

ИНДЕКС 83037

www.thesa.ru
e-mail: mirt@thesa.ru; mirt_yuv@mail.ru

Журнал включен в Реферативный журнал и
Базы ВИНТИ РАН
Сведения о журнале ежегодно публикуются
в международной справочной системе по
периодическим изданиям
Ulrich Periodical Directory
Одновременное издание на русском и
английском языках делает его доступным
для широкого круга читателей во многих странах мира
Электронные версии журнала доступны
через **Elibrary** (www.elibrary.ru,
русскаяязычная версия) и **Springer**
(www.springer.com, англоязычная версия)

Уважаемые авторы и читатели журнала “Экологическая химия”!

С 2010 г. версия журнала “Экологическая химия” на английском языке
издается в качестве отдельного выпуска к журналу
“**Russian Journal of General Chemistry**” (Журнал общей химии)
издательством **Pleiades Publishing, Ltd.** и распространяется
компанией **Springer**

Адрес редакции:

Юридический адрес: 199178 Санкт-Петербург, Малый пр. В.О.. 58, лит. И
+7(921)6379163

Почтовый адрес: 199178 Санкт-Петербург, Малый пр. В.О.. 58, лит. И
+7(921)4021128



ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Полифункциональные лекарственные
препараты

Сезонные изменения концентраций
фосфора и нефтяных углеводородов

Использование отходов
химической промышленности

ТЕЗА
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

Экологическая химия

Издается Санкт-Петербургским Государственным Университетом, ООО «Теза» и Санкт-Петербургским Государственным Технологическим институтом (Техническим Университетом)

Редакционная коллегия

А.В. Гарабаджиу – главный редактор, Санкт-Петербургский государственный технологический институт (ТУ)
Р.В. Богданов – заместитель главного редактора, Санкт-Петербургский государственный университет
И.В. Шугалей – заместитель главного редактора, Санкт-Петербургский государственный технологический институт (ТУ)
Я.В. Зачиняев – член редакционной коллегии, Санкт-Петербургский государственный университет путей сообщения
М.А. Илюшин – член редакционной коллегии, Санкт-Петербургский государственный технологический институт (ТУ)
Г.Т. Фрумин – член редакционной коллегии, Российский государственный гидрометеорологический университет
Ю.В. Миртенбаум – выпускающий редактор, Издательство «Теза» (Санкт-Петербург)

Редакционный совет

Я. Бохач, Чешская Республика	Г.Г. Дука, Молдова	О. Роотс, Эстония	Ю.М. Чернобережский, Россия
С.М. Гращенко, Россия	Д. Мёллер, Германия	Б.Р.Т. Симонейт, США	Г.Д. Ильницкая, Украина
Г.А. Заварзин, Россия	А. Милукайте, Литва	Г.А. Софронов, Россия	С.П. Рожков, Россия
Х.М. Зейп, Норвегия	Л.Н. Москвин, Россия	Дж. Спенглер, США	Н.Н. Рожкова, Россия
Ю.А. Золотов, Россия	С.А. Остроумов, Россия	В. Сулковский, Польша	Крупская Л.Т., Россия
Л.С. Ивлев, Россия	С. Павловски, Польша	Д.Ю. Ступин, Россия	Гордиенко П.С., Россия
В.А. Исидоров, Россия	Т.Г. Лупашку, Молдова	В.Д. Тонкопий, Россия	Ярусова С.Б., Россия
И.К. Ларин, Россия	В.Г. Поваров, Россия	Р.М. Фергюсон, США	Зорин В.В., Россия

Тематика журнала

Журнал публикует оригинальные статьи и обзоры в соответствии с представленной ниже тематикой:

