пиросульфата натрия. По химическому составу и физической структуре натриевая соль сульфата ксилана «Сульфегем» и немецкий аналог – препарат «Фибрезим» – близки между собой. Структура гепарина отличается больше.

Установлено, что полосы, обусловленные колебаниями сульфатных групп, имеют несколько составляющих компонент. Это свидетельствует о том, что процесс сульфатирования захватывает не только гидроксильные группы главной цепи, но и боковых заместителей. В этом случае сульфатные группы находятся в различном окружении, что может приводить к их различной биологической активности.

В сульфатированном ксилане этерификация части гидроксильных групп приводит к уменьшению числа межмолекулярных водородных связей (ВС) и увеличению количества внутримолекулярных ВС. Об этом свидетельствует смещение максимума полосы, обусловленной валентными колебаниями ОН, с 3405 до 3483 см^{-1} . Следовательно, замещение части гидроксильных групп объемными сульфатными группами приводит к изменению системы ВС. Образование межмолекулярных ВС становится в этом случае затруднительным из-за увеличивающихся расстояний между цепями, гидроксильные группы вынуждены образовывать внутримолекулярные ВС. В ИК-спектре сульфата ксилана появляется пять новых сильных полос, обусловленных валентными и дефор-

мационными колебаниями SO_2 -групп. Спектр второй производной демонстрирует сложный характер полос. Сложная полоса с двумя максимумами при 1262 и 1242 см^{-1} обусловлена антисимметричными валентными колебаниями $\nu_{as}(\text{SO}_2)$, а широкая полоса с максимумом при 1013 см^{-1} относится к симметричным валентным колебаниям $\nu_s(\text{SO}_2)$. Полоса с максимумом при 805 см^{-1} принадлежит валентным колебаниям группировки $\text{C}-\text{O}-\text{S}$. Две низкочастотные полосы с максимумами при 624 и 584 см^{-1} обусловлены деформационными колебаниями $\delta(\text{SO}_2)$ и валентными колебаниями $\nu(\text{S}-\text{O})$.

СВОЙСТВА СИНТЕЗИРОВАННОГО СУЛЬФАТА КСИЛАНА

Оценка антикоагуляционной активности. В качестве характеристики, описывающей активность исследуемой субстанции, использовали количество международных единиц на 1 мг субстанции (ЕД/мг). Для сравнения были взяты Государственный стандартный образец (ГСО) гепарина (190 ЕД/мг) производства РУП «Белмедпрепараты» и готовое лекарственное средство «*Fibrezum*» (натрий–пентозан полисульфат) производства *Bene Arzneimittel GmbH* (Германия).

Как следует из таблицы, антикоагуляционная активность обнаруживается у сульфатов ксилана лишь при определенных значениях содержания серы и молекулярной массы, и несоответствие хотя бы одного из параметров приводит к полной потере активности.

Таблица 6

Результаты измерения антикоагуляционной активности

Образец	Среднемассовая молекулярная масса, кДа	Содержание серы, масс. %	Концентрация образца, мг/см ³	Активность, ЕД/мг
Сульфат ксилана	10,9	11,9	0,008	19,6
Сульфат ксилана	4,6	5,6	0,008	*
Сульфат ксилана	13,8	11,2	0,008	17,3
Сульфат ксилана	14,8	5,6	0,008	*
Сульфат ксилана	8,4	10,4	0,008	17,1
<i>Fibrezum</i>	12,1	17,0**	0,008	20,9

* Активность отсутствует.

** По данным фирмы-производителя.

Синтезированные нами образцы сульфата ксилана с содержанием серы 10,4–11,9 масс. % и молекулярными массами в диапазоне 8–14 кДа практически не отличаются по активности от препарата «*Fibrezym*», широко применяемого в терапии за рубежом.

Доклиническое изучение фармакинетики препарата «Сульфagem» и определение его минимальных токсических доз. Прогноз безопасности применения лекарственных средств является важнейшей задачей доклинического исследования. Доклиническое изучение фармакокинетики препарата «Сульфagem» и определение его минимальных токсических доз проводили путем измерения коагулологических параметров крови животных при подкожном введении субстанции в динамике [11].

При однократном подкожном введении крысам значение минимальной токсической дозы препарата «Сульфagem» находится в пределах от 105,85 до 218,61 мг/кг. Доза, соответствующая выраженному токсическому эффекту при многократном подкожном введении и не вызывающая при этом смертности экспериментальных животных, составляет 80 мг/кг.

Исследовано изменение показателя активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) крови белых крыс в зависимости от дозы введенного препарата и времени. Максимальное влияние препарата «Сульфagem» на показатели свертывания крови в тесте АЧТВ отмечено через 2,8 ч после введения независимо от дозы. Период полувыведения препарата составил 9,6–14,2 ч. Разрабатываемый препарат «Сульфagem» обладает антикоагуляционной активностью *in vitro* и *in vivo*.

Оценка гипокоагуляционной активности препарата «Сульфagem» в сравнении с импортным аналогом – препаратом «Фибрезим». Задача заключалась в уточнении механизма специфической активности препарата «Сульфagem» (содержание серы составляло 12,8; 14,8 и 15,1 %,) в сравнении с препаратом группы гепариноидов – натрий–пентозан полисульфатом (немецкий препарат «*Fibrezym*») с использованием теста генерации тромбина, в частности наиболее информативным его показателем – эндогенным потенциалом тромбина (ЭПТ) [12].

Наиболее активным оказались препараты «Сульфгема» со степенью сульфатирования 12,8; 14,8 и 15,1 %, у которых 1 мг сухого вещества был эквивалентен 3,55; 3,54; 3,22 (относительная погрешность 0,007–0,012) ЕД гепарина, соответственно, превосходя по своей активности в 1,2–1,3 раза активность препарата сравнения (немецкий препарат «*Fibrezym*»).

ВЫВОДЫ

1. Найдено оптимальное древесное сырье для получения ксилана и разработаны экономичные методы его экстракции, пригодные для Республики Беларусь.

2. Сравнительный анализ ксилана, полученного нами из древесины березы, с продуктом, предлагаемым компанией «Sigma», показал их практическую идентичность по составу и молекулярным массам.

3. Разработаны условия синтеза сульфата ксилана, которые позволяют задавать значения его молекулярной массы и содержания серы в продукте.

4. Исследовано влияние побочных продуктов и примесей (H_2SO_4 , P_2O_5 , $NaCl$, CH_3COONa , $NaHSO_4$) на процесс реакции сульфатирования ксилана в системе пиросульфат натрия – диметилсульфоксид.

5. Установлена деструктирующая роль хлорида натрия, снижающего содержание сульфозэфирных групп, выход сульфата ксилана и его молекулярную массу.

6. Показано преимущество использования для выделения ксилана из щелочного экстракта уксусной кислоты вместо соляной, что позволяет снизить деструктирующее влияние хлорида натрия в процессе синтеза сульфата ксилана.

7. Изучено влияние молекулярной массы и содержания серы в сульфате ксилана на его биологическую активность.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЕ ССЫЛКИ

1. Государственная фармакопея Республики Беларусь. Минск, 2006
2. Джильберт Э. Е. Сульфатирование органических соединений. М. : Наука, 1969.
3. Philipp B., Wagenknecht W. // Cellulose Chem. and Technol. 1983. Vol. 17, № 5. P. 446–459.
4. Егоров А. В., Местечкина Н. М., Шербухин В. Д. // Материалы Всерос. школы-конф. «Химия и биохимия углеводов». Саратов. 2004. С. 30–31.
5. Leizorovich A., Simonaeau G., Decourus H., Biossel J. P. // British Medical Journal, 1994. Vol. 46, Iss. 4. P. 299–304.
6. Monreal M., Lafoz E., Olive A., Vedia C. // Thromb Haemost. 1994. Vol. 71, № 1. P. 7–11.
7. Telford A. M., Wilson C. // Lancet, 1981. Vol. 88, Iss. 8232. P. 1225–1228.
8. Дудкин М. С. // Успехи химии. 1962. Т. 31, № 10. С. 28–40.
9. Голубев С. А. Основы практической фармакоэкономики. Минск : Минсктип-проект, 2004.
10. Шишонков М. В. Высокомолекулярные соединения : учеб. пособие. Минск : Вышэйш. шк., 2012.
11. Зубовская Е. Т., Светлицкая С. Г. Методы исследования системы гемостаза. Минск : БелМАПО, 2004.
12. Баркаган З. С., Мамот А. П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М. : Ньюдиамед, 2008.

УДК 543.94+543.95+543.645.2+544.473:577.15:543.426+543.544.122

Я. В. ФАЛЕТРОВ, Е. В. РУДАЯ, Н. С. ФРОЛОВА,
А. В. ГЛУШКО, В. М. ШКУМАТОВ

КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ФЛУОРЕСЦЕНТНЫХ АНАЛОГОВ СУБСТРАТОВ СО СТЕРОИД- ПРЕВРАЩАЮЩИМИ ФЕРМЕНТАМИ

*НИИ физико-химических проблем
Белорусского государственного университета, Минск, Беларусь*

В работе обобщены данные, полученные в лаборатории биохимии лекарственных препаратов НИИ ФХП БГУ в 2010–2013 годы, о взаимодействии трех флуоресцирующих веществ (22-*NBD*-холестерина, 25-*NBD*-холестерина и Нильского красного) со стероид-превращающими оксидоредуктазами (бактериальными холестериноксидазой и холестериндегидрогеназой (ХДГ), а также цитохромами *P450 CYP17* и *CYP11A1* млекопитающих). Полученные данные открывают перспективы для ферментативного получения новых флуоресцирующих 3-кето-4-еновых стероидов, разработки способов обнаружения холестерин-превращающих микроорганизмов, определения особенностей строения активных центров ХДГ и 3 β -гидроксистероиддегидрогеназ, а также выяснения механизма расщепления C20-C22 связи цитохромом *CYP11A1*.

In this work, the data, which were obtained in the laboratory of biochemistry of medical drugs of the Research Institute for Physical-Chemical Problems during 2010–2013, concerning interactions of three fluorescent compounds (22-*NBD*-cholesterol, 25-*NBD*-cholesterol and Nile Red) with steroid-converting oxidoreductases (microbial cholesterol oxidase and cholesterol dehydrogenase (CHDH) as well as mammalian cytochromes *P450 CYP11A1* and *CYP17*) is summarized. The data obtained provide new perspectives for enzymatic synthesis of new fluorescent 3-keto-4-en steroids, development of methods of cholesterol-converting microbes detection, determination of structural features of active centers in CHDH and 3 β -hydroxysteroid dehydrogenases as well as revealing of mechanism of C20-C22 bond cleavage by cytochrome *CYP11A1*.

Ключевые слова: флуоресцирующие соединения, Нильский красный, 22-*NBD*-холестерин, 25-*NBD*-холестерин, цитохромы *CYP11A1* и *CYP17*, холестерин-оксидаза, холестериндегидрогеназа.

Keywords: fluorescent compounds, Nile Red, 22-*NBD*-cholesterol, 25-*NBD*-cholesterol, cytochromes *CYP11A1* and *CYP17*, cholesterol oxidase, cholesterol dehydrogenase.

Стероидные гормоны млекопитающих являются важными липофильными биорегуляторами жизненно важных процессов и функций организма: водно-со-

левого, белкового, углеводного и липидного обменов веществ, иммунных и воспалительных реакций, половой дифференцировки и т. д. Биосинтез стероидных гормонов осуществляется путем серии окислительно-восстановительных модификаций холестерина цитохромами P450 (CYP; катализируют реакции гидроксилирования и окислительного расщепления С–С-связей), гидроксистероид-дегидрогеназами (ГСД; катализируют взаимопревращение гидроксильных и кетогрупп) [1, 2]. Первой стадией этого процесса является превращение холестерина в прегненолон, катализируемое цитохромом CYP11A1. На следующем этапе прегненолон превращается CYP17 в 17 α -гидроксипрегненолон и затем далее в дегидроэпиандростерон – предшественник половых стероидных гормонов классов андрогенов и эстрогенов. Параллельно, 3 β -гидрокси-5-еновые предшественники гормонов (прегненолон, 17 α -гидроксипрегненолон и дегидроэпи-андростерон) превращаются в свои активные 3-кето-4-еновые производные (прогестерон, 17 α -гидроксипрогестерон, андрост-4-ен-3,17-дион соответственно) ферментом 3 β -гидроксистероиддегидрогеназа (3 β -ГСД) [1–3]. Данные оксидоредуктазы млекопитающих рассматриваются как молекулярные мишени лекарств для лечения заболеваний, связанных с нарушениями стероидогенеза. С другой стороны, стероид-превращающие оксидоредуктазы играют важную роль в ассимиляции холестерина *Mycobacterium tuberculosis* (возбудителя туберкулеза, вызывающего около 2000000 смертей в год по всему миру), а также бактериями родов *Pseudomonas*, *Nocardia* и т. п. Необходимо отметить, что начальная стадия микробиологической деградации холестерина и других 3 β -гидрокси-5-ен-стероидов (в том числе прегненолона, дегидроэпиандростерона) заключается в их превращении в 3-кето-4-еновые производные, которые катализируют или внеклеточные холестериноксидазы (ХОКС), или микробные аналоги 3 β -ГСД – холестериндегидрогеназы (ХДГ). Цитохромы P450 CYP125 и CYP142 катализируют первую стадию деградации боковой цепи холестерина у микобактерий [4–6].

Важно отметить, что ингибирование ферментов стероидогенеза млекопитающих является механизмом действия некоторых лекарств для терапии ряда опухолевых заболеваний, однако также может быть и нежелательным, побочным действием лекарств [2]. Аналогично, данные литературы о взаимосвязи биodeградации холестерина микобактериями с их вирулентностью или выживаемостью [4–6] указывают на важность изучения взаимодействия новых потенциальных противотуберкулезных лекарств со стероид-превращающими ферментами этих микроорганизмов. Следовательно, при разработке новых лекарственных соединений требуется учитывать взаимодействия веществ с вышеуказанными ферментами при прогнозе и интерпретации их фармакодинамических (терапевтических и побочных) и фармакокинетических (биотрансформация) свойств.

Для экспрессной и/или предварительной оценки таких взаимодействий используются компьютерное моделирование белок-лигандных взаимодействий и различные экспериментальные тест-системы. Использование флуоресци-

рующих веществ, способных взаимодействовать со стероид-превращающими ферментами, будет значительно увеличивать их чувствительность и селективность определения параметров взаимодействия белков-мишеней с лекарствами при помощи таких тест-систем. В данном аспекте используются, например, 22-(*N*-(7-нитробенз-2-окса-1,3-диазол-4-ил)амино)-23,24-биснор-5-холен-3 β -ол (22-*NBD*-холестерин, 22НБДХ), 25-[*N*-[(7-нитробенз-2-окса-1,3-диазол-4-ил)-метил]амино]-27-нор-холестерин (25-*NBD*-холестерин, 25НБДХ) и 9-(диэтиламино)-5Н-бензо[а]феноксазин-5-он (Нильский красный, НК) [7, 8].

В данной работе обобщены полученные в лаборатории биохимии лекарственных препаратов НИИ ФХП БГУ в 2010–2013 гг. результаты в области исследования биотрансформации флуоресцирующих веществ стероид-превращающими ферментами с использованием компьютерного моделирования (молекулярный докинг) и экспериментальных подходов.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

В работе использовали флуоресцирующие вещества 25НБДХ («*Avanti*»), 22НБДХ и НК («*Sigma*»), трансгенные дрожжи *Saccharomyces cerevisiae* *YE-p5117 α* , экспрессирующих «встроенный» генно-инженерными методами *CYP17* под контролем промотора *GAL10* (индукция галактозой), и *Yarrowia lipolytica*, экспрессирующие различные комбинации *CYP11A1*, *CYP17*, адренодоксинредуктазы (*AdR*), адренодоксина (*Ad*), НАДФН: цитохром Р450 редуктазы (*CPR*) под контролем промотора *ICL1* (индукция этанолом) [2]. Спектрофотометрические и спектрофлуориметрические измерения проводили с использованием приборов *UV-1202* («*Shimadzu*») и *SM2303* («Солар») соответственно. Реконструкцию активности стероид-трансформирующих систем осуществляли с помощью очищенных препаратов *CYP11A1*, *CYP17*, *AdR*, *Ad*, *CPR*, а также ХОКС из бактерии *Brevibacterium sterolicum* и ХДГ из бактерии *Nocardia sp.* («*Sigma*»). Для анализа и выделения продуктов превращения флуоресцирующих веществ применяли тонкослойную хроматографию (ТСХ), высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) со спектрофото- и флуориметрическим детектированием (хроматографы «*Shimadzu*» с детекторами *SPD-M10A* и *RF-10Ax1*), ВЭЖХ с масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС) системы *LCMS 2020* («*Shimadzu*»), а также масс-спектрометрии с ионизацией электронным ударом (ЭУ-МС) системы *QP2010* + («*Shimadzu*»). Для исследований *in silico* применяли следующие программы: *BLAST* (поиск гомологичных белков), *Autodock* (белок-лигандный докинг), а также *ChemOffice* и *HyperChem* (квантово-химические расчеты).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Взаимодействие 22НБДХ со стероид-превращающими оксидо-редуктазами ХОКС, ХДГ и CYP11A1. 22НБДХ и 25НБДХ являются флуоресцирующими аналогами холестерина, широко применяемыми в биохимических и

биофизических исследованиях по изучению транспорта и превращения этого важного природного липида, а также его взаимодействия с различными белками [7, 9]. Авторами данной статьи было проведено компьютерное моделирование белок-лигандного взаимодействия (докинг), показавшее, что 22НБДХ и 25НБДХ способны связываться в активном центре ХОКС бактерии *Brevibacterium sterolicum* так, что их β -гидроксильные группы располагаются в пределах 0,4 нм от редокс-активного изоаллоксазинового фрагмента *FAD* этого фермента и его каталитически важных остатков *His447* и *Glu361* [9–12]. Далее экспериментально с использованием ВЭЖХ-МС было доказано, что ХОКС *B. sterolicum* катализируют превращение 22НБДХ и 25НБДХ в соответствующие 3-кето-4-еновые производные – 22НБДХ-4-ен-3-он (ионы $[M - H]^-$ с m/z 491 для продукта против 493 для субстрата) и 25НБДХ-4-ен-3-он (ионы $[M + K]^+$ с m/z 601 для продукта против 603 для субстрата) соответственно. Следовательно, ферментативное превращение этих стероидов посредством ХОКС происходит таким же образом, как для холестерина и других β -гидрокси-5-ен стероидов – природных субстратов ХОКС [11–14].

Аналогично авторы данной статьи установили, что при совместной инкубации 22НБДХ или 25НБДХ с ХДГ *Nocardia sp.* и $НАД^+$ происходит образование восстановленной формы никотинамидаденин динуклеотидного кофактора ($НАДН$), что регистрируется по увеличению интенсивности флуоресценции при λ 470 нм в условиях возбуждения светом при 340 нм. ВЭЖХ-МС анализ позволил установить, что в данном случае 22НБДХ окисляется с образованием 22НБДХ-4-ен-3-она (основной продукт) и изомерного ему 3-кето-5-енового производного – 22НБДХ-5-ен-3-она (минорный продукт). Аналогичный путь превращений был доказан и для 25НБДХ. Обобщенная схема биотрансформации данных флуоресцирующих стероидов ферментами ХОКС и ХДГ бактерий показана на рис. 1 [11–15].

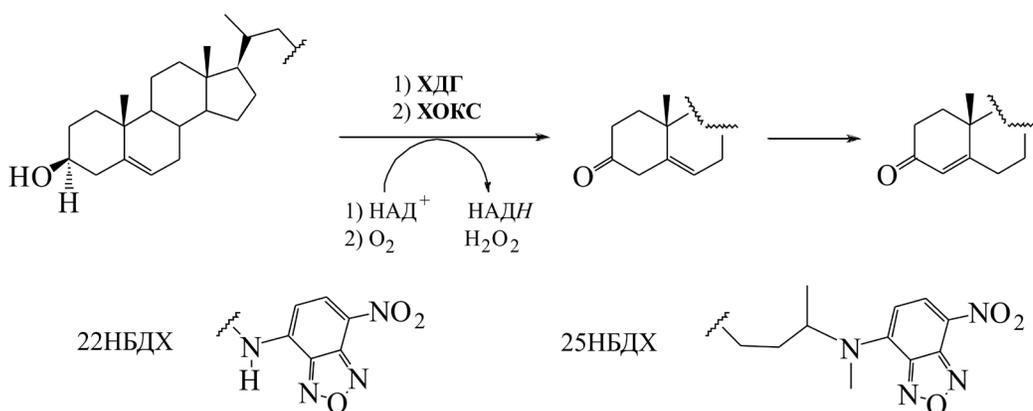


Рис. 1. Обобщенная схема превращения 22НБДХ и 25НБДХ под действием ХОКС (1) или ХДГ (2) микроорганизмов [11–15]

Аналогичные превращения были зарегистрированы при инкубации 22НБДХ или 25НБДХ с клетками патогенных бактерии *Pseudomonas aeruginosa* (синегнойной палочки), анализ базы данных генома которой показал наличие у этого микроорганизма ХОКС и ХДГ. Данное обстоятельство может быть использовано как основа способа обнаружения микроорганизмов, экспрессирующих такие ферменты [12, 14]. Необходимо отметить значительное структурно-функциональное сходство ХДГ микроорганизмов и 3β -ГСД млекопитающих, что позволяет предположить, что 22НБДХ и 25НБДХ могут превращаться также и под действием 3β -ГСД. Эти обстоятельства интересны для выявления особенностей строения активных центров данных оксидоредуктаз, трехмерная структура которых окончательно не определена [14].

22НБДХ-4-ен-3-он был выделен и очищен при помощи экстракции, ТСХ и ВЭЖХ. Структура этого соединения была доказана при помощи ЭУ-МС и спектроскопии протонного магнитного резонанса [10, 14]. 22НБДХ-4-ен-3-он является 3-кето-4-ен стероидом, как и тестостерон – основной андроген млекопитающих. Было проведено моделирование взаимодействия андрогенового рецептора (код *PDB*: 1z95) с 22НБДХ-4-ен-3-он и бикалутамидом (сильным селективным антагонистом андрогеновых рецепторов – лекарством для терапии рака предстательной железы). Рассчитанные константы взаимодействия составили 21 и 93 нмоль/дм³ соответственно. Это указывает на возможность использования 22НБДХ-4-ен-3-она в качестве аффинного флуоресцирующего лиганда андрогеновых рецепторов.