1. Экоотоксикология и влияние антропогенных экологических факторов на здоровье населения
2. Мониторинг атмосферы, гидросферы, литосферы (почвы) и построение моделей развития экосистем
3. Методы воздействия различных факторов на окружающую среду и достижения в области экологической аналитической химии
4. Проблемы экологического образования в высших учебных заведениях
5. Экологические проблемы мегаполисов: (экологические проблемы транспорта, жилища, переработки бытовых и промышленных отходов)
6. Экологические проблемы промышленных производств
7. Экологическая биотехнология
8. Экологические и токсикологические проблемы производства и применения наноматериалов
9. «Зеленый» органический синтез
10. Проблема тяжелых металлов в окружающей среде
11. Антропогенно-обусловленные процессы в окружающей среде
12. Пути восстановления качества окружающей среды
13. Радиационная экология
14. Технология защиты атмосферы и утилизация газовых выбросов
15. Экологические проблемы переработки возобновляемых и невозобновляемых ресурсов

Журнал «Экологическая химия» поступает в крупнейшие отечественные и зарубежные библиотеки, реферируется изданием «Chemical Abstracts», РЖ «Геофизика» и «Химия»

Журнал зарегистрирован Северо-Западным региональным управлением комитета по печати, Санкт-Петербург, № П 1435 от 25 мая 1999 г.

Авторы научных и рекламных материалов несут ответственность за достоверность представленных в редакцию журнала сведений и точность ссылок по цитируемой литературе. Редакция оставляет за собой право редакционной правки публикуемых материалов, не несет ответственности за присутствие в этих материалах данных, не подлежащих открытой публикации, и допускает к опубликованию статьи в порядке обсуждения, не всегда разделяя точку зрения авторов. При перепечатке ссылка на журнал обязательна.

СОДЕРЖАНИЕ

Полифункциональные лекарственные препараты: поиск, разработка, использование в медицинской практике и экологические аспекты их получения и применения (обзор)	
<i>В. В. Белахов</i>	59
Фотолитические реакции в присутствии нано-TiO ₂ и азотного компонента	
<i>С. Р. Гаджиева, Э. М. Кадырова</i>	87
Сезонные изменения концентраций фосфора и нефтяных углеводородов в воде восточной части Финского залива	
<i>М. А. Синякова, А. М. Пономаренко, Ю. В. Крылова</i>	92
Возможность утилизации угольной золы ТЭЦ фтор-аммониевым методом с комплексным извлечением полезных компонентов	
<i>И. В. Гиренко, В. С. Римкевич, А. А. Пушкин</i>	99
Использование отходов химической промышленности и углеобогащения в производстве жаростойких бетонов для повышения экологической безопасности экосистем	
<i>И. Ю. Роцупкина, Е. С. Абдрахимова</i>	110



Экологическая химия 2022, 31(2); 59–86.

ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ: ПОИСК, РАЗРАБОТКА, ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ И ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ (обзор)

В. В. Белахов^{а,*}

^аТехнион – Израильский институт технологии (химический факультет),

Хайфа, 3200008 Израиль

**e-mail: chvalery@technion.ac.il*

Поступило в редакцию 25 января 2022 г.

В обзоре систематизированы литературные сведения, касающиеся получения, физико-химических характеристик, структуры пентаенового макролидного антибиотика лиеномицина, обладающего различными видами биологической активности. Рассмотрены перспективы получения и использования полифункциональных (мультицеленаправленных) лекарственных препаратов. Обобщены результаты поиска гибридных лекарственных препаратов с улучшенными медико-биологическими свойствами. Обсуждены литературные данные по химической модификации антибиотиков, позволяющие получать малотоксичные высокоэффективные полусинтетические производные с расширенным спектром биологического действия. Отмечены перспективы применения генно-инженерных методов получения производных антибиотиков. Направления по поиску полифункциональных лекарственных препаратов рассмотрены с позиций улучшения экологической ситуации, достигаемой с помощью их разработки и применения в медицинской практике.