Далее было проведено исследование взаимодействия 22НБДХ с *CYP11A1* (цитохромом *P450sc*), катализирующим первую стадию биосинтеза стероидных гормонов у млекопитающих. Докинг 22НБДХ в активный центр *CYP11A1* быка (код *PDB*: 3MZS) продемонстрировал большую вероятность высокоаффинного связывания этого стероида вблизи гема данного фермента. Согласно рассчитанной геометрии фермент-лигандного комплекса флуоресцирующая *NBD*-группа 22НБДХ располагается в окружении гидрофобных остатков аминокислот (*Trp88*, *Leu102*, *Phe203*), что является предпосылкой для флуориметрического контроля взаимодействия этого стероида с *CYP11A1*. Полярные группы остатков *Gln377* и *Thr354* расположены вблизи 3β -гидроксильной группы, указывая на возможность образования важной водородной связи. С использованием ВЭЖХ-МС анализа установлено, что 22НБДХ способен подвергаться *CYP11A1*-зависимому превращению в реконструированной системе *CYP11A1-Ad-AdR-НАДФН* с образованием 7-нитробенз[с][1,2,5]оксадиазол-4-амин (*NBD-NH₂*) в качестве основного флуоресцентного продукта (рис. 2) [10, 14-17].

Структура продукта превращения 22НБДХ посредством полной ферментной системы *CYP11A1* была подтверждена масс-спектрометрическими методами ВЭЖХ-МС (ион $[M - H]^-$ с m/z 179) и ЭУ-МС (ион M^+ с m/z 180; совпадение со спектром *NBD-NH₂* в библиотеке масс-спектров Wiley8). Предположено, что катализируемый разрыв C22-N23 связи протекает через пере-

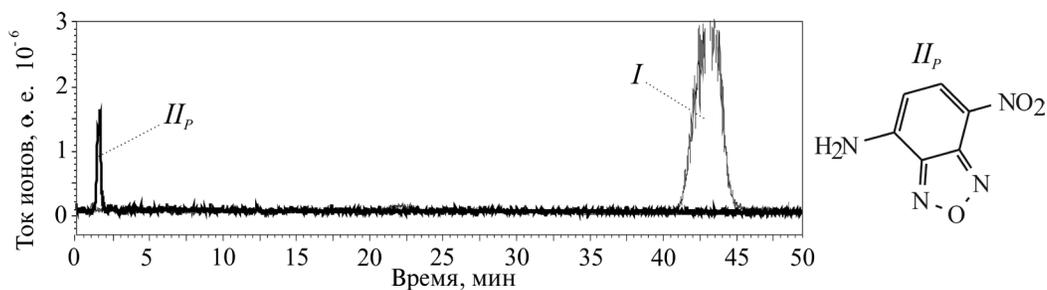


Рис. 2. Данные ВЭЖХ-МС анализа превращения 22НБДХ ферментом CYP11A1:
а – хроматографическая кривая, показывающая разделение субстрата (I, 22НБДХ)
и образующегося при его превращении продукта с m/z 179 (II_p) (показаны
40-кратно мультиплицированные сигналы анионов с m/z 179 и 493);
б – установленная структура продукта II_p (NBD-NH₂)

группировку 22-гидроксилированного интермедиата по схеме «классического» цитохром P450-опосредованного N-деалкилирования [14].

Альтернативные пути образования NBD-NH₂ возможны через окисление вероятного 20α-гидроксилированного интермедиата по 20-ОН-группе или N23 молекулы субстрата.

Синтез аналога 22НБДХ на основе прегненолона. С целью получения аналогов 22НБДХ с более короткой боковой цепью была проведена химическая модификация доступного природного стероида прегненолона согласно схеме на рис. 3.

Полученный таким образом продукт III (20НБДП) был выделен из реакционной среды (экстракция хлороформом, очистка колоночной хроматографией на силикагеле) и представлял собой сухой коричнево-красный порошок, образующий при растворении в хлороформе или этаноле желтые растворы с

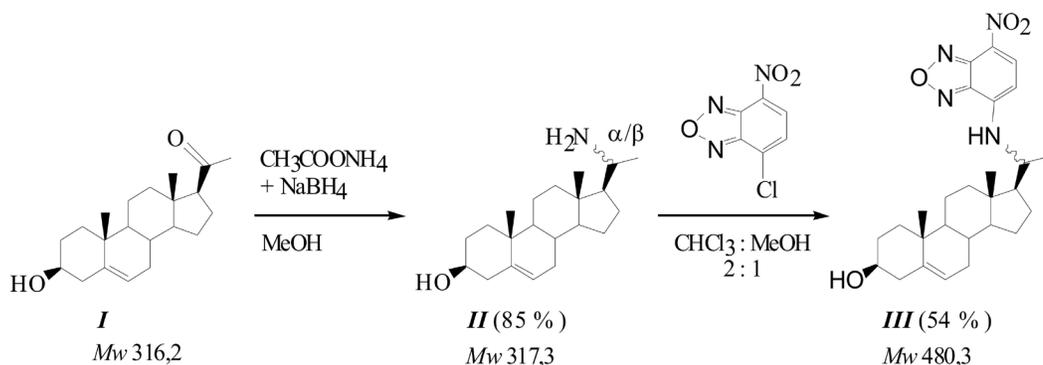


Рис. 3. Схема синтеза 20-((7-нитробензо[с][1,2,5]оксадиазол)-4-амино)-
прегн-5-ен-3β-ола (20НБДП) I – прегненолон, II – 20-амино-прегн-5-ен-3β-ол,
III – 20НБДП; под структурами веществ указаны их молекулярные массы (Mw)
и достигнутые величины выходов (в скобках)

ярко-зеленой флуоресценцией. ВЭЖХ-МС анализ подтвердил наличие в образце двух изомеров в соотношении примерно 1 : 1 с одинаковой молекулярной массой (480 а. е. м.; детектируются ионы $[M + H]^+$ с m/z 481 и ионы $[M - H]^-$ с m/z 479). Совокупность данных о белок-лигандных взаимодействиях 22НБДХ позволяют предполагать, что 20НБДП будет способен связываться и подвергаться биотрансформации стероид-превращающими ферментами надсемейств CYP, дегидрогеназ/редуктаз, альдо-кеторедуктаз и т. п.

Взаимодействие НК со стероид-превращающим CYP17. Ранее [18] было установлено, что флуоресцентный нестероидный краситель НК, широко используемый для обнаружения внутриклеточных «капель» нейтральных липидов, является субстратом для основного фермента, метаболизирующего лекарства – цитохрома *P450 CYP3A4*. Известно, что субстратами *CYP3A4* также являются стероиды (тестостерон, прогестерон и некоторые другие) [19]. Нами было предположено, что *CYP17*, субстратом которого является прогестерон, потенциально может взаимодействовать с НК. Далее было проведено компьютерное моделирование взаимодействия НК с данным ферментом. Результаты докинга НК в активный центр 3D-структуры *CYP17* (код *PBD: 3RUK*) подтвердили возможность связывания этого красителя в активном центре данного фермента. Были получены две близкие по величинам энергий связывания [12] конформации белок-лигандного взаимодействия, одна из которых позволяет протекание *N*-деэтилирования НК цитохромом *CYP17* вследствие локализации диэтиламино-группы НК в пределах 0,4 нм от гема этого фермента. Согласно полученным результатам аминокислотные остатки *Arg239* и *Asn202* могут образовывать водородные связи с полярными фрагментами НК.

Проведенный авторами ВЭЖХ-МС анализ позволил установить, что трансгенные дрожжи *Yarrowia lipolytica*, экспрессирующие *CYP17*, способны осуществлять *N*-деалкилирование НК: молекулярные массы метаболитов НК *M1* и *M2* были определены как 290 и 262 а. е. м. (по m/z доминантных катионов $[M + H]^+$) в соответствии с данными на рис. 4 [12, 15, 17, 20].

Для дальнейшего доказательства участия *CYP17* в процессе *N*-деэтилирования НК трансгенными дрожжами были проведены 24 ч превращения данного красителя с клетками с использованием следующих штаммов: *S. cerevisiae* *YEp5117a*, экспрессирующего *CYP17*, природного контрольного штамма *S. cerevisiae*, штамма *Y. lipolytica* *DE8-84*, экспрессирующего *CYP17*, *Ad* и *AdR*, и штамма *Y. lipolytica* *DE7-74*, экспрессирующего *Ad* и *AdR* (без *CYP17*). Было установлено, что за 24 ч степень превращения НК клетками *Y. lipolytica* *DE8-84* и *S. cerevisiae* *YEp5117a* составила $79 \pm 2\%$ и $16 \pm 3\%$ соответственно, тогда как в случае штаммов, не синтезирующих *CYP17*, эта величина не превышала 3% [12]. Большая степень биотрансформации НК штаммом *Y. lipolytica* *DE8-84* по сравнению с таковой для *S. cerevisiae* *YEp5117a* может быть обусловлена рядом причин. Среди них: 1) секреция клетками *Y. lipolytica* во внеклеточную среду белкового эмульгатора, 2) большое количество у *Y. lipolytica* внутриклеточных липидных капель (мест накопления НК) и 3) стимулирующий эффект

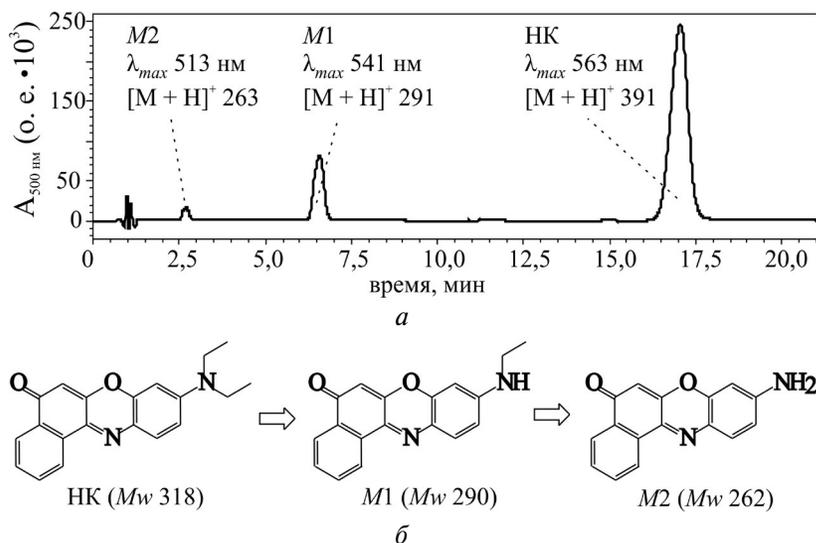


Рис. 4. Данные ВЭЖХ-МС анализа превращения НК ферментом *CYP17*:
а – хроматографическая кривая, показывающая разделение НК и образующегося
при его превращении продуктов *M1* и *M2*; б – схема *N*-деалкилирования НК
под действием *CYP17*

системы *Ad + AdR* на активность *CYP17* [12, 15]. Моделирование взаимодействия НК с *CYP11A1* (другим важным цитохромом *P450* стероидогенеза млекопитающих) также показало высокую вероятность их взаимодействия как субстрата и фермента (энергия связывания $-38,81$ кДж/моль, причем диэтиламино-группа НК локализована в пределах $0,4$ нм от гема этого фермента).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Получены новые экспериментальные данные о взаимодействии трех флуоресцирующих веществ (22-NBD-холестерина (22НБДХ), 25-NBD-холестерина (25НБДХ), Нильского красного (НК)) со стероид-превращающими оксидоредуктазами микроорганизмов (бактериальными холестериноксидазой (ХОКС) и холестериндегидрогеназой (ХДГ)), а также млекопитающих (цитохромы *P450 CYP17* и *CYP11A1*). Установлено, что 22НБДХ и 25НБДХ превращаются ХОКС и ХДГ с образованием 3-кето-4-еновых производных этих соединений в качестве основных продуктов. Выделен и очищен соответствующий продукт превращения 22НБДХ – 22НБДХ-4-ен-3-он. Определено, что 22НБДХ превращается *CYP11A1*-зависимой монооксигеназной системой с образованием 7-нитробенз[с][1,2,5]оксадиазол-4-амина (*NBD-NH₂*) в качестве основного флуоресцирующего продукта. Предложена и апробирована схема химического синтеза аналога 22НБДХ, а именно 20-((7-нитробензо[с][1,2,5]оксадиазол)-4-амино)-прегн-5-ен-3β-ола, из прегненолона. Результаты докинга показы-

вают, что НК способен связываться с *CYP17*, а также *CYP11A1* так, что диэтиламино-группа этого красителя располагается в непосредственной близости от редокс-активных гемовых коферментов этих цитохромов *P450*. Экспериментально доказано, что НК превращается клетками трансгенных дрожжей, экспрессирующими *CYP17*, с образованием моно- и ди-*N*-деалкилированных производных.

Полученные данные открывают возможности для: 1) ферментативного получения новых флуоресцирующих 3-кето-4-еновых производных стероидов — потенциальных «зондов» для изучения свойств ряда ферментов и рецепторов; 2) разработки способов обнаружения холестерина-превращающих микроорганизмов; 3) выявления особенностей строения активного центра ХДГ и близкой по структуре и функциям 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы; 4) выяснения механизма расщепления C20-C22 связи цитохромом *CYP11A1*.

Работа выполнена в рамках задания № 2.29 подпрограммы Химфармсинтез ГПНИ «Фундаментальная и прикладная медицина».

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЕ ССЫЛКИ

1. Miller W. L., Auchus R. J. // *Endocr. Rev.* 2011. Vol. 32. P. 81–151.
2. Новикова Л. А., Фалетров Я. В., Ковалева И. Е. [и др.] // *Успехи биол. хим.* 2009. Т. 49. С. 159–208.
3. Mauersberger S., Novikova L. A., Shkumatov V. M. In: *Yarrowia lipolytica* Microbiology Monograph / Ed. by G. Barth. Springer Verlag, 2013. P. 171–226.
4. Brzostek A., Dziadek B., Rumijowska-Galewicz A. [et al.] // *FEMS Microbiol. Lett.* 2007. Vol. 275. P. 106–112.
5. Thomas S. T., Yang X., Sampson N. S. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2011. Vol. 21. P. 2216–2219.
6. McLean K. J., Dunford A. J., Neeli R. [et al.] // *Arch. Biochem. Biophys.* 2007. Vol. 464. P. 228–240.
7. Scheidt H. A., Muller P., Herrmann A. [et al.] // *J. Biol. Chem.* 2003. Vol. 278. P. 45563–45569.
8. Kimura K., Yamaoka M., Kamisaka Y. // *J. Microbiol. Met.* 2004. Vol. 56. P. 331–338.
9. Фалетров Я. В., Казакевич Ю. К., Фролова Н. С. [и др.] // Молекулярные, мембранные и клеточные основы функционирования биосистем : материалы междунар. конф., г. Минск, 23–25 июня 2010 г. Минск : Изд. центр БГУ, 2010. С. 145–147.
10. Фалетров Я. В., Фролова Н. С., Рудая Е. В. [и др.] // *Химия природ. соед.* 2012. № 1. С. 154–155.
11. Faletrov Y. V., Kazakevich Yu. K., Bialevich K. I. [et al.] // *FEBS J.* 2011. Vol. 278, Suppl. 1. P. 368.
12. Faletrov Y. V., Frolova N. S., Hlushko H. V. [et al.] // *FEBS J.* 2013. Vol. 280. P. 3109–3119.
13. Фалетров Я. В., Казакевич Ю. К., Фролова Н. С. [и др.] // Молекулярные, мембранные и клеточные основы функционирования биосистем : материалы междунар. конф., г. Минск, 19–21 июня 2012 г. Минск : Изд. центр БГУ, 2012. С. 102–104.

14. *Faletrov Ya. V., Bialevich K. I., Edimecheva I. P.* [et al.] // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2013. Vol. 134. P. 59–66.

15. *Faletrov Ya. V., Rudaya E. V., Sivoplyasova A. V.* [et. al.] // *Catalytic mechanisms by biological systems: materials of international conference – Groningen, The Netherlands, 7–10 October 2012.* P. 99–100

16. *Фалетров Я. В., Белевич Е. И., Стреха И. С.* [и др.] // *Вестн. БГУ. Сер. 2.* 2010. № 3. С. 39–42.

17. *Фалетров Я. В., Рудая Е. В., Сивоплясова А.В.* [и др.] // *Химия, структура и функция биомолекул : материалы IV Междунар. науч. конф., г. Минск, 17–19 окт. 2012 г. Минск, 2012.* С. 218–219.

18. *Lampe J. N., Fernandez C., Nath A.* [et al.] // *Biochemistry.* 2008. Vol. 47. P. 509–516.

19. *Yamazaki H., Shimada T.* // *Arch. Biochem. Biophys.* 1997. Vol. 346. P. 161-169.

20. *Фалетров Я. В., Сивоплясова А. В., Рудая Е. В.* [и др.] // *Молекулярные, мембранные и клеточные основы функционирования биосистем : материалы междунар. конф., г. Минск, 19–21 июня 2012 г. Минск : Изд. центр БГУ, 2012.* С. 105–107.

Поступила в редакцию 01.11.2013.

УДК 577.878 + 577.115.4

И. Л. ЮРКОВА

СВОБОДНОРАДИКАЛЬНАЯ ФРАГМЕНТАЦИЯ В ПОЛЯРНОЙ ЧАСТИ ЛИПИДОВ – НОВЫЙ ПУТЬ ДЕСТРУКЦИИ И ОБРАЗОВАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ МОЛЕКУЛ

НИИ физико-химических проблем

Белорусского государственного университета, Минск, Беларусь

Установлено, что глицеро- и сфинголипиды, содержащие ОН-группу в полярной части молекул, подвергаются свободнорадикальной фрагментации. В результате фрагментации происходит деструкция липидов с разрывом эфирных, *O*-гликозидных и амидных связей. Одним из следствий фрагментации является образование глицерофосфатидов, диацилглицеринов, церамидов и амидов жирных кислот, обладающих функциями вторичных мессенджеров в биосистемах. Ключевая стадия процесса – распад α -гидроксилсодержащих углеродцентрированных радикалов с разрывом двух β -связей. Показано, что свободнорадикальная фрагментация – один из основных процессов, реализующихся при действии ионизирующего излучения на липиды, а в деаэрированных системах становится преобладающим. Производные хинонов более эффективно ингибируют фрагментацию липидов, чем их восстановленные формы. Свободнорадикальная фрагментация липидов реализуется *in vitro* и *in vivo* в условиях металл-опосредованного генерирования активных частиц.

It has been established that lipids containing OH-group in polar part of molecules undergo free-radical fragmentation. The fragmentation leads to destruction of lipids with the rupture of ester, glycoside or amide bonding. One of the fragmentation consequences is the formation of glycerophosphatides, diacylglycerols, ceramides and fatty acid amides that have a second messenger function in biosystems. Key stage of the process is the decomposition of α -hydroxyl-containing carbon-centered radicals involving a rupture of two β -bonds. It is established that free-radical fragmentation is one of the basic processes realized under the action of ionizing radiation on lipids. In deaerated systems the fragmentation becomes the prevailing process. Quinone derivatives inhibit the fragmentation of lipids more effectively than their restored forms. Free-radical fragmentation of lipids occurs *in vitro* and *in vivo* under conditions of metal-mediated generating of active species.

Ключевые слова: фосфолипиды; сфинголипиды; церамиды; активные формы кислорода; свободнорадикальная фрагментация липидов.

Keywords: phospholipids; sphingolipids; ceramides; reactive oxygen species; free-radical fragmentation of lipids.

В настоящее время известно [1–3], что в основе патогенеза многочисленных заболеваний (иммунодефицитные состояния, нейродегенеративные патологии, воспаления, преждевременное старение, рак и др.) лежат процессы, опосредованные активными формами кислорода и азота ($O_2^{\cdot-}$, H_2O_2 , $HClO$, HO^{\cdot} , $\cdot NO$, $\cdot NO_2$, $ONOO^-$) (АФК). Образование АФК в организме контролируется системой антиоксидантной защиты, но при нарушении баланса оксиданты/антиоксиданты АФК могут приводить к повреждению компонентов клетки, включая липиды [1–3]. Кроме того, АФК участвуют в регулировании процессов инициации и задержки клеточного роста, клеточного выживания и апоптоза [3–5]. Несмотря на многочисленные экспериментальные данные, свидетельствующие о важной роли АФК в клеточной сигнализации, все еще мало известно о специфических механизмах их действия. Одним из возможных путей вовлечения АФК в сигнальную трансдукцию может быть инициация посредством АФК-реакций, приводящих к образованию сигнальных липидов [3–5].

Глицеро- и сфинголипиды (рис. 1), содержание которых в биомембранах может составлять от 25 до 80 % [6], являются амфифильными соединениями и при их взаимодействии с АФК, реакции могут протекать с участием как гидрофобных, так и гидрофильных частей. Однако проводимые более полувека исследования в этой области преимущественно направлены на гомолитические реакции в гидрофобном фрагменте, а именно на пероксидное окисление липидов (ПОЛ) [2, 7, 8].

В результате ПОЛ в молекуле липида трансформируются остатки полиненасыщенных жирных кислот, но при этом не происходит расщепления эфирных связей и не изменяется гидрофильный фрагмент. Однако именно полярная часть липидов обращена в водную фазу, где образуются АФК, и именно она подвергается атаке таких активных частиц, как гидроксильные радикалы [9].

В наших работах [10–33] впервые показано, что липиды, содержащие в полярной части свободную HO -группу, помимо ПОЛ могут подвергаться процессу свободнорадикальной фрагментации (СРФ), при этом в молекулах ли-

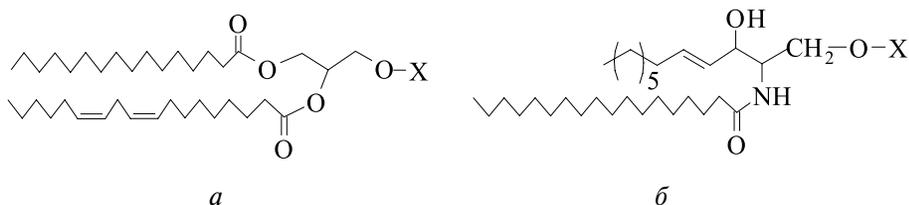


Рис. 1. Структурные формулы: *a* – глицеролипидов и *b* – сфинголипидов.

X = H: *a* – 1,2-диацилглицерин; *b* – N-ацилсфингозин (церамид);

X = остаток углевода: *a* – глицерогликолипид; *b* – гликофинголипид;

X = эфир фосфорной кислоты: *a* – глицерофосфолипид;

b – сфингофосфолипид

пидов происходит разрыв эфирных, *O*-гликозидных и амидных связей. Одним из следствий фрагментации является образование глицерофосфатидов, церамидов и амидов жирных кислот, обладающих функциями вторичных мессенджеров в биосистемах. Изложение данных о свободнорадикальной фрагментации глицеро- и сфинголипидов является целью данной статьи.

СВОБОДНОРАДИКАЛЬНАЯ ФРАГМЕНТАЦИЯ ГЛИЦЕРОФОСФОЛИПИДОВ

Влияние строения полярной части глицерофосфолипидов на их способность фрагментировать. При изучении свободнорадикальных превращений различных глицерофосфолипидов (рис. 2) методом стационарного радиолита было установлено [10–15], что фосфатидилинозит (ФИ) и фосфатидилглицерин (ФГ), содержащие остатки полиолов в гидрофильной части, подвергаются деструкции с образованием фосфатидной кислоты (ФК).

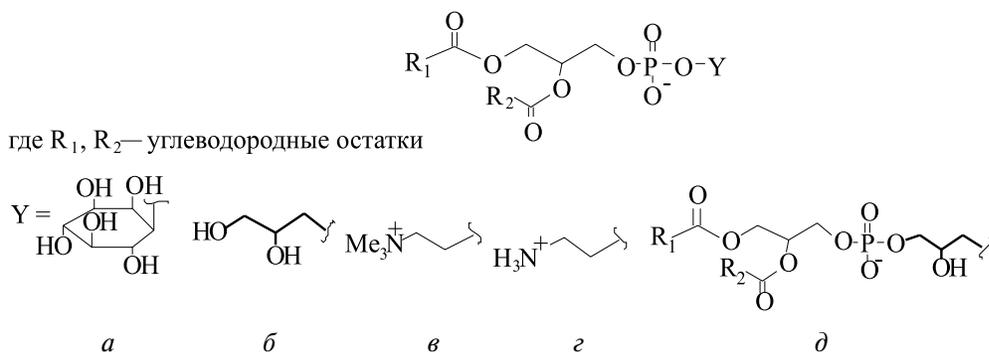


Рис. 2. Структурные формулы: *a* — фосфатидилинозита; *б* — фосфатидилглицерина; *в* — фосфатидилхолина; *г* — фосфатидилэтанолamina; *д* — кардиолипина

Разрыв фосфоэфирной связи в молекулах ФИ и ФГ и, как следствие, образование ФК — результат реализации в их полярной части реакции свободнорадикальной фрагментации (рис. 3). Сущность процесса заключается в том, что при взаимодействии радикалов HO^\cdot , продуктов радиолита воды [2], с гидрофильной частью глицерофосфолипидов образуются α -гидроксилсодержащие углеродцентрированные радикалы с неспаренным электроном в β -положении к фосфоэфирной связи $-\text{OCH}_2-\text{C}^\cdot(\text{OH})-\text{CH}_2\text{O}-$, которые распадаются с разрывом двух β -связей по отношению к радикальному центру с образованием молекулярного продукта и радикального интермедиата. Образование ФК — один из основных процессов радиолита исследованных липидов, так как величины ее радиационно-химических выходов составляют ~ 50–70 % от выхода радикалов HO^\cdot [11–15].

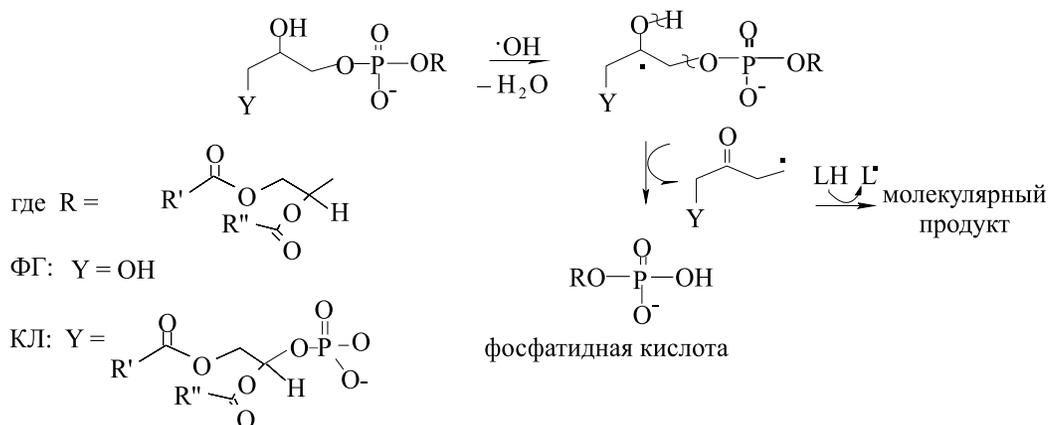


Рис. 3. Схема фрагментации фосфатидилглицерина (ФГ) и кардиолипина (КЛ)

Действие окислительно-восстановительных систем ($\text{Fe}^{2+}(\text{Cu}^{2+})-\text{H}_2\text{O}_2$ или $\text{Fe}^{2+}(\text{Cu}^{2+})-\text{H}_2\text{O}_2$ -аскорбат), способных генерировать радикалы HO^\cdot [2], на фосфатидилглицеринах в составе модельных мембран также приводит к образованию ФК [16]. Важную роль частиц HO^\cdot в иницировании фрагментации фосфолипидов подтверждают данные о влиянии на ее протекание акцепторов активных частиц. Действие маннитола, пропан-2-ола или азиды натрия, эффективных акцепторов HO^\cdot радикалов [2], приводит к существенному ингибированию данного процесса, что обуславливает снижение количества продукта в 3–4 раза [17].

Исследование свободнорадикальных реакций фосфатидилхолина (ФХ) и фосфатидилэтанолamina (ФЭ), не имеющих в гидрофильной части гидроксильных групп (рис. 2), методами ТСХ и МАЛДИ масс-спектрометрии показало, что данные липиды устойчивы к деструкции с разрывом эфирных связей [11, 12, 18].

Влияние строения полярной части глицерофосфолипидов на их способность подвергаться фрагментации при действии инициаторов свободнорадикальных реакций хорошо прослеживается из сравнения данных, полученных для 1,2-дигексадеканойл-*sn*-глицеро-3-фосфохолина (1,2-дипальмитойлфосфатидилхолин, ДПФХ) и 1-гексадеканойл-*sn*-глицеро-3-фосфохолина (лизо-ФХ) [11, 12]. При взаимодействии частиц HO^\cdot с полярной частью лизо-ФХ образуются α -гидроксилсодержащие радикалы $-\text{OCH}_2-\text{C}^\cdot(\text{OH})-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}_{15}\text{H}_{31}$. Их фрагментация с разрывом двух β -связей приводит, в зависимости от направления распада, к фосфохолину и радикальному интермедиату, который восстанавливается до пальмитоксиацетона (ПА), либо к гексадекановой кислоте (ГК). Свободнорадикальные превращения ДПФХ не приводят к образованию фосфохолина и ГК. Эти результаты указывают на то, что наличие свободной OH-группы в β -положении к (фосфо)эфирной связи в молекуле глицерофосфолипидов определяет его способность к СРФ.

Подтверждением такого заключения служат и результаты исследований свободнорадикальных превращений 1,2-дигексадеканоил-*sn*-глицеро-3-фосфо-(1'-*sn*-глицерина) (дипальмитоилфосфатидилглицерин, ДПФГ) и 1-гексадеканоил-*sn*-глицеро-3-фосфо-(1'-*sn*-глицерина) (лизо-ФГ) методом стационарного радиолиза. ДПФГ в гидрофильной части содержит одну свободную HO-группу, и для него возможно образование одного типа α -гидроксилсодержащих радикалов $\text{HOCH}_2-\text{C}^\cdot(\text{OH})-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{O}^-)\text{OX}$, распад которых приводит к образованию фосфатидной кислоты и радикального интермедиата (см. рис. 3) [11, 12]. Последний может восстанавливаться до 1-гидрокси-2-пропанона. Генерирование радикалов такого типа характерно и для лизо-ФГ. Данный липид, как и ДПФГ, подвергается деструкции с образованием фосфатидной кислоты (в данном случае это 1-гексадеканоил-*sn*-глицеро-3-фосфат, лизо-ФК) и 1-гидрокси-2-пропанона. Замена в молекуле лизо-ФГ ацильного остатка на HO-группу у C2-атома глицеринового остатка приводит к тому, что для него в отличие от ДПФГ возможно образование α -гидроксилсодержащих радикалов другого типа: $-\text{OCH}_2-\text{C}^\cdot(\text{OH})-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}_{15}\text{H}_{31}$. Их распад приводит к появлению пальмитоксиацетона и гексадекановой кислоты, которые не детектированы среди продуктов радиолиза ДПФГ.

Свободнорадикальная фрагментация глицерофосфолипидов нашла объяснение с позиций о согласованном механизме процесса [11, 12]. С этой точки зрения в молекуле липида необходимо наличие подвижного H-атома в функциональной группе, что делает возможным переходное циклическое состояние и способствует фрагментации радикалов с неспаренным электроном на атоме C в β -положении к (фосфо)эфирной связи.

Фрагментация кардиолипина в модельных и митохондриальных мембранах. К глицерофосфолипидам, содержащим свободную OH-группу в полярной части, относится и кардиолипин (КЛ) (см. рис. 2), уникальный липид с димерной структурой, составляющий ~ 25 % от общих липидов митохондриальной мембраны. Митохондрии являются основным источником АФК в клетках [3]. Было показано [14, 15, 19–21], что гидрофильная часть КЛ подвергается СРФ. В результате происходит его деструкция с разрывом фосфоэфирной связи и образованием молекулярного продукта – фосфатидной кислоты, а также радикального интермедиата, который восстанавливается до фосфатидилгидроксиацетона (ФГА) (см. рис. 3). Последний не является нативным липидом и может служить маркером процесса.

В модельных мембранах в условиях $\text{Fe}^{2+}/\text{Cu}^{2+}$ -опосредованного генерирования радикалов HO^\cdot наблюдали снижение уровня КЛ, коррелирующее с накоплением ФК и ФГА [19–21]. Методами ТСХ и ТСХ-МАЛДИ масс-спектрометрии установлено, что ФК, ацильный состав которой в соответствии с механизмом фрагментации идентичен КЛ, накапливается в изолированных митохондриях, подвергнутых окислительному стрессу [21], а также в митохондриях генетически модифицированных *Atp7b*^{-/-} мышей [22]. Последние являются моделью для изучения молекулярных механизмов болезни Вильсона и

характеризуются значительным накоплением меди (в ~ 12 – 18 раз) в печени в сравнении с контрольными особями.

Расход КЛ и рост концентрации ФК и ФГА наблюдался в модельной фосфолипидной мембране с включенным в нее феррицитохромом *c* в присутствии H_2O_2 и аскорбиновой кислоты [23]. Снижение уровня КЛ и одновременное освобождение цитохрома *c* из митохондрий в цитозоль происходит в ответ на воздействие различных индукторов апоптоза, в частности АФК [3]. То, что цитохром *c* опосредует СРФ в полярной части КЛ, может иметь важное значение для установления механизма нарушения взаимодействия КЛ и цитохрома *c* при развитии апоптоза.

Влияние ионов кальция, кислорода, альбумина, моноацилглицеринов и аналогов витаминов Е, К, Q на фрагментацию фосфатидилглицеринов. Установление свободнорадикальной фрагментации липидов определило необходимость изучения влияния на нее различных веществ, играющих важную роль в биохимических процессах в клетках, а также поиска путей ее регулирования.

Ионы Ca^{2+} вовлечены в регуляцию мембранных процессов [6]. Было установлено [24], что ионы Ca^{2+} снижают выход продуктов радиационно-иницированной фрагментации фосфатидилглицерина в $1,5$ – 2 раза в зависимости от концентрации катионов в системе. Образование комплекса Ca^{2+} с электроотрицательной фосфатной группой ФГ, очевидно, приводит к нейтрализации заряда и перераспределению электронной плотности в переходном циклическом состоянии α -гидроксилсодержащего углеродцентрированного радикала, вследствие чего согласованный разрыв двух β -связей становится менее выгодным.

Кислород играет ключевую роль в энергетике большинства живых существ [2]. Насыщение водных дисперсий липидов кислородом сопровождается двукратным снижением выхода продуктов фрагментации в сравнении с деаэрированными средами [13, 19]. Известно [2], что кислород взаимодействует с углеродцентрированными радикалами с высокой константой скорости $\sim 10^9$ л \cdot моль $^{-1}$ с $^{-1}$. α -Гидроксилсодержащие $-OCH_2-C(OH)-CH_2O-$ радикалы, образующиеся в полярной части липидов, взаимодействуют с O_2 , и этот процесс конкурирует с реакцией их фрагментации. Ингибирующее влияние кислорода на СРФ проявляется в меньшей степени для фосфолипидов, содержащих остатки полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), что, вероятно, является следствием конкуренции между реакцией фрагментации и пероксидным окислением ПНЖК, на реализацию которого в гидрофобной части расходуется кислород [13].

Было установлено протекторное действие производных бифенолов и хинонов, моделирующих различные структурные фрагменты природных антиоксидантов (витаминов Е и К, убихинонов Q_{10} , флавоноидов), на процесс СРФ фосфолипидов [25]. С одной стороны, влияние указанных веществ может проявляться на стадии инициирования, так как они эффективно взаимо-

действуют с радикалами HO^\cdot [2]. С другой стороны, хиноидные соединения способны окислять первичные радикалы $-\text{OCH}_2-\text{C}^\cdot(\text{OH})-\text{CH}_2\text{O}-$, образующиеся в полярной части липидов, и этот процесс может быть конкурентным реакции их фрагментации [25]. Этим можно объяснить больший ингибирующий эффект хинонов (снижение выхода продуктов в $\sim 1,8$ раза) в сравнении с фенольными соединениями (в $\sim 1,5$ раза). Различие во влиянии хиноидных и фенольных соединений на фрагментацию менее выражено в условиях Cu^{2+} -опосредованного генерирования радикалов HO^\cdot . Ионы Cu^{2+} могут окислять бифенолы до хинонов, которые, в свою очередь, способны окислять радикалы липида в его полярной части, как указывалось выше.

Альбумин, основной белок плазмы, проявляет антиоксидантные свойства в биосистемах [2]. В работе [26] установлено, что альбумин оказывает ингибирующее влияние на фрагментацию фосфолипидов, индуцированную γ -излучением или Cu^{2+} -содержащей системой. Белок снижает радиационно-химический выход продуктов фрагментации в 2 раза при соотношении липид : белок (30 : 1). Накопление продуктов Cu^{2+} -опосредованной фрагментации резко снижается (в ~ 4 раза) в присутствии альбумина.

В последние десятилетия широкое распространение получили функциональные продукты питания, которые обогащаются веществами, способствующими нормальной работе организма и повышающими его устойчивость к неблагоприятным факторам окружающей среды. Исследования *in vivo* и *in vitro* масел, обогащенных 1-моноацилглицеринами (МАГ), показали [34], что они проявляют антиоксидантные и антисклеротические свойства. Среди липидных компонентов именно МАГ способствуют повышению антиоксидантных свойств масел [34], хотя механизм такого действия глицеридов не выявлен. В работе [17] установлено, что в условиях $\text{Fe}^{2+}(\text{Cu}^{2+})$ -опосредованного генерирования радикалов HO^\cdot МАГ (монопальмитоилглицерин, моноолеоилглицерин, монолиноленоилглицерин) оказывают протекторное действие на свободнорадикальные превращения фосфолипидов как в гидрофильной, так и гидрофобной части мембраны. Введение МАГ в модельные мембраны сопровождается снижением уровня продуктов ПОЛ (в $\sim 1,7$ раза) и СРФ (в $\sim 1,4-1,5$ раза). При взаимодействии с частицами HO^\cdot МАГ могут подвергаться процессу СРФ [11]. Способность полярной части МАГ, встроенных в мембрану, эффективно взаимодействовать с гидроксильными радикалами может обуславливать их антиоксидантное действие.

Процессы ПОЛ и фрагментации в модельных мембранах. При действии АФК на модельные мембраны, включающие гидроксилсодержащие фосфолипиды, в гидрофобном слое реализуется процесс ПОЛ, а в гидрофильном — СРФ [13, 19]. Количество продуктов ПОЛ и фрагментации, образующихся при γ -облучении гидроксилсодержащих липидов, сравнимо [13, 19]. В деаэрированных средах концентрация первичных продуктов СРФ увеличивается в несколько раз в сравнении с первичными продуктами ПОЛ, т. е. преобладающим процессом при значительном уменьшении концентрации O_2 в систе-

ме становится фрагментация [13]. Это обстоятельство может иметь значение в биосистемах в условиях гипоксии.

Реализация СРФ в полярной части липидного бислоя оказывает влияние на протекание ПОЛ в липофильном слое модельных мембран при их γ -облучении [17, 27–29]. Окисление гидроксилсодержащего фосфатидилглицерина сопровождается накоплением продуктов в большем количестве (в 1,5–1,8 раза) по сравнению с окислением фосфатидилхолина при идентичности ацильных составов данных липидов [13]. Образующиеся в ходе СРФ продукты могут изменять свойства липидного бислоя и тем самым оказывать влияние на процессы, протекающие в его гидрофобной части. Накопление продуктов ПОЛ в γ -облученных ФХ-липосомах, содержащих ФК – молекулярный продукт фрагментации, происходит в большем количестве (в 1,7–2 раза), чем в липосомах из одного ФХ [13, 27, 30].

При введении различных глицерофосфолипидов в ФХ-липосомы наибольшее активирующее действие на радиационно-иницированное ПОЛ оказывали фосфолипиды, способные подвергаться фрагментации, что проявляется в достоверном увеличении (более чем в 2 раза) концентрации продуктов окисления [27, 28]. Однако в условиях $\text{Fe}^{2+}(\text{Cu}^{2+})$ -опосредованного генерирования радикалов HO^\cdot гидроксилсодержащие сфинго- и фосфолипиды оказывают протекторное действие на процесс ПОЛ в ФХ-липосомах [17]. При этом наибольшим протекторным эффектом обладают кардиолипин и цереброзиды, снижающие уровень продуктов окисления в $\sim 1,5$ – $1,6$ раза. При изучении радиолитических превращений липидов наибольшие выходы продуктов фрагментации наблюдали для КЛ и цереброзидов, что указывает на их высокую способность подвергаться СРФ [19, 32]. Такое различие в эффектах гидроксилсодержащих липидов на ПОЛ, инициированное физическим и химическим источниками АФК, можно объяснить различием в скорости развития процессов. На начальных этапах полярная часть гидроксилсодержащих липидов, обращенная в водную фазу, может эффективно реагировать с радикалами HO^\cdot , что подтверждается результатами по ингибирующему влиянию акцепторов частиц на фрагментацию [17, 23]. Далее деструкция липидов и ее продукты могут привести к образованию дефектов внутри липидного бислоя и тем самым способствовать инициированию ПОЛ, облегчая проникновение радикалов HO^\cdot внутрь гидрофобного слоя.

Следствием СРФ является не только деструкция молекул фосфолипидов, которые в биосистемах, помимо структурной роли, вовлечены в регуляцию сигнальных процессов [35]. Происходит также образование фосфатидной кислоты – важнейшего вторичного мессенджера, участвующего в регуляции клеточной пролиферации, дифференциации и апоптоза [36]. Клеточный уровень сигнальной ФК может быть быстро изменен в условиях стресса вследствие реализации различных механизмов, и в настоящее время известны только ферментативные пути ее генерирования [36]. Свободнорадикальная фрагментация фосфолипидов может быть новым АФК-опосредованным путем образования ФК в биосистемах.

СВОБОДНОРАДИКАЛЬНАЯ ФРАГМЕНТАЦИЯ СФИНГОЛИПИДОВ

Сфинголипиды содержат в полярной части ОН-группу в β -положении к *O*-гликозидной или амидной связи (см. рис. 1). Установлено [14, 16, 20, 31, 32], что при действии ионизирующего излучения или Fe^{2+} -содержащих редокс-систем на мицеллярные системы, содержащие *N*-(ацил)-1- β -галактозилсфинг-4-енины (галактозилцерамиды, ГалЦер) или *N*-(ацил)-1- β -глюкозилсфинг-4-енины (глюкозилцерамиды, ГлюЦер), происходит их деструкция с образованием церамидов (Цер). Наличие последних свидетельствует о разрыве *O*-гликозидной связи в молекулах гликолипидов. Радиолит ГалЦер протекает с высоким радиационно-химическим выходом Цер ($\sim 70\%$ от выхода радикалов $\text{HO}\cdot$), который составляет более 70% от выхода разложения исходного гликолипида [32]. Этот факт указывает, что образование Цер является основным процессом, реализующимся при действии γ -излучения на гликолипиды в составе мицелл. Выход Цер снижается в присутствии акцепторов частиц $\text{HO}\cdot$, что указывает на существенный вклад гидроксильных радикалов в процесс расщепления *O*-гликозидной связи в гликолипидах [32].

При взаимодействии радикалов $\text{HO}\cdot$ с углеводным фрагментом глико-сфинголипидов возможно образование углеродцентрированных радикалов различного типа. Механизм разрыва *O*-гликозидной связи интенсивно изучался при исследовании радиационно-иницированной деструкции углеводов [37]. Установлено [37], что расщепление *O*-гликозидной связи в углеводах происходит с участием радикалов, образованных в результате отрыва атома Н от С(1) и С(2) углеродных атомов глюкопиранозного цикла. Радикалы С(1) могут подвергаться распаду либо мономолекулярно за счет β -расщепления, либо в результате гидролиза, радикалы С(2) фрагментируют с разрывом двух β -связей.

Деструкция гликолипидов с разрывом *O*-гликозидной связи объясняется тем, что значительный вклад в данный процесс вносит фрагментация С(2)-радикалов (рис. 4). Что касается С(1)-радикалов, то их вклад может быть обусловлен реакцией гидролиза, в то время как распад за счет β -расщепления не приводит непосредственно к образованию церамида [14, 16, 20, 31, 32].

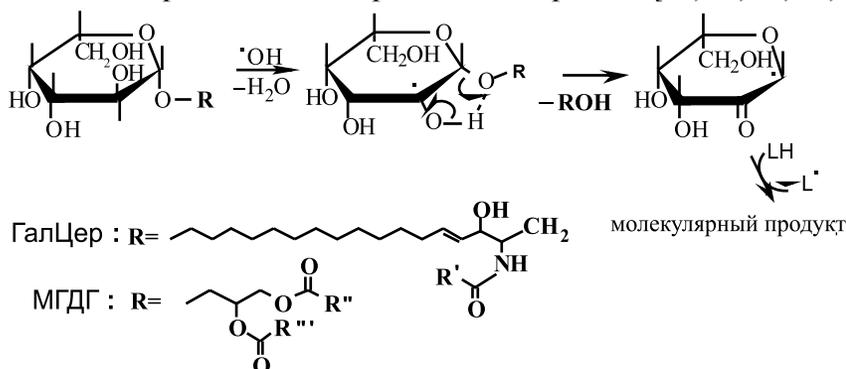


Рис. 4. Схема фрагментации галактозилцерамидов (ГалЦер) и моногалактозилдиацилглицеринов (МГДГ)

Деструкция ГалЦер с разрывом *O*-гликозидной связи происходит и при действии на данный липид системы дофамин– Fe^{2+} , которая способна генерировать радикалы $HO\cdot$ [20]. Дофамин, катехоламинный нейротрансмиттер, может выступать в роли нейротоксина и участвовать в запуске нейродегенеративных процессов. Трансформация ГалЦер в Цер в присутствии дофамина может быть одним из звеньев механизма его нейротоксичности.