Ключевые слова: лиеномицин, антибиотики, полифункциональные лекарственные препараты, биологическая активность, химическая модификация, полусинтетические производные, биотехнология, экологическая безопасность

ВВЕДЕНИЕ

Антибактериальные препараты с момента их внедрения в широкую медицинскую практику позволили существенно снизить летальность от инфекционных заболеваний. Однако, несмотря на огромные успехи в лечении опасных инфекций, достигнутые с помощью лекарственной терапии благодаря антибиотикам, потребность в создании новых антибиотических препаратов остается на высоком уровне [1–6]. Значительное ухудшение экологической обстановки, широкое использова-

ние трансплантационной и противораковой терапии, рост числа хирургических вмешательств, широкое и часто необоснованное использование антибиотиков широкого спектра действия, эпидемия ВИЧ и другие факторы приводят к появлению заболеваний, с трудом поддающихся лечению существующими лекарственными препаратами. Кроме того, в связи с широким распространением устойчивости возбудителей инфекционных заболеваний к антибиотическим препаратам, используемым в медицинской практике, возрастают серьезные про-

блемы в лечении бактериальных, грибковых и вирусных инфекций, болезней, вызванных простейшими, а также опухолевых заболеваний [7–14]. В связи с этим, поиск новых антибиотиков является чрезвычайно актуальной проблемой.

С момента открытия и широкого внедрения антибиотиков для системного лечения инфекционных заболеваний на протяжении последних десятилетий основным направлением в создании новых лекарственных средств, и в том числе антибиотиков, был поиск так называемых мишень-ориентированных или монотаргетных препаратов, обладающих, как правило, одним видом биологической активности [15–19]. Однако, в начале 21 века был сделан вывод, что стратегия поиска монотаргетных лекарственных препаратов себя исчерпала и магистральным направлением разработки новых лекарств, в том числе антибиотиков, является широкий скрининг мультитаргетных лекарственных средств [20–26].

Целью настоящего обзора является обобщение литературных данных по поиску, разработке методов получения и использования в лекарственной терапии полифункциональных лекарственных препаратов (главным образом, антибиотиков) с улучшенными химиотерапевтическими свойствами, которые имеют низкую токсичность и обладают различными видами биологической активности, характеризуются высокой эффективностью лечения многих инфекционных заболеваний, а также обсуждение влияния получения и использования этих препаратов в медицинской практике на экологическую ситуацию.

Пентаеновый макролидный антибиотик лиеномицин, обладающий противогрибковой, антибактериальной и противоопухолевой активностью. Получение лиеномицина с помощью микробиологического синтеза. Пентаеновый макролидный антибиотик лиеномицин образуется культурой *Streptomyces diastatochromogenes* var. *lienomycin* [27]. Было установлено, что оптимальной для образования лиеномицина является среда следующего состава: 2–3% глюкозы, 2% соевой муки, 0.3% хлорида натрия, 0.3% карбоната кальция. При выращивании продуцента на этой среде, выход антибиотика достигал 44 мг на 100 мл среды. Микробиологические исследования показали, что лиеномицин накапливается в мицелии

продуцента при выращивании в колбах на качалках при 28°C, и максимальное образование антибиотика на указанной выше питательной среде происходило через 5 суток. Для выделения лиеномицина из мицелия продуцента был предложен метод, описанный в работе [28]. К культуральной жидкости для лучшей фильтрации мицелия добавляли 0.5% алюмокалиевых квасцов (pH 5.0). Отфильтрованный мицелий тщательно промывали дистиллированной водой, и антибиотик экстрагировали 55–60% водным ацетоном. Для удаления ацетона и липофильных примесей водно-ацетоновый экстракт лиеномицина дважды обрабатывали метиленхлоридом. Водный раствор подщелачивали до pH 7.0–7.2 с помощью 0.1 Н раствора щелочи натрия, охлаждали, и лиеномицин постепенно выпадал в осадок. Выпавший осадок антибиотика промывали дистиллированной водой, ацетоном, метиленхлоридом, этиловым эфиром и сушили в вакууме. Было показано, что с 60 л культуральной жидкости получали в среднем 4–6 кг мицелия и 15–30 г лиеномицина с активностью 1200 Ед/мг в отношении *Bacillus mycoides* (метод разведения) [28].