Изучение свободнорадикальных превращений 1,2-ди-*O*-ацил-3-*O*-(β -D-галактопиринозил)-*sn*-глицеринов (моноголактозилдиацилглицерины) показало [14], что данные липиды также подвергаются деструкции с разрывом *O*-гликозидной связи в их полярной части, что приводит к образованию 1,2-диацил-*sn*-глицеринов, вторичных мессенджеров в биосистемах (см. рис. 4).

Способность галактосфинголипидов, составляющих 20 % липидов миеллина [6], подвергаться деструкции в результате реализации в их полярной части СРФ может иметь серьезные последствия в функционировании биосистем. Кроме того, в результате СРФ галактосфинголипидов образуются церамиды. Последние в биосистемах регулируют процессы клеточной дифференциации, пролиферации и гибели посредством активации различных сигнальных каскадов [3–5]. АФК, ионизирующее или ультрафиолетовое излучения стимулируют выработку Цер, опосредуя тем самым апоптоз [3–5]. В литературе [5] в основном обсуждается ферментативный путь продуцирования Цер из сфингомиеллина (СМ). Однако в целом вопрос о механизме образования Цер в условиях развития окислительного стресса остается открытым. Согласно данным работы [38] накопление Цер в мозге на ранних стадиях развития болезни Альцгеймера сопровождается уменьшением количества галактосфинголипидов (на 92 %), в то время как уровень СМ остается неизменным. Можно предположить, что процесс СРФ сфинголипидов вносит вклад в образование Цер в биосистемах.

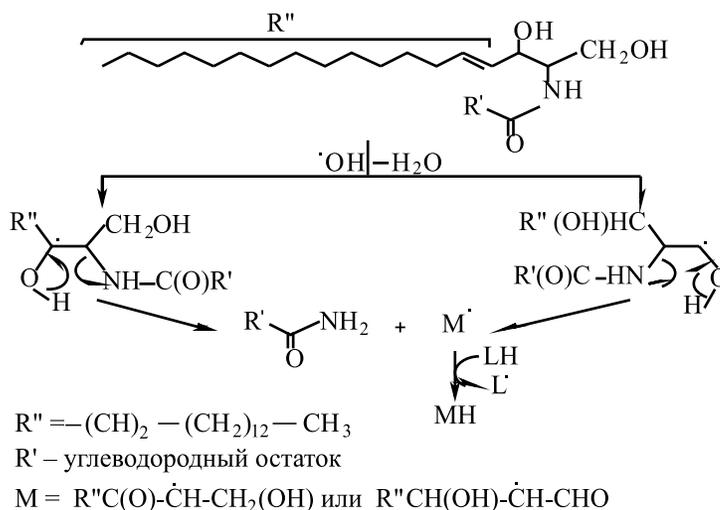


Рис. 5. Схема фрагментации церамидов

Пути АФК-опосредованного образования керамидов как сигнальных молекул интенсивно исследуются, однако данные липиды могут участвовать в свободнорадикальных реакциях и в качестве субстратов. Методом МАЛДИ масс-спектрометрии установлено [34], что при действии источников АФК (ионизирующее излучение или система $\text{FeSO}_4\text{--H}_2\text{O}_2\text{--аскорбат}$) керамиды ((*E*)-*N*-(ацил)сфинг-4-енин) подвергаются деструкции с расщеплением амидной связи (рис. 5). Ключевой стадией процесса является распад α -гидроксилсодержащих углеродцентрированных радикалов с разрывом двух β -связей. В результате образуются амид жирной кислоты и соединение с брутто-формулой $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}_2$, содержащее карбонильную и гидроксильную группы. В зависимости от направления фрагментации соединение $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}$ может быть 1-гидроксиоктадец-4-ен-3-оном или 3-гидроксиоктадец-4-еналем.

Церамиды составляют более 40 % липидов верхнего рогового слоя эпидермиса, их способность подвергаться деструкции в результате СРФ может быть причиной нарушения структурных свойств эпидермиса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Свободнорадикальные превращения липидов биомембран интенсивно изучаются на протяжении десятилетий, что определяется биологической ролью данных соединений. Основное внимание многочисленных исследований, проводимых в данной области, сфокусировано на изучении пероксидного окисления липидов, протекающего в гидрофобном слое мембраны. В работах автора и коллег впервые показано, что свободнорадикальные реакции могут протекать и в гидрофильном фрагменте липидного бислоя. Установлено, что в полярных частях глицеро- и сфинголипидов, содержащих ОН-группу в β -положении к эфирной (амидной) связи, реализуется свободнорадикальная фрагментация. Данный процесс приводит не только к деструкции молекул липидов с разрывом эфирных, *O*-гликозидных или амидных связей, но и образованию соединений (фосфатидной кислоты, керамидов, диацилглицеринов и амидов жирных кислот), являющихся в биосистемах вторичными мессенджерами. Свободнорадикальная фрагментация – один из основных процессов, реализующихся при действии ионизирующего излучения на липиды, а в деаэрированных системах становится преобладающим. Сывороточный альбумин и моноацилглицерины оказывают протекторное действие на данный процесс. Производные хинонов ингибируют фрагментацию более эффективно, чем их восстановленные формы. Свободнорадикальная фрагментация фосфолипидов реализуется *in vitro* и *in vivo* в условиях металл-опосредованного генерирования активных частиц.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЕ ССЫЛКИ

1. Adly A. M. // Res. J. Immunol. 2010. Vol. 3, № 2. P. 129–145.
2. Halliwell B., Gutteridge J. M. C. Free radicals in biology and medicine. Oxford : University press, 2012.

3. *Ott M., Gogvadze V., Orrenius S.* // *Apoptosis*. 2007. Vol. 12. P. 913–922.
4. *Thannickal V. J., Fanburg B. L.* // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2000. Vol. 279. P. L1005–L1028.
5. *Andrieu-Abadie N., Gouaze V., Salvayre R.* [et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* 2001. Vol. 31. P. 717–728.
6. *Геннис Р.* Биомембраны. Молекулярная структура и функции. М. : Мир, 2001.
7. *Niki E.* // *Free Radic. Biol. Med.* 2009. Vol. 47. P. 469–484.
8. *Reed T. T.* // *Free Radic. Biol. Med.* 2011. Vol. 51. P. 1302–1319.
9. *Bodner E., Afri M., Frime A. A.* // *Free Radic. Biol. Med.* 2010. Vol. 49. P. 427–436.
10. *Ахрем А. А., Кисель М. А., Шадыро О. И., Юркова И. Л.* // Докл. РАН. 1993. Т. 330. С. 716–718.
11. *Кисель М. А., Шадыро О. И., Юркова И. Л.* // *Химия высоких энергий*. 1997. Т. 31. С. 99–103.
12. *Edimecheva I. P., Kisel M. A., Shadyro O. I.* [et al.] // *Int. J. Radiat. Biol.* 1997. Vol. 71. P. 555–560.
13. *Shadyro O. I., Yurkova I. L., Kisel M. A.* // *Int. J. Radiat. Biol.* 2002. Vol. 78, № 3. P. 211–217.
14. *Shadyro O., Yurkova I., Kisel M.* [et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* 2004. Vol. 36. P. 1612–1624.
15. *Юркова И. Л., Кисель М. А., Арнхольд Ю., Шадыро О. И.* // *Химия высоких энергий*. 2006. Т. 40, № 5. С. 345–348.
16. *Yurkova I., Kisel M., Arnhold J., Shadyro O.* // *Chem. Phys. Lipid.* 2005. Vol. 137. P. 29–37.
17. *Olshyk V. N., Melsitova I. V., Yurkova I. L.* // *Chem. Phys. Lipids.* 2014. Vol. 177. P. 1–7.
18. *Yurkova I., Shadyro O. I., Kisel M. A.* [et al.] // *Chem. Phys. Lipids.* 2005. Vol. 132. P. 235–246.
19. *Shadyro O., Yurkova I., Kisel M.* [et al.] // *Int. J. Radiat. Biol.* 2004. Vol. 80. P. 239–245.
20. *Yurkova I., Kisel M., Arnhold J., Shadyro O.* // *Central Eur. J. Chem.* 2007. Vol. 5, № 4. P. 970–980.
21. *Yurkova I., Stuckert F., Kisel M.* [et al.] // *Arch. Biochem. Biophys.* 2008. Vol. 480. P. 17–26.
22. *Yurkova I., Arnhold J., Fitzl G., Huster D.* // *Chem. Phys. Lipids.* 2011. Vol. 164. P. 393–400.
23. *Yurkova I., Arnhold J., Huster D.* // *Chem. Phys. Lipids.* 2009. Vol. 158. P. 16–21.
24. *Шадыро О. И., Юркова И. Л., Кисель М. А.* // *Химия высоких энергий*. 2000. Т. 34, № 2. С. 120–123.
25. *Shadyro O. I., Glushonok G. K., Glushonok T. G.* [et al.] // *Free Radic. Res.* 2002. Vol. 36. P. 859–867.
26. *Янушкевич Н. С., Юркова И. Л.* // Междунар. науч.-практ. конф. «Свободные радикалы и антиоксиданты в химии, биологии и медицине», 1–4 окт. 2013 г. Новосибирск, Россия : сб. материалов в 2 ч. Ч. 2. Новосибирск : НГПУ, 2013. С. 160–162.
27. *Kisel M. A., Schadyro O. I., Yurkova I. L.* // *Current Topics in Biophysics.* 2000. Vol. 24, № 1. P. 41–46.

28. Давыдов В. Ю., Кисель М. А., Шадыро О. И., Юркова И. Л. // Радиационная биология. Радиоэкология. 2000. Т. 40, № 4. С. 382–386.
29. Кисель М. А., Шадыро О. И., Юркова И. Л. // Радиационная биология. Радиоэкология. 2001. Т. 41, № 1. С. 20–23.
30. Юркова И. Л., Шадыро О. И., Кисель М. А. // Радиационная биология. Радиоэкология. 2004. Т. 44, № 2. С. 142–145.
31. Yurkova I., Kisel M., Arnhold J., Shadyro O. // Chem. Phys. Lipids. 2005. Vol. 134. P. 41–49.
32. Юркова И. Л., Арнхольд Ю. // Химия высоких энергий. 2008. Т. 42. С. 303–307.
33. Юркова И. Л., Арнхольд Ю. // Химия высоких энергий. 2009. Т. 43. С. 320–326.
34. Cho K. H., Hong J. H., Lee K. T. // J. Med. Food. 2010. Vol. 13. P. 99–107.
35. Di Paolo G., De Camilli P. Nature // 2006. Vol. 443. P. 651–657.
36. Wang X., Devaia S. P., Zhan W., Welti R. // Prog. Lip. Res. 2006. Vol. 45. P. 250–278.
37. Jonah C. D., Rao B. S. M. Studies in physical and theoretical chemistry. Vol. 87. Radiation chemistry – present status and future trends. Amsterdam: Elsevier. 2001.
38. Han X. // Current. Alzheimer. Research. 2005. Vol. 2. P. 65–67.

Поступила в редакцию 04.01.2014.

УДК 661.728+661.183

Т. Л. ЮРКШТОВИЧ,
Ф. Н. КАПУЦКИЙ

СОРБЦИЯ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ОКИСЛЕННОЙ ОКСИДОМ АЗОТА(IV) ЦЕЛЛЮЛОЗОЙ ИЗ ВОДНЫХ РАСТВОРОВ

*НИИ физико-химических проблем
Белорусского государственного университета, Минск, Беларусь*

Исследована сорбция ряда физиологически активных веществ (ФАВ) основного и цвиттерлитного характера окисленной оксидом азота(IV) целлюлозой (ОЦ). Показано, что сорбция ОЦ исследованных ФАВ из водных растворов определяется их структурными особенностями, электролитическими свойствами сорбента и сорбата, а также возможностью реализации дополнительных взаимодействий. рН раствора ФАВ, используемого для проведения сорбционного процесса, является независимой переменной системы, определяющей не только количество сорбированного ФАВ, но и механизм его связывания с целлюлозным сорбентом. Термодинамическая выгодность сорбции ОЦ всех исследованных ФАВ обусловлена большими значениями энергии электростатических взаимодействий органических ионов с диссоциированными карбоксильными группами сорбентов.

Sorption of a number of physiologically active substaces (PAS) of the basic and zwitterlitnic character by oxidized cellulose (OC) have been studied. It has been shown, that sorption is determined by the structure of PAS, electrolytic properties of the sorbent and sorbate and the possibility of the additional interactions. pH of the PAS solution used for the sorption is an independent variable and determines the amount of the sorbed PAS and the mechanism of its binding to cellulose sorbent. Thermodynamic utility of sorption of all studied PAS by OC is caused by high energy of electrostatic interaction between organic ions and carboxyl groups of the sorbents.

Ключевые слова: сорбция, окисленная целлюлоза, физиологически активные вещества, карбоксильные группы.

Keywords: sorption, oxidized cellulose, physiologically active substaces, carboxyl groups.

Перспективным и интенсивно развивающимся направлением современной химии высокомолекулярных соединений является разработка новых полимерных материалов, предназначенных для использования в медицинских целях. Необходимость их создания и исследования продиктована потребностями медицины в высокоэффективных лекарственных формах, современных перевязочных средствах с комплексом лечебных свойств, а также новых имплантационных материалах. Это привело к возникновению новой междисциплинарной области науки – химии медико-биологических полимеров,

важнейшей задачей которой является создание полимерных лекарственных препаратов направленного, пролонгированного и регулируемого действия.

Одним из путей решения этой проблемы является присоединение лекарственных веществ к полимерам посредством ионных или слабых ковалентных связей, что позволяет не только осуществить целенаправленный транспорт лекарства в организм при его оптимальной концентрации и пролонгированном действии, но и значительно сократить проявление побочных токсических эффектов.

К числу наиболее перспективных полимеров медицинского назначения относится окисленная оксидом азота(IV) целлюлоза (ОЦ), что обусловлено ее выраженным гемостатическим действием, наличием противоопухолевого [1], иммуностимулирующего [2] и репаративного [3, 4] эффектов, способностью полностью рассасываться в тканях организма и предотвращать спайкообразование [5, 6].

ОЦ производится во многих странах мира в качестве биорассасывающихся гемостатиков, используемых практически во всех видах хирургических операций. Наиболее распространенные препараты на основе ОЦ – гемостатики «Oxycel» (*Becton & Dickson*, США), «Tabotamp», «Surgicel» (*Johnson & Johnson*, США), гемостатический аэрозоль, действующим веществом в котором является смешанная кальций-натриевая соль ОЦ в виде дисперсного порошка, противоспаечное средство барьерного типа «Interceed» (*Johnson & Johnson*, США).

В основе получения лекарственных средств пролонгированного действия на основе ОЦ лежат сорбционные процессы, условия проведения которых определяют биологическую активность конечного продукта, его стабильность при хранении в течение сроков, определяемых требованиями к медицинским препаратам. Поэтому принципиально важным является установление закономерностей сорбции ОЦ физиологически активных веществ (ФАВ), выявление факторов, влияющих не только на величину сорбции, но и на физико-химические и механические свойства получаемых материалов.

В данной статье обобщаются результаты исследований по сорбции ряда ФАВ ОЦ, выполненных в лаборатории лекарственных средств на основе модифицированных полисахаридов НИИ ФХП БГУ под руководством и с участием ее авторов.

Исследованию сорбции органических ионов синтетическими карбоксильными катионитами посвящено большое количество научных работ и монографий [7–10], в которых установлено, что названные сорбенты проявляют, как правило, высокую селективность при ионном обмене в случае сложных ФАВ, реализуемую участием в нем полифункциональных межмолекулярных взаимодействий.

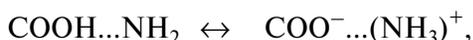
В значительной части моделей, предложенных для объяснения высокой селективности ионного обмена на карбоксильных катионитах, используются

электростатические представления о взаимодействиях между противоионом и ионогенной группой в полиэлектролитных системах, хотя общепринятым считается, что свободная энергия сорбции состоит из двух слагаемых

$$\Delta G = \Delta G_{\text{ион}} + \Delta G_{\text{мол}}, \quad (1)$$

где $\Delta G_{\text{ион}}$ характеризует ионный обмен; $\Delta G_{\text{мол}}$ относится к молекулярной сорбции данного иона и определяется дополнительными взаимодействиями.

Ионы ФАВ, как правило, имеют достаточно сложное строение и включают помимо зарядов гидрофильные и гидрофобные группы. Естественно, что при их контакте с полиэлектролитами тип реализуемых межмолекулярных взаимодействий будет зависеть как от природы полиэлектролита, так и особенностей структуры органического иона. Первично взаимодействие ФАВ с карбоксильными катионитами зависит от притяжения amino- и карбоксильной групп и имеет два энергетических состояния [11]



т. е. amino- и карбоксильная группы в неионизированном состоянии легко образуют между собой водородную связь, которая при определенных условиях сопровождается переносом протона и переходит в ион-ионную связь. Двойственная природа основной сорбционной связи аминогруппы с полимером влияет на ионизацию и активность других функциональных групп сорбированного иона. При сорбции сложных органических ионов с несколькими аминогруппами энергия взаимодействия каждой из них с карбоксильной группой полиэлектролита зависит от значений констант ионизации, иными словами, от дисперсии кислотно-основных характеристик сорбата.

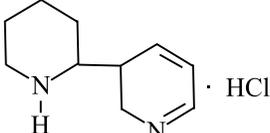
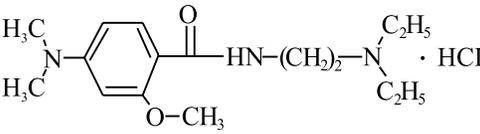
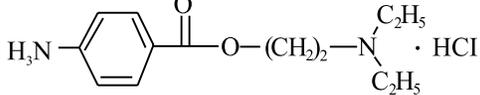
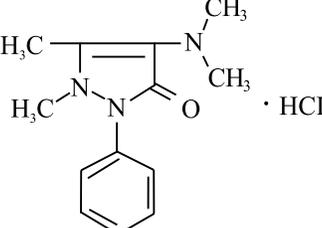
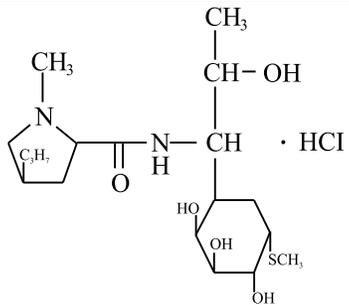
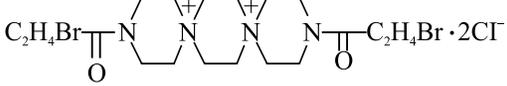
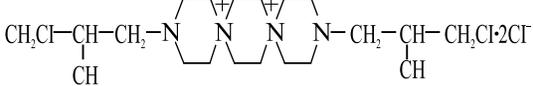
Особенностью ОЦ, как карбоксильного катионита, является наличие второго типа функциональных групп – гидроксильных, присутствие которых не может не сказаться на особенностях сорбционных взаимодействий ОЦ с органическими ФАВ.

В данной работе в качестве сорбатов использовались ФАВ основного и цвиттерлитного характера с широким спектром медико-биологических свойств (табл. 1), в качестве сорбентов – образцы ОЦ с содержанием карбоксильных групп от 1,5 до 3,5 мг-экв/г, полученные окислением хлопковой целлюлозы растворами с различными концентрациями оксида азота(IV) в тетрагидрометане.

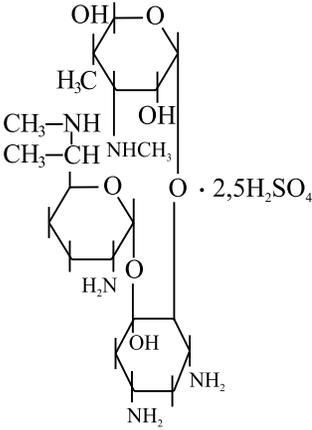
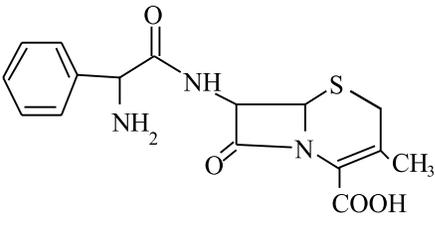
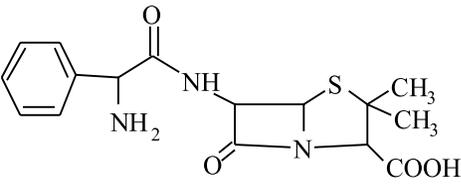
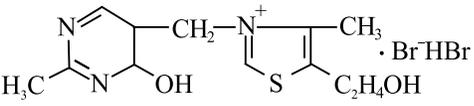
Ионообменный характер сорбции исследованных ФАВ из водных растворов их солей ОЦ [12] подтверждается существенным уменьшением рН равновесных растворов по сравнению с исходными и данными ИК-спектроскопического анализа (рис. 1): уменьшение интенсивности полос валентных колебаний $\text{C}=\text{O}$ в области 1700–1750 cm^{-1} и появление новых полос, характерных для ионизированных карбоксильных групп в интервале частот 1580–1640 и 1410–1430 cm^{-1} , однозначно свидетельствует о солеобразовании [13].

Таблица 1

Структурные формулы, молекулярная масса и pK_a ФАВ

Название	Структурная формула	Молекулярная масса органического иона	Константа ионизации (pK_a)
Анабазина гидрохлорид		163	11,3
Диметпрамида гидрохлорид		293	9,2
Новокаина гидрохлорид		237	8,9
Амидопирин гидрохлорид		231	9,2
Линкомицина гидрохлорид		406	7,6
Спиробромина хлорид		498	—
Проспидина хлорид		385	—

Окончание табл. 1

Название	Структурная формула	Молекулярная масса органического иона	Константа ионизации (pK_a)
Гентамицина сульфат		449	—
Цефалексин		347	$pK_1 = 2,3$ $pK_2 = 7,1$ $pI = 4,7$
Ампициллин		349,4	$pK_1 = 2,5$ $pK_2 = 7,1$ $pI = 4,8$
Окситиамин бромид Гидробромид		267	—

Преобладание ионообменного характера процесса подтверждается существенным ростом сорбции ФАВ по мере увеличения содержания карбоксильных групп в ОЦ (рис. 2). Таким образом, сорбция всех исследованных ФАВ ОЦ первично основана на взаимодействии протонированных аминогрупп сорбата и карбоксилат-ионов сорбента.

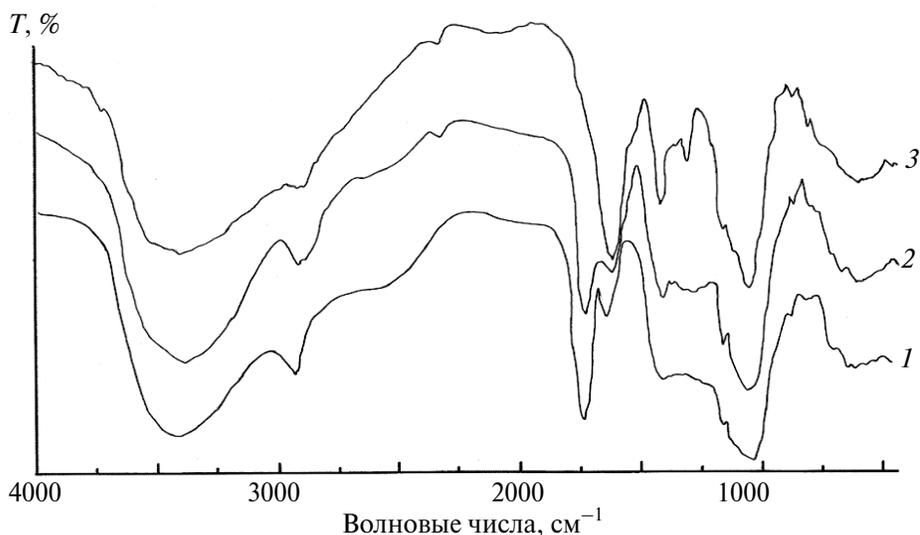


Рис. 1. ИК-спектры ОЦ (1) и продуктов ее взаимодействия с линкомицином (2) и гентамицином (3)

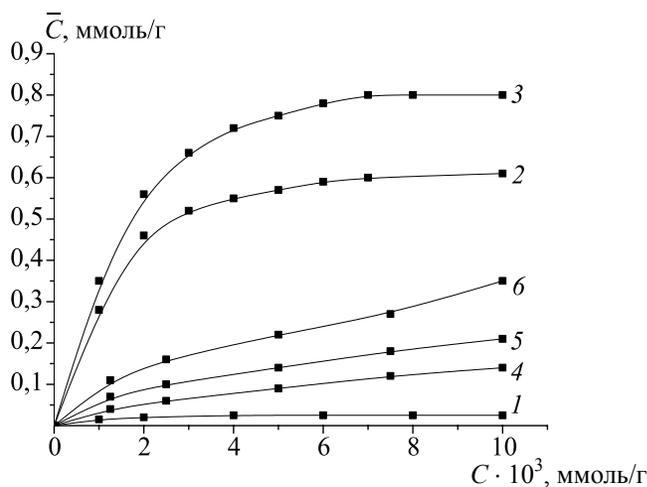


Рис. 2. Изотермы сорбции проспидина (1–3) и линкомицина (4–6) хлопковой целлюлозой (1) и образцами ОЦ с различным содержанием карбоксильных групп (мг-экв/г): 2,5 (2, 5); 3,5 (3, 6); 1,5 (4)

Одним из параметров, в наибольшей степени влияющих на процессы сорбции слабокислотными ионитами, является рН раствора. В соответствии с [11] зависимость сорбции органических катионов карбоксильными катионитами от рН равновесного раствора проходит через максимум, положение которого

определяется электролитическими свойствами взаимодействующих веществ, а рН максимальной сорбции может быть рассчитан по уравнению:

$$pH_{max} = 1/2(pK_a + pK_{хар}), \quad (2)$$

где pK_a — показатель константы кислотной диссоциации органического основания в растворе; $pK_{хар}$ — показатель кажущейся константы диссоциации полиэлектролита.

Однако полученные экспериментальные результаты показывают, что характер зависимости сорбции ФАВ ОЦ от рН определяется строением ФАВ и условиями проведения процесса сорбции.

Прежде всего следует отметить увеличение сорбции в интервале рН 2–5 всех ФАВ независимо от их строения, что, по-видимому, связано с увеличением степени диссоциации (α) карбоксильных групп ОЦ. Для ФАВ, в молекулах которых содержится 2 и более групп основного характера (спиробромин), на кривых зависимости C – рН отсутствуют экстремумы (рис. 3, а). Область рН 5–8 характеризуется постоянством величины сорбции этих ФАВ из-за наличия в фазе ОЦ достаточного количества диссоциированных карбоксильных групп (α в этом интервале рН составляет 0,6–0,8) и их близкого расположения по отношению друг к другу, что создает благоприятные условия для реализации взаимодействия между второй основной группой ФАВ и карбоксилат-ионом ОЦ. Наблюдаемое повышение сорбции этих ФАВ ОЦ при рН > 8 связано как с дальнейшим ростом степени диссоциации ионогенных групп ОЦ, так и ее высокой степенью набухания в щелочных средах, что облегчает диффузию больших органических ионов в фазу сорбента.

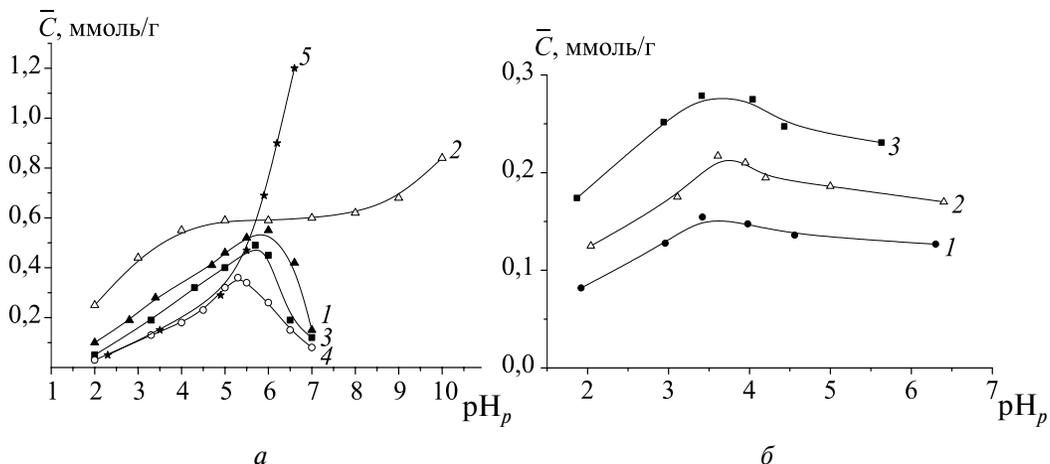


Рис. 3. Зависимость сорбции окисленной целлюлозой различных ФАВ от рН равновесного раствора:

- а: 1 – амидопирин; 2 – спиробромин; 3 – новокаин; 4 – линкомицин;
5 – линкомицин с добавлением для создания рН линокомицина-основания;
б: 1 – цефалексин; 2 – ампициллин; 3 – триптофан

Зависимость сорбции ОЦ ФАВ, в молекулах которых содержится одна группа основного характера (амидопирин, новокаин, окситиамин, линкомицин, анабазин), от рН действительно имеет экстремальный характер. Однако это справедливо только в том случае, когда для повышения рН в раствор добавляется гидроксид натрия. При использовании для повышения рН раствора соответствующего основания ФАВ сорбция их ОЦ постоянно возрастает и достигает максимально возможной величины, равной обменной емкости сорбента. Это свидетельствует о том, что уменьшение сорбции ФАВ из растворов их гидрохлоридов при $\text{pH} > \text{pH}_{\text{max}}$ связано не столько с уменьшением содержания катионной формы сорбата, сколько с конкурентной сорбцией ионов натрия. Действительно, при $\text{pH} \approx 7$ содержание катионных форм ФАВ в водных растворах их гидрохлоридов составляет 70–80 % от общей концентрации. Расчет показывает, что сорбция ОЦ катионов ФАВ в этих условиях может достигать величин, в 3–4 раза превышающих экспериментальные. Вероятно, конкурентной сорбцией ионов натрия объясняется и несовпадение экспериментальных и рассчитанных по уравнению (2) значений рН максимальной сорбции исследованных ФАВ. Например, для новокаина экспериментальное и расчетное значения pH_{max} составляют 5,7 и 6,7 соответственно.

Таким образом, при сорбции ОЦ органических веществ основного характера величина рН равновесного водного раствора является независимой переменной системы, а изучение закономерностей сорбционных процессов возможно при фиксированном постоянном значении рН. В связи с этим дальнейшие исследования сорбции ОЦ органических ФАВ проведены нами в течение времени, достаточного для установления равновесия [14], при температуре 25 °С и при рН 3,2–3,5, выбор которого обусловлен достаточной степенью ионизации карбоксильных групп целлюлозных сорбентов, постоянством их степени набухания и отсутствием конкурирующих ионов. Исключение составляют цефалексин и ампициллин, сорбция которых изучалась при рН, соответствующих изоэлектрической точке (рI) этих ФАВ (см. табл. 1).

Зависимость сорбции ОЦ биполярных молекул ампициллина и цефалексина от рН раствора (рис. 3, б) аналогична данной зависимости для моноамино-монокарбоновых аминокислот [15] и объясняется влиянием рН на равновесие в растворе между катионной, цвиттерионной и анионной формами цвиттерлитов. Механизм сорбции цвиттерлитов ОЦ в изоэлектрической области рН схематично может быть представлен следующим уравнением:



т. е. общая электронейтральность сохраняется за счет переноса протона от карбоксильной группы ОЦ к карбоксилат-иону цвиттериона сорбата. В пользу такой схемы взаимодействия цвиттерионов исследуемых веществ с ОЦ свидетельствует равенство рН исходного и равновесного растворов, а также данные ИК-спектроскопии. На разностном спектре (рис. 4, кривая 4), полученном вычитанием спектра ОЦ из спектра ОЦ с сорбированным ампициллином,

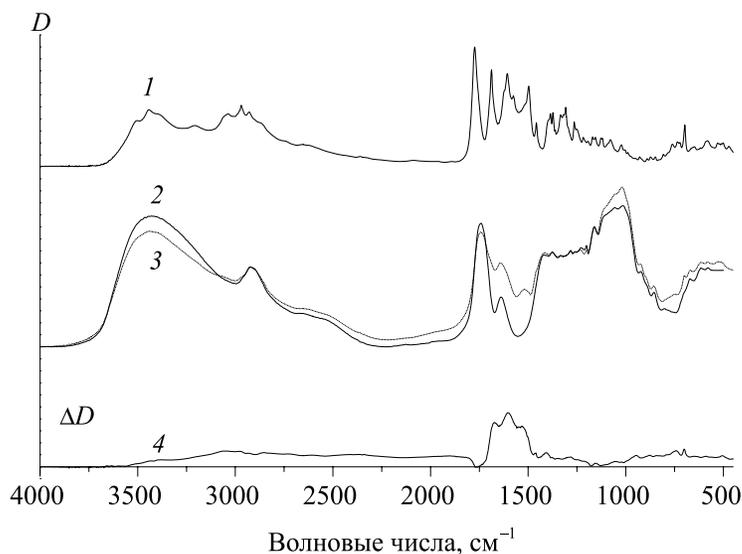


Рис. 4. ИК-спектры ампициллина (1), ОЦ (2) и продукта взаимодействия ампициллина с ОЦ (3); разностный спектр между кривыми 3 и 2 (4). Содержание ампициллина в фазе ОЦ 0,36 ммоль/г

имеет место небольшое увеличение интенсивности полосы поглощения при 1420 см^{-1} и существенный рост полосы поглощения при 1610 см^{-1} , что свидетельствует о солеобразовании в фазе ОЦ.

Экстремальная зависимость сорбции исследованных цвиттерлитов ОЦ от рН равновесного раствора (рис. 3, б) подтверждает предполагаемый тип взаимодействия и может быть объяснена протеканием двух противоположно влияющих на сорбционный процесс факторов: увеличением степени диссоциации карбоксильных групп ОЦ с ростом рН и уменьшением содержания в растворе катионной формы цвиттерлита, сорбция которой более выгодна по сравнению с цвиттерионной. Максимум сорбции лежит в области рН 3,0–3,5, т. е. когда в растворе совместно находятся катионная и цвиттерионная формы сорбата, причем катион цвиттерлита избирательно сорбируется ОЦ. Незначительное поглощение при рН < 3 связано с низкой степенью диссоциации карбоксильных групп ОЦ в этой области рН. Падение сорбции при рН > рН_{max} может быть вызвано уменьшением содержания катионной формы сорбата в растворе. Увеличение ионной силы раствора за счет добавления NaCl к исходным растворам цвиттерлитов ведет к уменьшению их сорбции ОЦ из-за конкурентной сорбции ионов натрия.

Из рис. 5 видно, что сорбция ОЦ всех исследованных ФАВ описывается изотермами Лэнгмюра, а порядок сорбируемости различен для начальных и конечных участков изотерм. Так, в интервале равновесных концентраций $(0,5\text{--}3,0) \times 10^{-3}$ ммоль/г по величине сорбируемости при фиксированной равно-

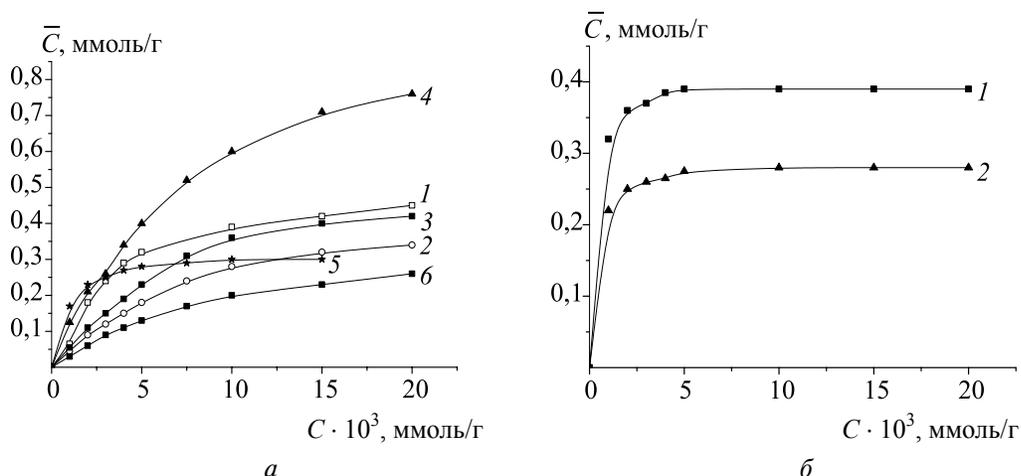


Рис. 5. Изотермы сорбции окисленной целлюлозой (содержание карбоксильных групп 2,5 мг-экв/г) различных ФАВ из водных растворов с рН 3,2 – 3,5:

a: 1 – амидопирин, 2 – линкомицин, 3 – новокаин,
4 – анабазин, 5 – окситиамин, 6 – ампициллин;
б: 1 – спиробромин, 2 – гентамицин

весной концентрации исследованные сорбаты располагаются в ряду: спиробромин \approx проспидин $>$ гентамицин $>$ окситиамин $>$ анабазин $>$ амидопирин $>$ новокаин $>$ линкомицин. С ростом равновесной концентрации порядок сорбируемости изменяется и при $C > 15 \times 10^{-3}$ ммоль/г имеет вид: анабазин $>$ амидопирин $>$ новокаин $>$ линкомицин \approx окситиамин $>$ спиробромин \approx проспидин $>$ гентамицин.

Исследованные сорбаты условно можно подразделить на три группы:

- 1) ФАВ, содержащие одну группу явно основного характера и в исследуемой области рН существующие в виде однозарядных катионов (анабазин, новокаин, линкомицин, амидопирин, окситиамин);
- 2) ФАВ, содержащие две и более групп основного характера и существующие в виде многозарядных катионов (спиробромин, проспидин, гентамицин);
- 3) ФАВ, содержащие amino- и карбоксильную группы и существующие в водном растворе в виде цвиттерионов (цефалексин, ампициллин).

Величина сорбции ОЦ ФАВ первой группы изменяется в ряду: окситиамин $>$ анабазин $>$ амидопирин $>$ новокаин $>$ линкомицин и коррелирует с величинами констант ионизации ФАВ. Исключение составляет окситиамин, наибольшая величина сорбции которого ОЦ до концентрации 3×10^{-3} ммоль/г может быть обусловлена большей энергией связи положительного заряда, сосредоточенного на четвертичном атоме азота, с карбоксилат-анионом сорбента. При величине сорбции окситиамина 0,25 ммоль/г, вероятно, определенную роль начинает играть ситовый эффект, обуславливающий недоступность части карбоксильных групп ОЦ для сравнительно больших ионов окситиамина (молекулярная масса 267). Еще более велика роль ситового эффекта в случае сорбции линкомицина (молекулярная масса 406).

В [16] показано, что сорбция ОЦ аминокислот и алифатических аминов описывается уравнением стехиометрической локализованной сорбции

$$1/\bar{C} = 1/C \times K_d + 1/K_0, \quad (3)$$

где C и \bar{C} – концентрации сорбата в равновесном растворе и фазе сорбента, ммоль/г; K_d – константа межфазного распределения при переходе к бесконечно разбавленным растворам ($K_d = \lim(C/\bar{C})_{C \rightarrow 0}$); K_0 – предельная сорбционная емкость, ммоль/г, а величина свободной энергии сорбции, рассчитываемая по уравнению

$$\Delta G_t = -2,3RT \lg K_d, \quad (4)$$

не зависит от того, протекает ли процесс по механизму молекулярной или ионообменной сорбции. Оказалось, что сорбция из разбавленных водных растворов всех исследованных ФАВ, в том числе содержащих две и более групп основного характера, также хорошо описывается уравнением (3) (рис. 6), т. е. данное уравнение приемлемо для описания сорбционных процессов ОЦ многозарядных органических ионов (спиробромин, проспидин, гентамицин).

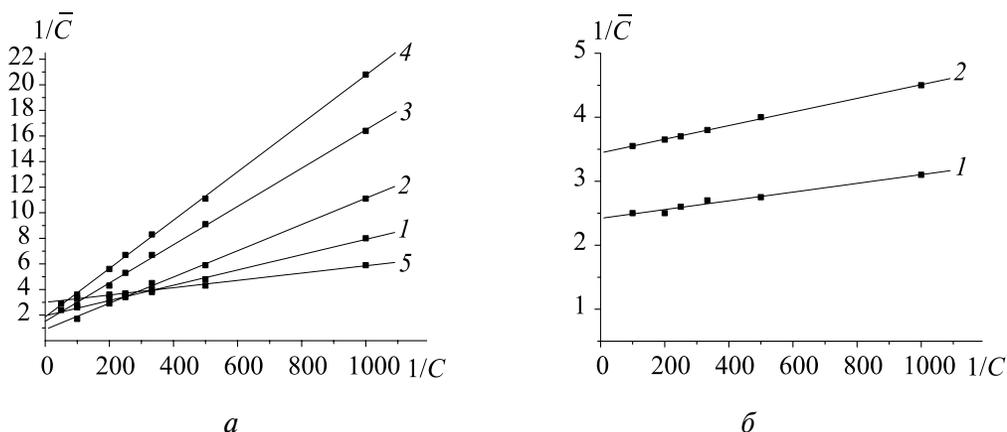


Рис. 6. Зависимость $1/\bar{C}$ от $1/C$ для сорбции ОЦ (содержание карбоксильных групп 2,5 мг-экв/г) различных ФАВ из водных растворов с рН 3,2 – 3,5:
а: 1 – амидопирин, 2 – анабазин, 3 – новокаин, 4 – линкомицин, 5 – окситиамин;
б: 1 – спиробромин; 2 – гентамицин

В катионах спиробромина и проспицина положительные заряды сосредоточены на четвертичных атомах азота двух соседних циклов, а в катионе гентамицина – на пяти аминогруппах в трех глюкопиранозных звеньях, т. е. пространственное удаление положительно заряженных групп в этих сорбатах невелико. В результате протекания ионообменной реакции устанавливается рН равновесных растворов в пределах 3,2–3,5, что соответствует степени диссоциации карбоксильных групп ОЦ 0,25–0,30. Для реализации в этих услови-

ях сорбционного процесса, соответствующего стехиометрии (COO^- – катион ФАВ) 2 : 1 или более, требуется одновременное столкновение одного многозарядного катиона с несколькими диссоциированными карбоксильными группами ОЦ. Учитывая структурные особенности ОЦ, ее большую эффективную удельную поверхность, предполагающую достаточно большую удаленность COOH -групп друг от друга и их незначительную степень диссоциации, следует полагать, что вероятность такого столкновения очень мала, т. е. при сорбции многозарядных органических катионов в кислой области рН раствора преобладающей, по-видимому, является стехиометрия 1 : 1, хотя нельзя исключить, что часть катионов связана с ОЦ в другой стехиометрии.

Для подтверждения этого мы исследовали сорбцию ОЦ линкомицина и гентамицина в области рН 7,2–7,5, когда степень диссоциации карбоксильных групп ОЦ достигает 0,9–1,0. В этих условиях сорбция линкомицина описывается уравнением стехиометрической локализованной сорбции, в то время как для гентамицина прямолинейность зависимости $1/\bar{C} - 1/C$ не соблюдается. В ИК-спектре продукта взаимодействия ОЦ с гентамицином, полученного в указанной области рН равновесного раствора, при величине сорбции гентамицина 0,68 ммоль/г, что составляет приблизительно 20 % от величины обменной емкости сорбента, практически полностью отсутствует полоса поглощения при 1740 см^{-1} , т. е. в указанном образце нет свободных карбоксильных групп. Учитывая наличие в составе молекулы гентамицина 5 аминогрупп, это возможно только в случае, если в процессе сорбции ОЦ гентамицина из растворов с рН 7,2–7,5 все или почти все аминогруппы данного антибиотика принимают участие во взаимодействии с карбоксильными группами сорбента, т. е. ион – ионное взаимодействие происходит в этих условиях в стехиометрии, близкой 1 : 5. Это предполагает сшивку макромолекул ОЦ, что действительно подтверждается уменьшением степени набухания в воде продуктов ее взаимодействия с гентамицином по сравнению с исходной ОЦ [17].

Для всех исследованных ФАВ значения ΔG_r , рассчитанные по уравнению (4), имеют отрицательные значения, т. е. сорбция их ОЦ из водных растворов термодинамически выгодна (табл. 2). Общепринято [18], что растворение органических веществ в воде протекает таким образом, что молекулы воды формируют вокруг гидрофобной поверхности их молекул высокоструктурированные оболочки, в которых концентрация водородных связей выше, чем в объемном растворе (процесс формирования высокоструктурированной гидратной оболочки вокруг гидрофобных участков молекул называют гидрофобной гидратацией). При сорбции амфифильных органических веществ из их водных растворов большое влияние на сорбционный процесс оказывает наличие в боковых радикалах полярных групп, поскольку часть свободной энергии расходуется на дегидратацию достаточно сильно полярных групп (например, OH) из-за ограниченности числа молекул воды в фазе сорбента.

Таблица 2

Параметры сорбции ОЦ ФАВ из их водных растворов

Сорбат	K_d	ΔG , кДж/моль
Линкомицин	52	- 9,6
Новокаин	106	- 11,3
Амидопирин	156	- 12,3
Анабазин	172	- 12,5
Окситиамин	350	- 14,2
Спиробромин	1420	- 17,6
Проспидин	1220	- 17,3
Гентамицин	1000	- 16,8
Цефалексин	66,7	- 10,6
Ампициллин	81,8	- 10,7

Вместе с тем термодинамическая выгодность сорбции ОЦ исследованных ФАВ обусловлена в первую очередь достаточно большими значениями полярных слагаемых уравнения (1) [16], а также фиксацией ионогенных групп в фазе ОЦ, что способствует значительному выигрышу энергии ориентационных взаимодействий [17]. Вероятно, это является одной из причин низкого значения K_d линкомицина (52) при сорбции его ОЦ по сравнению с новокаином (106), амидопирином (156) и анабазин (172), углеводородные радикалы которых практически не содержат полярных групп. Очень высокие значения K_d в случае сорбции многозарядных катионов спиробромидина, проспидина и гентамицина, по-видимому, объясняются образованием водородных связей между аминогруппами сорбатов и недиссоциированными карбоксильными группами ОЦ, что можно рассматривать как дополнительные взаимодействия в фазе сорбента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что сорбция ОЦ исследованных ФАВ из водных растворов определяется их структурными особенностями, электролитическими свойствами сорбента и сорбата, а также возможностью реализации дополнительных взаимодействий. pH раствора ФАВ, используемого для проведения сорбционного процесса на ОЦ, является независимой переменной системы, определяющей не только количество сорбированного ФАВ, но и механизм его связывания с целлюлозным сорбентом. Термодинамическая выгодность сорбции ОЦ всех исследованных ФАВ обусловлена большими значениями энергии электростатических взаимодействий органических ионов с диссоциированными карбоксильными группами сорбентов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЕ ССЫЛКИ

1. *Tokunaga Y., Naruse T. T.* // *Cancer Biother. Radiopharm.* 1998. Vol. 13. P. 437–445.
2. *Jelinkova M., Bristensky J., Santar I., Rihova B.* // *Int. Immunopharmacol.* 2002. Vol. 2, № 10. P. 1429–1441.
3. *Finn M. D., Schow S. R., Schneiderman E. D.* // *J. Oral Maxillfac. Surg.* 1992. Vol. 50. P. 608–621.
4. *Mais V., Ajossa S., Marongiu D.* [et al.] // *Obstet. Gynecol.* 1995. Vol. 86. P. 512–515.
5. *Wiseman D. M., Gottlick-Iarkowski L., Kamp L.* // *J. Invest. Surg.* 1999. Vol. 12, № 3. P. 141–146.
6. *Sawada T., Nishizawa H., Nishio E., Kadowaki M.* // *J. Reprod. Med.* 2000. Vol. 45, № 5. P. 387–389.
7. *Самсонов Г. В., Меленевский А. Т.* Сорбционные и хроматографические методы физико-химической биотехнологии. Л. : Наука, 1986.
8. *Либинсон Г. С.* Сорбция органических веществ ионами. М. : Медицина, 1979.
9. *Самсонов Г. В.* Сорбция и хроматография антибиотиков. М.-Л. : Изд-во АН СССР. 1960.
10. *Платэ Н. А., Васильев А. Е.* Физиологически активные полимеры. М. : Химия, 1986.
11. *Шатаева Л. К., Кузнецова Н. Н., Елькин Г. Э.* Карбоксильные катиониты в биологии. Л. : Наука, 1979.
12. *Бычковский П. М., Капуцкий Ф. Н., Юркитович Т. Л.* // *Вес. АН БССР. Сер. хім. навук.* 1993. № 3. С. 41–45.
13. *Жбанков Р. Г.* Инфракрасные спектры целлюлозы и ее производных. Минск : Наука и техника. 1964.
14. *Устиченко Г. В., Юркитович Т. Л., Капуцкий Ф. Н.* // В сб. «Ионный обмен и хроматография». Л. : Наука, 1984.
15. *Юркитович Т. Л., Зимницкий Д. С., Бычковский П. М.* // *Коллоидн. журн.* 2004. Т. 66, № 2. С. 273–278.
16. *Капуцкий Ф. Н., Бычковский П. М., Юркитович Т. Л., Старобинец Г. Л.* // *Вес. НАН Беларусі. Сер. хім. навук.* 2001. № 1. С. 50–54.
17. *Юркитович Т. Л., Алиновская В. А., Бутрим Н. С.* // *Коллоидн. журн.* 2002. Т. 64, № 3. С. 421–426.
18. *Кеслер Ю. М., Зайцев А. Л.* Сольвофобные эффекты. Л. : Химия. 1989.
19. *Старобинец Г. Л., Капуцкий Ф. Н., Борщенская Т. И.* // *Вес. АН БССР. Сер. хім. навук.* 1994. № 2. С. 33–38.

Поступила в редакцию 28.12.2013.

РЕЗЮМЕ

УДК 54

Gaevskaya T. V., Nepochurenko Yu. V. В ногу со временем (к 35-летию НИИ физико-химических проблем БГУ) // Свиридовские чтения: сб. ст. Вып. 10. Минск, 2014. С. 7.

Рассмотрены этапы становления и развития института в историческом аспекте, основные направления и результаты фундаментальных и прикладных научных исследований за последние пять лет, итоговые количественные показатели деятельности института за 35 лет его существования.

Библиогр. 5 назв.

Gaevskaya T. V., Nepochurenko Yu. V. Keep up with the Time (The thirty five anniversary of the Research Institute for Physical Chemical Problems of the BSU) // Sviridov Readings: Iss. 10. Minsk, 2014. P. 7.

The main stages of the formation and the development of the Institute in the historical aspect are considered. The major directions and results of fundamental and applied investigations carried out at the Institute for the 5 last years as well as the total quantitative indices of its activities over 35 years of its existence are presented.

УДК 544.654.2+548.735+544.653

Бекиш Ю. Н., Позняк С. К., Гаевская Т. В., Цыбульская Л. С. Состав, структура и коррозионные свойства электрохимически осажденных сплавов никель–кобальт–бор // Свиридовские чтения: сб. ст. Вып. 10. Минск, 2014. С. 19.

Предложен электролит для осаждения тройных сплавов Ni–Co–B с содержанием бора от 3 до 27 ат. %. Показано, что сплавы Ni–Co–B, содержащие 4–6 ат. % бора, имеют дефектную кристаллическую решетку никеля; при концентрации бора 8 ат. % формируются аморфно-кристаллические, а при 15 ат. % и более – аморфные покрытия. Изучена коррозионная стойкость покрытий Ni–Co–B и установлено, что в 3,5 % растворе NaCl наблюдается питтинговое поражение покрытий Ni–Co и Ni–Co–B, содержащих бор в малых концентрациях (4 ат. %). При длительном тестировании аморфные сплавы с высоким содержанием бора демонстрируют заметное снижение скорости коррозии из-за образования сравнительно плотной пленки из продуктов коррозии, что в сочетании с отсутствием питтинговой коррозии обеспечивает им более высокую коррозионную устойчивость по сравнению с поликристаллическими и аморфно-кристаллическими сплавами Ni–Co–B с содержанием бора 4–8 ат. %.

Библиогр. 44 назв., 10 ил.

Bekish Yu. N., Poznyak S. K., Gaevskaya T. V., Tsybulskaya L. S. Composition, structure and corrosion properties of electrodeposited nickel–cobalt–boron alloys // Sviridov Readings. Iss. 10. Minsk, 2014. P. 19.

The electrolyte for deposition of ternary Ni–Co–B alloys with boron content from 3 to 27 at. % has been proposed. Electrodeposited Ni–Co–B coatings with a boron content of 4–6 at. % constitute a solid solution of boron in f.c.c. Ni lattice with a substituted-interstitial type. The increase in the boron content leads to a rise of the crystal lattice deficiency. The Ni–Co–B coating containing 8 at. % B consists both of crystalline phase of Ni f.c.c. lattice and amorphous phase. The coatings with 15 at. % B and more are amorphous. The corrosion resistance of the Ni–Co–B coatings was studied in 3,5 % NaCl solution. The pitting corrosion was found to be characterized for the plane Ni–Co coatings and the Ni–Co–B ones with low boron content (4 at. %). During prolonged corrosion testing the amorphous alloys with high boron content demonstrate a significant decrease in the corrosion rate due to the formation of a relatively compact film of the corrosion

products. Along with the absence of the pitting corrosion for these coatings, this film provides the higher corrosion stability for them in comparison with polycrystalline and amorphous-crystalline Ni–Co–B alloys.

УДК 541.64+630.432

Богданова В. В., Кирлица В. П., Кобец О. И. **Применение полного факторного эксперимента для определения механизма ингибирующего действия огнепреграждающих средств** // Свиридовские чтения: сб. ст. Вып. 10. Минск, 2014. С. 34.

Для нахождения факторов, оказывающих определяющее влияние на эффективность азот-фосфорсодержащих замедлителей горения по отношению к древесине, торфу, пенополиуретану и вспенивающимся краскам по металлу, использован метод математического планирования эксперимента. Установлено, что прекращение горения природных горючих материалов происходит главным образом вследствие ингибирования радикальных реакций в газовой фазе летучими азотсодержащими продуктами. В случае антипиреновой композиции для пенополиуретана характерен паритетный механизм огнезамедлительного действия: образование в конденсированной фазе фосфорсодержащих теплоизолирующих структур и поступление в газовую фазу галоген- и азотсодержащих ингибиторов горения. Для вспучивающихся красок найдено, что наиболее значимыми компонентами, вносящими определяющий вклад в их огнезащитные свойства, являются карбонизирующий агент и антипирен.

Библиогр. 15 назв., 4 табл.

Bogdanova V. V., Kirlitsa V. P., Kobets O. I. **The use of a full factorial experiment to determine the inhibitory mechanism of fire-resistant agents** // Sviridov Readings. Iss. 10. Minsk, 2014. P. 34.

The method of mathematical planning of the experiments was used for determination of the leading factors influencing on the efficiency of nitrogen-phosphorus-containing flame inhibitors for wood, peat, polyurethane foam and expandable paints. It was found, that the inhibition of free radical reactions in the gaseous phase with volatile nitrogen products is the dominating mechanism of burn termination of combustible natural materials (wood, peat). The fire-retardant composition for polyurethane foam was characterized by a complex burning termination mechanism: the formation of phosphorus-containing insulating structures in the condensed phase and the emanation of halogen- and nitrogen-containing volatile compounds into the gaseous phase. It was shown, that the carbonization agent and flame retardant are the most significant components which determine the fire-retardant properties of the expandable paints.

УДК 541.182.024

Врублевская О. Н., Воробьева Т. Н., Мальтанова А. М., Лазарчик В. А., Ермакова Т. С. **Использование моно- и биметаллических золей золота и серебра в иммуноанализе** // Свиридовские чтения: сб. ст. Вып. 10. Минск, 2014. С. 49.

Разработаны методики получения и конъюгирования наночастиц золота, серебра, биметаллических наночастиц Au–Ag(сплав) и Au(ядро)–Ag(оболочка), а также композитных наночастиц Au–SnO₂ биополимерами (кроличьи антитела (АТ) против иммуноглобулинов, шигеллезные и сальмонеллезные АТ). Установлено, что биоконъюгирование приводит к увеличению размеров частиц на 2–3 нм, к уширению и смещению положения пиков поглощения в спектрах золей в длинноволновую область на 3–5 нм в случае металлических и 20–25 нм в случае биметаллических и композитных золей. Разработаны методики качественного экспрессного выявления с использованием золей золота антигенов *Shigella sonnei*, *Shigella flexneri* с чувствительностью определения (2–8)·10² КОЕ, а также дифтерийного анатоксина с минимальной определяемой концентрацией 2 нг/см³ (дот-блот анализ). Разработан дот-блот метод выявления антигенов *Salmonella enteritidis* с использованием золей серебра, чувствительность метода составляет ~10³ КОЕ. Разработан спектрофотометриче-

ский метод количественного определения специфических АТ с использованием биоконъюгированных наночастиц золота или серебра.

Библиогр. 32 назв., ил. 6, табл. 3.

Vrublevskaya O. N., Vorobyova T. N., Lazarchik V. A., Maltanova H. M., Ermakova T. S. **The usage of mono- and bimetal gold and silver sols in immunoanalysis // Sviridov readings.** Iss. 10. Minsk, 2014. P. 49.

The methods of synthesis and conjugating of gold, silver, bimetal Au–Ag alloy or Au (core) – Ag (shell) nanoparticles and hybrid Au–SnO₂ nanoparticles with different proteins such as the rabbit's antibodies (AB) against immunoglobulines, Shigella's and Salmonella's AB have been developed. It was revealed that bioconjugation caused an increase in the particles size for 2–3 nm, the broadening and displacement of the adsorption peaks in sols spectra to the long-wave side for 3–5 nm in case of metal sols and for 20–25 nm in case of bimetal and hybrid ones. The methods of qualitative express detection of *Shigella sonnei*, *Shigella flexneri* antigens with the sensitivity of (2–8)·10² CFU and also of diphtheria anatoxin with the minimal detectable concentration of 2 ng/cm³ based on the usage of gold sols (dot-blot analysis) have been worked out. Spectrophotometric method of quantitative detection of specific AB with the usage of bioconjugated gold or silver nanoparticles has been suggested.

УДК 541.183

Ивановская М. И., Оводок Е. А. **Изучение природы парамагнетизма в SnO₂ // Свиридовские чтения: сб. ст. Вып. 10.** Минск, 2014. С. 65.

Методом ЭПР исследована природа парамагнетизма в SnO₂, связанного с появлением сигнала $g = 1,8-1,9$. Изучены поликристаллические образцы SnO₂, синтезированные золь-гель методом и термическим разложением прекурсоров, содержащих атомы олова с различными степенями окисления Sn⁴⁺, Sn⁴⁺ + Sn²⁺, Sn²⁺. Проанализированы параметры ЭПР спектров после термообработки на воздухе, в O₂, H₂ и в вакууме. Наблюдаемые параметры спектров SnO₂ (g -тензор, константа сверхтонкого расщепления a_{Sn} от взаимодействия с магнитными моментами ядер ^{117,119}Sn) не позволяют отнести парамагнитный центр с $g = 1,8-1,9$ к центрам Sn³⁺. На основании экспериментальных данных предложена структура парамагнитного центра в SnO₂ в виде комплекса кислородных вакансий в плоскости (101) на границе SnO₂(101)/SnO(001).

Библиогр. 71 назв., ил. 8, табл. 5.

Ivanovskaya M. I., Ovodok E. A. **The study of nature of the paramagnetism in SnO₂ // Sviridov readings.** Iss. 10. Minsk, 2014. P. 65.

In tin (IV) oxide nature of the paramagnetism responsible for the appearance of the EPR signal at $g = 1,8-1,9$ was studied. Polycrystalline SnO₂ samples were obtained by sol-gel method and by thermal decomposition of precursors containing tin atoms in different oxidation states. Parameters of the EPR spectra recorded after heat treatment of the samples in air, O₂, H₂, and under vacuum were analyzed. The observed parameters of the EPR spectra (g -factor, constant of hyperfine splitting a_{Sn} due to interaction with ^{117,119}Sn nuclei) does not allow to assign the paramagnetic center with $g = 1,8-1,9$ to Sn³⁺ center. The structure of the paramagnetic center was proposed. The center was revealed to be a complex of oxygen vacancies at (101) plane of rutile-like SnO₂ lattice on SnO₂(101)/SnO(001) interface.

УДК 546.736

Ивашкевич Л. С., Ляхов А. С. **Рентгеноструктурное исследование дефектных и модулированных кристаллов на поликристаллических объектах // Свиридовские чтения: сб. ст. Вып. 10.** Минск, 2014. С. 92.

Приведены результаты исследований некоторых дефектных и модулированных структур, выполненных с использованием метода порошковой рентгеновской дифрактометрии. Для соединений $\text{MnH}_2\text{P}_3\text{O}_{10}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ и *транс*- $[\text{PdCl}_2\text{L}_2]$ (L – 1,5-диамино-1*H*-тетразол) установлены структурные характеристики и тип дефектов, а также предложены структурные модели для описания дефектов. Показано, что анизотропное уширение рефлексов на рентгенограмме $\text{MnH}_2\text{P}_3\text{O}_{10}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ согласуется с наличием в кристаллической структуре ошибок упаковки (100)[010]/2. Наблюдаемое анизотропное уширение рефлексов для комплекса *транс*- $[\text{PdCl}_2\text{L}_2]$ обусловлено анизотропным микронапряжением в кристаллах соединения. Для модулированных структур полифосфатов трехвалентных металлов $\text{M}(\text{PO}_3)_3$ кристаллической модификации C показано, что полнопрофильный анализ структур, описываемых в (3+1)-мерном суперпространстве, позволяет получать адекватные структурные данные, несмотря на большое число определяемых параметров. Приведены результаты исследования $\text{M}(\text{PO}_3)_3\text{-C}$ (M = Y, In, Mo).

Библиогр. 17 назв., ил. 11.

Ivashkevich L.S., Lyakhov A.S. X-ray investigations of some defect and modulated crystals on polycrystalline samples // Sviridov readings. Iss. 10. Minsk, 2014. P. 92.

The results of X-ray powder diffraction investigations of some defect and modulated structures are presented. For the compounds $\text{MnH}_2\text{P}_3\text{O}_{10}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ and *транс*- $[\text{PdCl}_2\text{L}_2]$ (L – 1,5-diamino-1*H*-tetrazole), structural data and defect types are determined as well as structural models for the description of the defects are suggested. Anisotropic peak broadening, observed on X-ray powder diffraction pattern of $\text{MnH}_2\text{P}_3\text{O}_{10}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$, was shown to agree with the presence in the crystal structure of stacking faults (100)[010]/2. Anisotropic peak broadening for the complex *транс*- $[\text{PdCl}_2\text{L}_2]$ is due to anisotropic microstrains in crystals of the compound. It was shown for modulated trivalent metal polyphosphates $\text{M}(\text{PO}_3)_3$ of crystal form C, that the full-profile analysis of these structures, described in (3+1)-dimensional superspace, allowed to obtain adequate structural data despite a large number of the refined parameters. The results for the compounds $\text{M}(\text{PO}_3)_3\text{-C}$ (M = Y, In, Mo) are presented.

УДК 544.77:535.37

Прудников А. В., Федосюк А. А., Антанович А. В., Гурин В. С., Рачковская Г. Е., Захаревич Г. Б., Юмашев К. В., Артемьев М. В. Получение и физико-химические свойства наноразмерных полупроводниковых наночастиц для оптики и биомедицинских приложений // Свиридовские чтения: сб. ст. Вып. 10. Минск, 2014. С. 107.

В обзоре рассматриваются последние достижения в области синтеза квантоворазмерных полупроводниковых нанокристаллов, включая новый тип квантовых нанопластин CdSe с 1D-размерным квантованием, наногетерогенных CdSe–CdS нанопластин с эффектом переноса энергии/заряда от CdS крыльев к CdSe ядру. Обнаружен эффект существенного увеличения электрооптического отклика от CdSe нанопластин, что делает их перспективным материалом для электрооптических структур. Рассмотрены пути формирования универсальной технологической платформы для получения водорастворимых стабильных коллоидных нанокристаллов различной природы, конъюгатов нанокристаллов с функциональными молекулами. Исследован эффект резонансного переноса энергии в конъюгатах люминесцентных нанокристаллов CdSe/ZnS и красителя хлорин еб, способного к фотогенерации синглетного кислорода, что имеет важное практическое значение в рамках создания новых терапевтических материалов. Разработаны методы получения и исследованы структурные и фундаментальные оптические свойства силикатных стекол, допированных наночастицами PbS, для использования в качестве оптических затворов в лазерной технике и оптоэлектронике.

Библиогр. 26 назв., ил. 9, табл. 2.

Prudnikau A. V., Fedosyuk A. A., Antanovich A. V., Gurin V. S., Rachkovskaya G. E., Zakharevich G. B., Yumashev K. V., Artemyev M. V. Synthesis and physical chemical properties of nanosized semiconductor nanoparticles for optics and biomedical applications // Sviridov Readings. Iss. 10. Minsk, 2014. P. 107.

In this review we discuss most recent achievements in the synthesis of quantum-confined semiconductor nanocrystals, including CdSe nanoplatelets with 1D quantum confinement, nanoheterogeneous CdSe–CdS nanoplatelets having efficient energy/charge transfer from CdS wings to CdSe core. For the first time we observed strong electro-optical response from CdSe nanoplatelets which makes them perspective material for novel electro-optical devices. The novel approaches have been presented to multi-purpose technological platform for preparation of water-soluble colloidal nanocrystals of different materials, including conjugates of semiconductor nanocrystals and organic molecules. We studied the effect of Förster resonance energy transfer in conjugates of CdSe/ZnS colloidal quantum dots and Chlorin e6 molecules, a well known photogenerator of singlet oxygen. We developed and studied the structural and optical properties of silicate glasses doped with PbS nanocrystals as a perspective material for ultrafast optical modulators.

УДК 546.4+547:66-936.46

Степанова Л. И., Пуровская О. Г. Новые перспективные разработки в производстве печатных плат // Свиридовские чтения: сб. ст. Вып. 10. Минск, 2014. С. 120.

Исследовано влияние состава серноокисло-пероксидного раствора травления меди и природы веществ, стабилизирующих пероксид водорода и модифицирующих поверхность меди, на скорость травления, стабильность растворов, морфологию поверхности меди. Для стабилизации раствора без снижения скорости травления предложено использовать один из алифатических аминов или производное оксibenзола, а для создания более развитой поверхности рекомендовано вводить в состав растворов дополнительно к стабилизирующему веществу одно из аминопроизводных тетразола. Используя различный набор стабилизирующих и модифицирующих веществ, серноокисло-пероксидный раствор травления можно применять для регулирования уровня шероховатости поверхности меди, что позволяет рекомендовать его для разнообразных практических применений. Экспериментально обоснован состав пассивирующего раствора для формирования защитных органических пленок, обеспечивающих сохранение паяемости во времени медных проводников печатных плат.

Библиограф. 28 назв., ил. 5, табл. 2.

Stepanova L.I., Purovskaya O.G. New perspective development in manufacturing of printed circuits // Sviridov readings. Iss. 10. Minsk, 2014. P. 120.

The influence of the copper etching solution composition based on sulfuric acid and hydrogen peroxide, of the nature of substances which stabilize hydrogen peroxide and modify copper surface on the etching rate, solutions stability, morphology of copper surface have been investigated. For solutions stabilization without lowering the etching rate it has been offered to use one of the aliphatic amines or oxybenzene derivative. For formation of more developed surface it has been recommended to introduce one of tetrazole amino derivatives into the solution additionally to stabilizing substances. Sulfuric acid – hydrogen peroxide copper etching solution with different set of stabilizing and modifying admixtures can be utilized for regulation of the level copper surface roughness. This fact allows us to recommend sulfuric acid – hydrogen peroxide copper etching solution for different practical applications. The composition of passivating solution has been based experimentally for forming protective organic films able to preserve copper conductors solderability during storage.

УДК 619:616.995.7: 615.777/779: 636.4

Шабловский В. О., Тучковская А. В., Ивашина О. В., Рухля В. А., Пап О. Г. Композиционные пероксидные дезинфицирующие средства широкого спектра действия // Свиридовские чтения: сб. ст. Вып. 10. Минск, 2014. С. 134.

Разработаны дезинфицирующие средства широкого спектра действия на основе пероксидных соединений и низкомолекулярных органических кислот в сочетании с поверхностно-активными веществами, высокомолекулярными полимерными биоцидами и ЧАС. Исследованы бактерицидные и токсикологические свойства дезинфицирующих композиций в зависимости от природы и концентрации активно-действующих веществ и вспомогательных компонентов. В ходе лабораторных и производственных испытаний показаны преимущества разработанных препаратов по сравнению с традиционно используемыми антисептиками. Комбинированные надкислотные дезинфицирующие средства характеризуются не только высокой антимикробной активностью, но и низкой токсичностью, длительным действием и минимально негативным влиянием на экологию, сельскохозяйственных животных и человека. Разработанные дезинфицирующие средства широко используются на предприятиях мясной и молочной промышленности.

Библиогр. 18 назв., 1 ил., 6 табл.

Shablovski V. O., Tuchkovskaya A. V., Ivashina O. V., Ruhlia V. A., Pap O. G. The composite peroxide broad-spectrum disinfectants // Sviridov readings. Iss. 10. Minsk, 2014. P. 134.

The broad-spectrum disinfectants on the base of peroxides and low-molecular organic acids in combination with surfactants, high-molecular weight polymeric biocides and quaternary ammonium compounds has been developed. The bactericidal and toxicological properties which are dependent on the nature and concentration of proactive substances has been investigated. The advantages of the developed preparations as compared with traditional antiseptics were demonstrated by the laboratory and in-process tests. The multiple-purpose peracid disinfectants are characterized by high antimicrobial activity and also by low toxicity. This new disinfectants are characterized by the prolonged effect and minimal negative action to environmental, animal and peoples. The developed disinfectants are used broadly at the enterprises of the meat and dairy products industry.

УДК 541.136

Шевченко Г. П., Третьяк Е. В., Фролова Е. В., Бокшиц Ю. В., Шишко Г. В., Антанович А. В., Кичанов С. Е., Малашкевич Г. Е. Формирование коллоидно-химическими методами оптически активных сложнооксидных фаз и их структурные особенности // Свиридовские чтения: сб. ст. Вып. 10. Минск, 2014. С. 148.

С использованием коллоидно-химических методов синтеза получены ультрадисперсные порошки композита $\text{Lu}_3\text{Al}_5\text{O}_{12} : \text{Ce}^{3+} + \text{Lu}_2\text{O}_3$. Методами оптической спектроскопии, рентгеновской и нейтронной дифракции исследованы их спектрально-люминесцентные свойства и структурные особенности в зависимости от концентрации оксида. Установлено образование стабильной дефектной структуры $\text{Lu}_3\text{Al}_5\text{O}_{12} : \text{Ce}^{3+}$ в присутствии Lu_2O_3 . Обсуждается влияние оксида на структурные и люминесцентные свойства системы «гранат + оксид», которое носит сложный характер и зависит не только от формирования устойчивой дефектной структуры граната и диффузии ионов Ce^{3+} из матрицы-хозяина в оксид, но и от взаимодействия (или его отсутствия) оксида с матрицей с образованием новых соединений.

Библиогр. 34 назв., ил. 5, табл. 1.

Shevchenko G. P., Tretyak E. V., Frolova E. V., Bokshyts Yu. V., Shishko G. V., Antanovich A. V., Kichanov S. E., Malashkevich G. E. Optically active complex oxide phases formation by colloid-chemical methods and their structural features // Sviridov readings. Iss. 10. Minsk, 2014. P. 148.

The crystal structure and spectral luminescent properties of composite phosphors $\text{Lu}_3\text{Al}_5\text{O}_{12}:\text{Ce}^{3+} + \text{Lu}_2\text{O}_3$ synthesised by colloid chemical approach have been studied by means of X-ray and neutron powder diffraction and optical spectroscopy methods. The formation of stable defect structures of the $\text{Lu}_3\text{Al}_5\text{O}_{12}:\text{Ce}^{3+}$ in presence of Lu_2O_3 has been evidenced. The influence of Lu_2O_3 on the structural and luminescence properties of “garnet-oxide” composite system discussed. This influence have multiple character and depend not only from the diffusion processes of Ce^{3+} ions from matrix to oxide and formation of defect structure of garnet, but a interaction (or it's absence) between Lu_2O_3 and matrix with formation of a new compounds.

УДК 547.326:544.2

Антонова З. А., Крук В. С., Максимук Ю. В., Курсевич В. Н. Исследование составов и физико-химических свойств смесей эфиров жирных кислот // Свиридовские чтения: сб. ст. Вып. 10. Минск, 2014. С. 163.

Исследованы составы и свойства эфиров жирных кислот, полученных из различных растительных масел. Обсуждены различия в значениях физико-химических характеристик эфиров жирных кислот, обусловленные их жирнокислотным составом. Использование других масел вместо рапсового даёт возможность регулировать отдельные характеристики дизельных биотоплив (окислительную стабильность, вязкость, низкотемпературные характеристики), что позволяет создавать биотоплива с заданными свойствами. Полученные данные могут служить основой для разработки технологии получения дизельного биотоплива из исследованных растительных масел и низших алифатических спиртов. Предложена методика расчета вязкости смесей метиловых эфиров жирных кислот. Проведены экспериментальные исследования промышленных образцов биотоплив, полученных по различным технологиям.

Библиогр. 39 назв., табл. 10

Antonava Z. A., Krouk V. S., Maksimuk Yu. V., Kursevich V. N. Investigation of composition and physical-chemical properties for mixtures of fatty acid esters // Sviridov readings. Iss. 10. Minsk, 2014. P. 163.

Compositions and properties of fatty acid methyl esters obtained from different vegetable oils were investigated. Differences in the values of basic physical and chemical characteristics of fatty acid esters stipulated by the fatty acid composition were discussed. The use of other oils instead of canola gives the opportunity to regulate characteristics of diesel biofuels (oxidative stability, viscosity, cold temperature properties) and thus allows it to design the defined kinds of biofuels with the required properties. The data obtained can serve as a basis for development of the technology of biofuels production using the investigated vegetable oils and the low aliphatic alcohols. The procedure of calculation the viscosity of fatty acid methyl esters mixtures was proposed. Experimental researches for industrial samples of biofuels produced by various technologies were carried out.

УДК 541.64

Василенко И. В., Шиман Д. И., Пискун Ю. А., Радченко А. В., Фролов А. Н., Гапоник Л. В., Костюк С. В. Синтез функционализированных полимеров методами контролируемой ионной полимеризации / Свиридовские чтения: сб. ст. Вып. 10. Минск, 2014. С. 178.

В работе изложены разработанные в лаборатории катализа полимеризационных процессов способы синтеза полимеров, содержащих функциональные группы на конце цепи, полученных методами катионной полимеризации и анионно-координационной полимеризации с раскрытием цикла. Впервые показана возможность синтеза реакционноспособных полиизобутиленов с высоким содержанием винилиденовых концевых групп (до 90 %) в широком диапазоне молекулярных масс от 1000 до 10000 в полярных и неполярных растворителях с использованием комплексов AlCl_3 с эфирами (Bu_2O или $i\text{-Pr}_2\text{O}$) в качестве

соинициаторов. Разработан удобный способ синтеза поливиниловых эфиров в водно-органических средах (суспензия, дисперсия и эмульсия) в присутствии $\text{BF}_3 \times \text{OEt}_2$ – устойчивой к гидролизу кислоты Льюиса. Предложена эффективная методика синтеза функционализированных поли(ϵ -капролактон)ов, содержащих концевые винилоксигруппы, которые в дальнейшем были использованы в качестве макромономеров в радикальной сополимеризации с малеиновым ангидридом.

Библиогр.: 35 назв., 6 ил., табл. 7.

Vasilenko I. V., Shiman D. I., Piskun Yu. A., Radchenko A. V., Frolov A. N., Gaponik L. V., Kostjuk S. V. Synthesis of well-defined functionalized polymers by controlled ionic polymerization / Sviridov Readings. Iss. 10. Minsk, 2014. P. 178.

In this work, the developed in laboratory of catalysis of polymerization processes methods of polymers synthesis bearing functional groups at the chain end obtained by cationic polymerization and anionic coordinative ring-opening polymerization are discussed. Highly reactive polyisobutylenes (*exo*-olefin end groups content $\geq 90\%$) in a wide range of molecular weights (from 1000 to 10000) in polar and non-polar solvents were synthesized for the first time using complexes of AlCl_3 with ethers (Bu_2O or Pr_2O) as coiniciators. A straightforward method towards functional poly(vinyl ethers) via aqueous cationic polymerization of isobutyl vinyl ethers using water tolerant $\text{BF}_3 \times \text{OEt}_2$ as coiniciator was proposed. The efficient methodology towards functionalized poly(ϵ -caprolactone)s was also developed in our laboratory and these biodegradable polymers were further used as macromonomers in the alternating copolymerization with maleic anhydride.

УДК 547.796.1

Григорьев Ю. В., Войтехович С. В., Гaponик П. Н., Ивашкевич О. А. Новые достижения в химии тетразолов // Свиридовские чтения: сб. ст. Вып. 10. Минск, 2014. С. 193.

В обзоре обобщены результаты исследований, проведенных в НИИ ФХП БГУ в области химии производных тетразола за последнее пятилетие. Основное внимание уделено наиболее значимым направлениям в синтезе тетразолов:

– гетероциклизации первичных аминов с триэтилортоформиатом и азидом натрия, являющейся удобным, безопасным и селективным методом получения широкого круга 1-замещенных тетразолов;

– кислотно-катализируемому N-алкилированию тетразольного цикла, позволяющему селективно и целенаправленно получать N-замещенные тетразолы различного строения, включая поляядерные и макроциклические, а также соли тетразолия;

– использованию производных тетразола в качестве лигандов в нанохимии для стабилизации наноразмерных объектов и координационной химии для целенаправленного дизайна полифункциональных материалов на основе координационных соединений тетразолов.

Библиогр. 59 назв.

Grigoriev Y. V., Voitekhovich S. V., Gaponik P. N., Ivashkevich O. A. New advances in chemistry of tetrazoles // Sviridov Readings. Iss. 10. Minsk, 2014. P. 193.

The review generalizes and systematizes the results of research on the synthesis and properties of tetrazole derivatives obtained in the Research Institute for Physical Chemical Problems within the last five years. The main attention is fixed on important directions in synthesis and application of tetrazoles:

– heterocyclization of primary amines with triethyl orthoformate and sodium azide, which is the facile, safe and selective method for preparation of wide variety of 1-substituted tetrazoles;

– acid-catalyzed N-alkylation of tetrazole heteroring, which allows selective preparation of various tetrazoles, including polynuclear and macrocyclic N-substituted tetrazoles and tetrazolium salts;

– application of tetrazoles as ligands for stabilization of nanoparticles and for design of polyfunctional materials based on coordination compounds of tetrazoles.

УДК 541.182.4/6

Гриншпан Д. Д., Савицкая Т. А., Цыганкова Н. Г., Макаревич С. Е. Роль и функции натриевой соли сульфата ацетата целлюлозы в высокогидрофильных мазевых композициях лекарственных веществ // Свиридовские чтения: сб. ст. Вып. 10. Минск, 2014. С. 206.

Представлены результаты исследования Na-САЦ в качестве высокогидрофильной мазевой основы для инкорпорирования лекарственных веществ (ЛВ) как в виде ее водно-глицеринового раствора, так и в композиции с другими полимерами – гидроксипропилцеллюлозой, карбомером, полиэтиленоксидами. Показано, что Na-САЦ не является индифферентным носителем ЛВ в мазях, а вступая с ними во взаимодействие, может выполнять следующие функции: 1) модифицировать водорастворимые ЛВ за счет электростатического и (или) донорно-акцепторного взаимодействия, переводя их в полиэлектролитные комплексы; 2) дезинтегрировать и диспергировать труднорастворимые субстанции до мельчайших частиц с размером 1,5–12 мкм; 3) повышать осмотическую активность мазей; 4) обеспечивать высокую скорость и 100 % высвобождение ЛВ; 5) активировать трансдермальный перенос ЛВ в месте аппликации мази.

Библиогр. 15 назв., 8 ил.

Grinshpan D. D., Savitskaya T. A., Tsygankova N. G., Makarevich S. E. Role and functions of the cellulose acetate sulphate sodium salt in highly hydrophylic ointment composition of drug substances // Sviridov readings. Iss. 10. Minsk, 2014. P. 206.

The results of the research of Na-CAS as a highly hydrophilic ointment basis for the incorporation of medicinal drug (MD) in terms of water-glycerol solutions and compositions with other polymers – hydroxyl ethyl cellulose, sodium salt of polyacrylic acid, polyethylene oxides are presented. It has been shown that Na-CAS is not an indifferent carrier for MD in ointments. It fulfills the following functions: 1) modifies water soluble MD by the electrostatic and (or) donor-acceptor interaction with the formation of polyelectrolyte complexes; 2) disintegrates and disperses hard soluble excipients up to tiny particles with 1.5–12 μm; 3) increases osmotic activity of the ointment; 4) provides full releasement of MD with high rates; 5) activates the transdermal transfer of the MD in the place of ointment application.

УДК 544.6.076.327:543:615.2/.3

Егоров В. В., Назаров В. А., Здрачек Е. А., Андрончик К. А. Ионселективные электроды для фармацевтического анализа: пути управления селективностью // Свиридовские чтения: сб. ст. Вып. 10. Минск, 2014. С. 220.

Обоснована перспективность использования ионселективных электродов в фармацевтическом анализе и рассмотрено влияние эффектов сольватации, комплексообразования и ионной ассоциации на величину коэффициентов селективности. Показано, что указанные эффекты не суммируются и носят конкурентный характер. Сформулированы основные принципы и предложены конкретные пути оптимизации состава мембран, исходя из особенностей строения определяемого и постороннего ионов. В частности, показано, что наиболее действенным путем управления селективностью электродов, обратимых к катионам физиологически активных аминов, является варьирование природы пластификатора либо введение в мембрану нейтрального переносчика, способного к избирательному комплексообразованию с целевым ионом. Наилучшая селективность к физиологически активным карбоксилат-ионам достигается в присутствии нейтрального переносчика анионов – гептилового эфира *n*-трифторацетилбензойной кислоты. Максимальный эффект присутствия нейтрального переносчика в мембране достигается при использовании пла-

стификаторов с низкой сольватирующей способностью и стерически затрудненных ионообменников, проявляющих минимальную склонность к ионной ассоциации.

Библиогр. 45 назв., ил. 8, табл. 1.

Egorov V. V., Nazarov V. A., Zdrachek E. A., Andronchik K. A. Ion selective electrodes for pharmaceutical analysis: ways for selectivity control // Sviridov Readings. Iss. 10. Minsk, 2014. P. 220.

Prospects of application of ion selective electrodes to pharmaceutical analysis have been substantiated and effects of solvation, complex formation and ion association processes influence on selectivity coefficients values have been considered. It was shown that above mentioned effects didn't sum and bear competitive nature. Basic principles have been formulated and concrete ways for optimization of membrane composition have been proposed taking into account structural features of primary and interfering ions. In particular, it was shown that the most effective way of selectivity control of electrodes for physiologically active amine cations is variation of plasticizer nature or introduction into a membrane of neutral carrier capable to selective complex formation with an ion of choice. The best selectivity towards physiologically active carboxylate ions is achieved in presence of neutral carrier of anions – 4-trifluoroacetylbenzoic acid heptyl ether. Maximum effect of neutral carrier presence in a membrane is achieved along with plasticizers possessing low solvation ability and sterically hindered ion exchangers showing minimal ability for ion association.

УДК 541.15; 541.14; 547.952; 547.466; 577.15

Лисовская А. Г., Сладкова А. А., Семенкова Г. Н., Едимечева И. П., Сосновская А. А., Шадыро О. И. Новые реакции деструкции сфинголипидов и аминокислот при окислительном стрессе // Свиридовские чтения: сб. ст. Вып. 10. Минск, 2014. С. 235.

Показана возможность реализации нового пути свободнорадикальной деструкции сфинголипидов, гидроксилсодержащих аминокислот и пептидов, индуцированного γ - и УФ-излучением, а также HOCl. Этот процесс приводит к образованию биологически активных соединений. Полученные данные по радиационно- и фотохимическим превращениям названных биомолекул, а также ряда α,β -амино- и амидоспиртов подтверждают реализацию свободнорадикального механизма, который включает стадии образования азотцентрированных радикалов и их дальнейшей фрагментации. Для реализации этого процесса необходимо наличие свободной аминогруппы в молекуле, чтобы обеспечить образование азотцентрированных радикалов исходных субстратов при взаимодействии их с активными формами кислорода и хлора. Наличие ацильной группы в структуре молекул препятствует протеканию их γ - и HOCl-индуцированной деструкции. В то же время это способствует протеканию реакции фотораспада. Приведенные факты необходимо учитывать при проведении исследований, направленных на создание новых лекарственных средств, предназначенных для лечения болезней, связанных с активацией свободнорадикальных реакций в организме.

Библиогр. 44.

Lisovskaya A. G., Sladkova A. A., Semenkova G. N., Edimecheva I. P., Sosnovskaya A. A., Shadyro O. I. New reactions of sphingolipids and amino acids destruction under oxidative stress // Sviridov readings. Iss. 10. Minsk, 2014. P. 235.

The possibility of the realization of the new pathway for free radical destruction of sphingolipids, hydroxyl-containing amino acids and peptides induced by γ - and UV-radiation, as well as HOCl, has been shown. This process results in the formation of biologically active compounds. The data obtained on radiation-chemical and photochemical transformation of named biomolecules and a number of α,β -amino- and amido-alcohols confirms the realization of free radical mechanism, which includes the formation of nitrogen-centered radicals and their further fragmentation. For realization of such process, the presence of a free amino group in the molecules is necessary

to ensure the formation of nitrogen-centered radicals from the substrate on its interaction with the reactive oxygen and chlorine species. The presence of an acyl group in the molecule structure prevents these molecules from γ - and HOCl-induced destruction. At the same time it favors the realization of the photodecomposition reactions. The results discussed above supposed to be taken into account in studies intended the development of novel medications for treatment of diseases associated with the activation of free-radical reactions.

УДК 541.64/66-313:577.121.2:616-08

Марченко Л. А., Бутовская Г. В., Рогачев А. А., Круль Л. П. Структура и свойства тонких пленок поли-L-лактида // Свиридовские чтения: сб. ст. Вып. 10. Минск, 2014. С. 247.

С использованием Фурье-ИК-спектроскопии в режиме поглощения и МНПВО, поляризационной ИК-спектроскопии, атомно-силовой микроскопии, метода кварцевого резонатора и измерения краевого угла смачивания изучены структура и свойства тонких пленок поли-L-лактида, нанесенных на различные подложки из активной газовой фазы и из раствора в трихлорметане. Определен фазовый состав тонких пленок поли-L-лактида и конформация его макромолекул. Впервые показано, что макромолекулы аморфного поли-L-лактида в тонких пленках, нанесенных обоими методами на подложку из металлизированного полиэтилентерефталата, ориентированы перпендикулярно подложке.

Библиогр. 28 назв., ил. 10, табл. 4

Marchenko L. A., Butovskaya G. V., Rogachev A. A., Krul L. P. Structure and properties of poly-L-lactide thin films // Sviridov readings. Iss. 10. Minsk, 2014. P. 247.

The structure and properties of poly-L-lactide thin films deposited on various substrates from the active gaseous phase and cast from trichloromethane solution have been studied using FT-IR (absorption and ATR mode), polarization IR-spectroscopy, atomic force microscopy as well as method of quartz crystal microbalance and contact angle measurement. The phase composition of thin films of poly-L-lactide and conformation of its macromolecules has been determined. The macromolecules of amorphous poly-L-lactide in thin films deposited by both techniques have been shown for the first time to be oriented perpendicularly to the metallized polyethylene terephthalate substrate.

УДК 544.54:547.568:547.571:547.576:547.581.9:547.586.5:547.752

Самович С. Н., Свердлов Р. Л., Бринкевич С. Д., Едимечева И. П., Шадыро О. И. Антирадикальные и антиоксидантные свойства природных фенолов и азотсодержащих гетероциклических соединений // Свиридовские чтения: сб. ст. Вып. 10. Минск, 2014. С. 262.

Методом стационарного радиолитического анализа изучено взаимодействие ароматических спиртов, альдегидов, кислот и производных триптофана с кислородцентрированными и α -гидроксиэтильными радикалами (α -ГЭР), которые образуются при радиолитическом окислении этанола и его водных растворов. Установлено, что исследуемые соединения в зависимости от строения с разной эффективностью окисляют α -ГЭР, восстанавливают либо присоединяют их по двойной связи, ингибируя реакции рекомбинации и диспропорционирования указанных радикалов. Триптофан, 5-гидроксириптофан, серотонин и гидроксильные производные исследуемых природных фенолов проявляют антиоксидантные свойства, ингибируя радиационно-индуцированное окисление этанола.

Библиогр. назв. 51.

Samovich S., Sverdlov R., Brinkevich S., Edimecheva I., Shadyro O. Antiradical and antioxidant properties of natural phenols and nitrogen-containing heterocyclic compounds // Sviridov Readings. Iss. 10. Minsk, 2014. P. 262.

The interaction of aromatic alcohols, aldehydes, acids and tryptophan derivatives with oxygen-centered and α -hydroxyethyl radicals (α -HER), which are formed in radiolysis of oxygenated and deaerated ethanol and its aqueous solutions, was studied by steady-state radiolysis. It has been determined that depending on the structure the compounds under study with different efficiency are able to oxidize α -HER, reduce them to the parent substances or add them to the double bond inhibiting the processes of recombination and disproportionation of these radicals. Tryptophan, 5-hydroxytryptophan, serotonin and hydroxylated derivatives of natural phenols under study showed antioxidant properties, inhibiting radiation-induced oxidation of ethanol.

УДК 547.917/.918+678.01+661.123

Капуцкий Ф. Н., Соловьева Л. В., Торгашов В. И., Зубец О. В., Ивашкевич О. А.

Химическая модификация ксиланов для их применения в фармации // Свиридовские чтения: сб. ст. Вып. 10. Минск, 2014. С. 277.

Изучена пригодность природного полимера – ксилана для синтеза сульфатированных полисахаридов. Оптимальным сырьем для получения ксилана в климатических условиях Республики Беларусь является древесина березы возраста 15–25 лет. Разработана методика щелочной экстракции для выделения ксилана из древесины березы. Найдена молекулярная масса ксилана. Синтезированы сульфаты ксилана в системе пиросульфат натрия – диметилсульфоксид со степенью замещения 0,23–0,78. Исследовано влияние побочных продуктов и примесей на процесс сульфатирования ксилана в системе пиросульфат натрия – диметилсульфоксид. Разработаны условия синтеза сульфата ксилана, которые позволяют задавать значения его молекулярной массы и содержания серы в продукте. Определена его фармакологическая активность с целью получения субстанции с заданными биологическими свойствами.

Библиогр. 12 назв., табл. 6.

Kaputskii F. N., Solovyova L. V., Torgashov V. I., Zubets O. V., Ivashkevich O. A. **Chemical modification of xylanes for their application in pharmacy** // Sviridov reading. Iss. 10. Minsk, 2014. P. 277.

The applicability of a natural polymer – xylan for the synthesis of sulfated polysaccharides has been studied. It was shown that the optimum raw material for the production of xylan under climatic conditions of the Republic of Belarus proved to be the birch with the age of 15–25 years. The procedure of alkaline extraction for the isolation of xylan from the wood of the birch has been developed. Molecular weight of xylan has been found. Xylan sulfates in the system sodium pyrosulfate – dimethylsulfoxide were synthesized with the rate of substitution of 0.23–0.78. The effect of by-products and admixtures on the process of xylan sulfation in sodium pyrosulfate – dimethylsulfoxide system has been revealed. Conditions of xylan sulfate synthesis were developed, which make it possible to assign the values of its molecular weight and the content of the sulfur in the product. Its pharmacological activity for the

УДК 543.94+543.95+543.645.2+544.473:577.15:543.426+543.544.122

Фалетров Я. В., Рудая Е. В., Фролова Н. С., Глушко А. В., Шкуматов В. М. **Компьютерное моделирование и экспериментальное исследование взаимодействия флуоресцентных аналогов субстратов со стероид-превращающими ферментами** // Свиридовские чтения: сб. ст. Вып. 10. Минск, 2014. С. 288.

В работе обобщены данные, полученные в лаборатории биохимии лекарственных препаратов НИИ ФХП БГУ в 2010–2013 годы, о взаимодействии трех флуоресцирующих веществ (22-NBD-холестерина, 25-NBD-холестерина и Нильского красного) со стероид-превращающими оксидоредуктазами (бактериальными холестериноксидазой и холестериндегидрогеназой (ХДГ), а также цитохромами P450 CYP17 и CYP11A1 млекопитающих). Полученные данные открывают новые перспективы для: 1) ферментативного

получения новых флуоресцирующих 3-кето-4-еновых стероидов, которые являются новыми потенциальными «зондами» для изучения ряда ферментов и рецепторов, 2) разработки способов обнаружения холестерин-превращающих микроорганизмов, 3) выяснения особенностей строения активного центра ХДГ и близкими по структуре и функциям 3 β -гидроксистероиддегидрогеназ, 4) выяснения механизма расщепления C20-C22 связи цитохромом CYP11A1.

Библиогр. 20 назв., ил. 4.

Faletrov Y. V., Rudaya E. V., Frolova N. S., Hlushko H. V., Shkumatov V. M. Computer-aided modeling and experimental studies of interactions of fluorescent substrate analogues with steroid-converting enzymes // Sviridov readings. Iss. 10. Minsk, 2014. P. 288.

In this work, the data, which were obtained in laboratory of biochemistry of medical drugs of the Research Institute for Physical-Chemical Problems during 2010–2013, concerning interactions of three fluorescent compounds (22-*NBD*-cholesterol, 25-*NBD*-cholesterol and Nile Red) with steroid-converting oxidoreductases (bacterial cholesterol oxidase and cholesterol dehydrogenase (CHDH) as well as mammalian cytochromes *P450 CYP11A1* and *CYP17*) is summarized. The data obtained provide new perspectives for 1) enzymatic synthesis of new fluorescent 3-keto-4-en steroids, which are new potential probes for investigations of some enzymes and receptors, 2) development of methods of cholesterol-converting microbes detection, 3) elucidation of structural features of active centers in CHDH and related 3 β -hydroxysteroid dehydrogenases, 4) revealing of mechanism of C20-C22 bond cleavage by cytochrome *CYP11A1*.

УДК 577.878 +577.115.4

Юркова И. Л. Свободнорадикальная фрагментация в полярной части липидов: новый путь деструкции и образования биологически активных соединений // Свиридовские чтения: сб. ст. Вып. 10. Минск, 2014. С. 298.

Установлено, что глицеро- и сфинголипиды, содержащие ОН-группу в полярной части, подвергаются свободнорадикальной фрагментации. В результате фрагментации происходит деструкция липидов с разрывом эфирных, *O*-гликозидных и амидных связей. Одним из следствий фрагментации является образование глицерофосфатидов, диацилглицеринов, церамидов и амидов жирных кислот, обладающих функциями вторичных мессенджеров в биосистемах. Ключевая стадия процесса – распад α -гидроксилсодержащих углеродцентрированных радикалов с разрывом двух β -связей. Показано, что свободнорадикальная фрагментация – один из основных процессов, реализующихся при действии ионизирующего излучения на липиды, а в деаэрированных системах становится преобладающим. Производные хинонов более эффективно ингибируют фрагментацию липидов, чем их восстановленные формы. Свободнорадикальная фрагментация липидов реализуется *in vitro* и *in vivo* в условиях металл-опосредованного генерирования активных частиц.

Библиогр. 38 назв., ил. 5.

Yurkova I. L. Free-radical fragmentation in a polar part of lipids: a new way of destruction and formation of biologically active compounds // Sviridov readings. Iss. 10. Minsk, 2014. P. 298.

It has been established that lipids containing OH-group in polar part undergo free-radical fragmentation. The fragmentation leads to destruction of lipids with the rupture of ester, glycoside or amide bonding. One of the fragmentation consequences is the formation of glycerophosphatides, diacylglycerols, ceramides and fatty acid amides that have a second messenger function in biosystems. Key stage of the process is decomposition of α -hydroxyl-containing carbon-centered radicals involving rupture of two β -bonds. It is established that free-radical fragmentation – one of the basic processes realized under the action of ionizing radiation on lipids. In deaerated systems the fragmentation becomes prevailing process. Quinone derivatives inhibit the fragmentation of

lipids more effectively than their restored forms. Free-radical fragmentation of lipids occurs *in vitro* and *in vivo* under conditions of metal-mediated generating of active species.

УДК 661.728+661.183

Юркитович Т. Л., Капуцкий Ф. Н. Сорбция физиологически активных веществ окисленной оксидом азота (IV) целлюлозой из водных растворов // Свиридовские чтения: сб. ст. Вып. 10. Минск, 2014. С. 311.

Исследована сорбция ряда физиологически активных веществ (ФАВ) основного и цвиттерлитного характера окисленной оксидом азота(IV) целлюлозой (ОЦ). Показано, что сорбция ОЦ исследованных ФАВ из водных растворов определяется их структурными особенностями, электролитическими свойствами сорбента и сорбата, а также возможностью реализации дополнительных взаимодействий. pH раствора ФАВ, используемого для проведения сорбционного процесса, является независимой переменной системы, определяющей не только количество сорбированного ФАВ, но и механизм его связывания с целлюлозным сорбентом. Термодинамическая выгодность сорбции ОЦ всех исследованных ФАВ обусловлена большими значениями энергии электростатических взаимодействий органических ионов с диссоциированными карбоксильными группами сорбентов.

Библиогр. 19 назв., ил. 6, табл. 2.

Yurkshtovich T. L., Kapuckij F. N. Sorption of physiologically active substances by cellulose oxidized with nitrogen oxide(IV) from aqueous solutions // Sviridov readings. Iss. 10. Minsk, 2014. P. 311.

Sorption of a number of physiologically active substaces (PAS) of the basic and zwitterlitnic character by oxidized cellulose (OC) have been studied. It has been shown, that sorption is determined by the structure of PAS, electrolytic properties of the sorbent and sorbate and the possibility of the additional interactions. pH of the PAS solution used for the sorption is an independent variable and determines the amount of the sorbed PAS and the mechanism of its binding to cellulose sorbent. Thermodynamic utility of sorption of all studied PAS by OC is caused by high energy of electrostatic interaction between organic ions and carboxyl groups of the sorbents.

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ

Авторы представляют в редколлегию оригинал статьи на русском языке в электронной версии и, по возможности, в твердой копии ответственному редактору Воробьевой Татьяне Николаевне по адресу: 220030, Беларусь, Минск, Ленинградская, 14, химический факультет Белорусского государственного университета, лаб. 611, e-mail: vorobyovatn@gmail.com

Объем статьи не должен превышать 10 страниц, включая текст, список литературных источников и до 5 нетекстовых объектов (схем, фотографий, таблиц). Формат страниц А4. Все тексты только вертикальные. Верхнее поле 26 мм, нижнее 40 мм, левое и правое 27 мм. Основной текст печатается шрифтом 14 пт., Times New Roman, одинарный межстрочный интервал; необходим перенос слов, запрещены висячие строки (неполная строка вверху страницы). Абзац – 3 знака.

В верхнем левом углу страницы проставляется УДК (курсив) и делается пропуск 8 пт. Далее по центру печатаются инициалы (через пробел) и фамилии авторов заглавными полужирными буквами, шрифт 14 пт. Пропуск 8 пт. Название работы печатается заглавными буквами, полужирным шрифтом 16 пт, разбивка на строки осуществляется по смыслу, заголовок центрируется, точка в конце не ставится. Пропуск 8 пт. Под заголовком курсивом, шрифт 14 пт, указывается место работы авторов (название учреждения, город, страна). Если места работы разные, то после фамилии автора ставится цифра 1, или 2, или 3 (шрифт 14 пт., прямой, надстрочный) и, соответственно, такими же цифрами отмечаются места работы (перед названием учреждения).

Далее приводятся тексты аннотации на русском и английском языках (шрифт 12 пт., объем 10–14 строк). Эти тексты разделяются друг от друга и от других фрагментов статьи пропуском 6 пт. После них приводятся ключевые слова (не более двух строк, шрифт 12 пт., пропуск перед текстом 6 пт.)

Желательны структурные подразделения статей, например: **МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА, РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ, ВЫВОДЫ (или ЗАКЛЮЧЕНИЕ).**

Эти **заголовки** печатаются по центру заглавными буквами, шрифт 14 пт., полужирный. Перед ними необходим пропуск 8 пт. После них – пропуск 4 пт.

Подзаголовок **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЕ ССЫЛКИ** печатается по центру заглавными буквами, шрифт 12 пт, полужирный, с разрядкой (пропуски между буквами в один знак).

Рисунок кавычек должен быть «». Нельзя путать знаки «дефис и тире», а также «минус». Не путать ноль, букву О и градус. Печатать: 20 °С, рН 8,7 без знака равенства. Десятичные числа указывать с запятой, а не с точкой.

Рисунки должны быть четкими, их необходимо давать в электронной версии в файле статьи и дополнительно отдельными файлами. Графики и диаграммы необходимо строить в Microsoft Excel, Origin, Corel Draw. Рисунки нужно представлять в черно-белом варианте в форматах, совместимых с Ado-

be Photoshop, Corel Photo-Paint, Paint Brush. Разрешение фотографий не менее 300 dpi. Оцифровка осей и нумерация графиков шрифтом 12 пт. Толщина осей и меток должна быть 0,5 мм, основных линий – 1 мм, вспомогательных линий – 0,75 мм.

Подписи к рисункам располагаются снизу от рисунка, начиная со слова *Рис. 1.* (курсив), и далее в той же строке основная подпись с заглавной буквы прямым шрифтом 12 пт., а пояснения к подписям – 11 пт. Обозначения кри-вых рисунка *a, б, в* или *1 2 3* делаются курсивом на рисунках, в подписи к ри-сункам и в тексте статьи. Обозначения частей рисунка *a, б, в* также делаются курсивом и располагаются под соответствующими фрагментами вне основ-ного изображения. Вся подпись к рисунку центрируется и не должна высту-пать за его пределы по горизонтали. В конце подписи рисунка точка не нужна. Названия осей необходимо писать с большой буквы и размещать вдоль осей по центру. Рисунки нужно размещать посередине страницы, если они зани-мают больше половины ширины, и тогда их размер 15,6x15,6 или 15,6x7,8 см² (15,6 см – полный размер по горизонтали, ширина страницы за вычетом по-лей). В случае малых рисунков они размещаются в правой части страницы и имеют размер 7,8x7,8 см² (т. е. половину ширины страницы), в то время как вторая половина страницы заполняется текстом. Снизу рисунки отделяются от основного текста интервалом 6 пт.

Таблицы. Слово *Таблица 1* пишется курсивом и размещается в отдельной строке справа, шрифт 12 пт., но надписи (заглавия) к таблицам печатаются по-лужирным прямым шрифтом 12 пт. на следующей строке с центрированием. Не следует выходить по горизонтали за пределы таблицы. Названия граф та-блиц (шапка) необходимо печатать шрифтом 11 пт., текст в ячейках центри-ровать, шрифт 12 пт. В конце названия таблицы точка не нужна. Снизу табли-цы отделяются от основного текста интервалом 6 пт. Если в статье приведена одна таблица, то она не нумеруется и слово «Таблица» в заголовке не пишется.

Формулы и уравнения реакций. Шрифт формул 14 пт., индексов и степеней 10 пт; отступы сверху и снизу – 4 пт.; после формулы (уравнения) ставится за-пятая, если текст продолжается, или точка, если формула (уравнение) приве-дена в конце предложения. Проставляется номер формулы в круглых скобках, эти номера выравниваются по правому краю, а сами формулы – по центру. Ла-тинские буквы (кроме химических формул) пишутся курсивом, греческие – прямо. Такая форма записи соблюдается по всему тексту.

ВЫВОДЫ к статье нумеруются. В случае отсутствия нумерации пишется **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЕ ССЫЛКИ печатаются шрифтом 12 пт., *фамилии и инициалы* авторов пишутся курсивом. Перед инициалами запятая не ставит-ся. Название работ, опубликованных в журналах, сборниках материалов, тез-исов приводить не нужно. После двойной наклонной черты приводится на-звание журнала, год, том, номер, страницы (от...до...). Все цифры отделяются

от букв пробелом. Если авторов 5 и более, то после ФИО третьего автора без предшествующих знаков препинания ставится прямым шрифтом в квадратных скобках [и др.] или [et al.]. Количество страниц в книгах не указывается либо приводятся конкретные страницы от и до. Каждая ссылка начинается с абзаца. Пример:

1. *Shkumatov V. M., Usanov S. A., Chashchin V. L., Akhrem A. A.* // Pharmazie. 1985. Vol. 10, № 11. P. 757–773.

2. *Новикова Л. А., Фалетров Я. В., Ковалева И. Е.* [и др.] // Успехи биол. хим. 2009. Т. 49. С. 159–208.

3. *Hannemann F., Bichet A., Ewen K. M.* [et al.] // Biochim. Biophys. Acta. 2007. Vol. 1770, № 3. P. 330–344.

4. *Пальгусев С. Ф., Гильдерман В. К., Земцов В. И.* Высокотемпературные оксидные электронные проводники для электрохимических устройств. М.: Наука, 1990.

После этих ссылок справа шрифтом 11 печатается: Поступила в редакцию (дата).

К статье прилагается **реферат** на отдельной странице на русском языке до 1/4 страницы с указанием УДК. Весь реферат печатается шрифтом 12 пт. После УДК на следующей строке с абзацем ФИО авторов (курсив), название работы (прямой полужирный шрифт) // Свиридовские чтения: сб. ст. Вып. 8. Минск, 2012. С. Пропуск перед следующей строкой 4 пт. Далее следует текст реферата. С новой строки указывается: Библиогр. (указать сколько, например 26) назв., ил., табл. (указать сколько).

К статье прилагается также **Abstract** на отдельной странице на английском языке – шрифт 12 пт. Он повторяет текст реферата на русском языке, включает, как и русский текст, фамилии авторов, заглавие статьи и название сборника. Индекс УДК не нужен. Как и в русском тексте реферата, ФИО авторов пишется курсивом, шрифт заглавия статьи прямой полужирный. // Sviridov readings. Iss. 10. Minsk, 2014. P. На следующей строке с дополнительным пропуском 4 пт. основной текст.

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие	5
-------------------	---

<i>Гаевская Т. В., Нечепуренко Ю. В.</i> В ногу со временем (к 35-летию НИИ физико-химических проблем БГУ)	7
--	---

ХИМИЯ ГЕТЕРОГЕННЫХ И НАНОСТРУКТУРНЫХ СИСТЕМ

<i>Бекиш Ю. Н., Позняк С. К., Гаевская Т. В., Цыбульская Л. С.</i> Состав, структура и коррозионные свойства электрохимически осажденных сплавов никель–кобальт–бор	19
---	----

<i>Богданова В. В., Кирлица В. П., Кобец О. И.</i> Применение полного факторного эксперимента для определения механизма ингибирующего действия огнепреграждающих средств	34
--	----

<i>Врублевская О. Н., Воробьева Т. Н., Мальтанова А. М., Лазарчик В. А., Ермакова Т. С.</i> Использование моно- и биметаллических золей золота и серебра в иммуноанализе	49
--	----

<i>Ивановская М. И., Оводок Е. А.</i> Изучение природы парамагнетизма в SnO_2	65
--	----

<i>Ивашкевич Л. С., Ляхов А. С.</i> Рентгеноструктурное исследование дефектных и модулированных кристаллов на поликристаллических объектах	92
--	----

<i>Прудников А. В., Федосюк А. А., Антанович А. В., Гурин В. С., Рачковская Г. Е., Захаревич Г. Б., Юмашев К. В., Артемьев М. В.</i> Получение и физико-химические свойства наноразмерных полупроводниковых наночастиц для оптики и биомедицинских приложений	107
---	-----

<i>Степанова Л. И., Пуровская О. Г.</i> Новые перспективные разработки в производстве печатных плат	120
---	-----

<i>Шабловский В. О., Тучковская А. В., Ивашина О. В., Рухля В. А., Пан О. Г.</i> Композиционные пероксидные дезинфицирующие средства широкого спектра действия	134
--	-----

<i>Шевченко Г. П., Третьяк Е. В., Кичанов Е. В., Фролова Е. В., Бокищ Ю. В., Шишко Г. В., Антанович А. В., Кичанов С. Е., Малашкевич Г. Е.</i> Формирование коллоидно-химическими методами оптически активных сложнооксидных фаз и их структурные особенности	148
---	-----

**ХИМИЯ МОЛЕКУЛЯРНЫХ СИСТЕМ
И КОМПЛЕКСНЫХ СОЕДИНЕНИЙ**

<i>Антонова З. А., Крук В. С., Максимук Ю. В., Куревич В. Н.</i> Исследование составов и физико-химических свойств смесей эфиров жирных кислот	163
<i>Василенко И. В., Шиман Д. И., Пискун Ю. А., Радченко А. В., Фролов А. Н., Гапоник Л. В., Костюк С. В.</i> Синтез функционализированных полимеров методами контролируемой ионной полимеризации	178
<i>Григорьев Ю. В., Войтехович С. В., [Гапоник П. Н.], Ивашкевич О. А.</i> Новые достижения в химии тетразолов	193
<i>Гриншпан Д. Д., Савицкая Т. А., Цыганкова Н. Г., Макаревич С. Е.</i> Роль и функции натриевой соли сульфата ацетата целлюлозы в высокогидрофильных мазевых композициях лекарственных веществ	206
<i>Егоров В. В., Назаров В. А., Здрачек Е. А., Андрончик К. А.</i> Ионселективные электроды для фармацевтического анализа: пути управления селективностью	220
<i>Лисовская А. Г., Сладкова А. А., Семенкова Г. Н., Едимечева И. П., Сосновская А. А., Шадыро О. И.</i> Новые реакции деструкции сфинголипидов и аминокислот при окислительном стрессе	235
<i>Марченко Л. А., Бутовская Г. В., Рогачев А. А., Круль Л. П.</i> Структура и свойства тонких пленок поли-L-лактида	247
<i>Самович С. Н., Свердлов Р. Л., Бринкевич С. Д., Едимечева И. П., Шадыро О. И.</i> Антирадикальные и антиоксидантные свойства природных фенолов и азотсодержащих гетероциклических соединений	262
<i>Капуцкий Ф. Н., Соловьева Л. В., Торгашов В. И., Зубец О. В., Ивашкевич О. А.</i> Химическая модификация ксиланов для их применения в фармации	277
<i>Фалетров Я. В., Рудая Е. В., Фролова Н. С., Глушко А. В., Шкуматов В. М.</i> Компьютерное моделирование и экспериментальное исследование взаимодействия флуоресцентных аналогов субстратов со стероид-превращающими ферментами	288
<i>Юркова И. Л.</i> Свободнорадикальная фрагментация в полярной части липидов — новый путь деструкции и образования биологически активных молекул	298
<i>Юркишович Т. Л., Капуцкий Ф. Н.</i> Сорбция физиологически активных веществ окисленной оксидом азота(IV) целлюлозой из водных растворов	311

Научное издание

**СВИРИДОВСКИЕ
ЧТЕНИЯ**

Сборник статей

Выпуск 10

Ответственный за выпуск *Е. А. Логвинович*

Технический редактор *Т. К. Раманович*
Компьютерная верстка *Т. А. Малько*
Корректор *Л. С. Мануленко*

Подписано в печать 25.08.2014. Формат 70×100/16. Бумага офсетная.
Ризография. Усл. печ. л. 27,73 + 0,16 вкл. Уч.-изд. л. 27,7 + 0,11 вкл.
Тираж 100 экз. Заказ 598.

Белорусский государственный университет.
Свидетельство о государственной регистрации издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий
№ 1/270 от 03.04.2014.
Пр. Независимости, 4, 220030, Минск.

Республиканское унитарное предприятие
«Издательский центр Белорусского государственного университета».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 2/63 от 19.03.2014.
Ул. Красноармейская, 6, 220030, Минск.