В работе [29] описано получение лиеномицина микробиологическим синтезом с использованием продуцента *Streptomyces vendargensis* Struyk et Stheeman, 1957. Было показано, что максимальное образование лиеномицина составляло 80 мг на 100 мл среды, которое наблюдали на четвертые сутки ферментации на среде следующего состава: соевая мука – 2%, глюкоза – 2%, хлористый натрий – 0.5%, карбонат кальция – 0.3%.

В последние десятилетия достигнуты значительные успехи в изучении путей биосинтеза различных антибиотиков и, в том числе полиеновых макролидных антибиотиков, что стало возможным благодаря внедрению генетических методов исследования [30–32]. Группой исследователей были усовершенствованы биотехнологические методы получения лиеномицина с использованием достижений генной инженерии ферментов, и, в частности, с помощью применения кластеров генов [33].

Физико-химические и спектральные характеристики лиеномицина. Антибиотик лиеномицин – препарат кремового цвета, является амфотерным соединением и растворяется в слабых растворах щелочей и кислот, а также растворяется в мета-

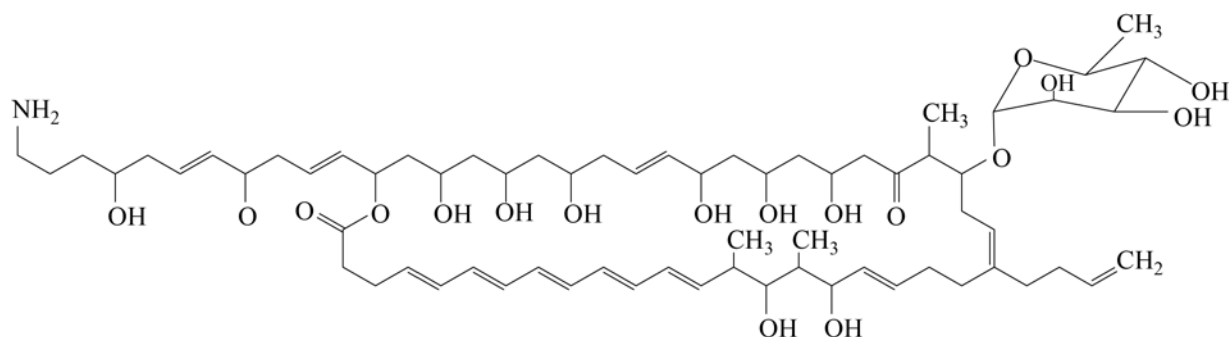


Рис. 1. Химическая структура лиеномицина.

ноле, этаноле, диметилформамиде, пиридине, уксусной кислоте и не растворим в ацетоне, хлороформе, этилацетате, бензоле, эфирах и воде. С концентрированными кислотами лиеномицин дает характерные окрашивания: с серной кислотой – фиолетовое, с соляной кислотой – голубое, с азотной кислотой – коричневое и с уксусной кислотой – желтое. В растворах гидроокиси натрия лиеномицин окрашивается в вишневый цвет, антибиотик обесцвечивает растворы перманганата натрия и бромную воду, дает слабую реакцию с нингидрином.

УФ-спектр лиеномицина: $\lambda_{\max}$ 317, 333, 349 нм ($E^{1\%}_{1\text{см}}$ соответственно 925, 1050, 860 в метаноле). В ИК-спектре лиеномицина обнаружены следующие полосы поглощения: 845, 885, 925, 980, 1015, 1135, 1395, 1550, 1630, 1715, 2870, 2940, 3030, 3400 см^{-1} . Величина его удельного оптического вращения составляет $[\alpha]^{17}_{\text{D}} -27.3^\circ$ (с 1.0 в метаноле) [28].

Ввиду того, что лиеномицин нерастворим в воде, группой исследователей были получены водорастворимые натриевые и калиевые соли этого антибиотика, которые легко растворялись в воде (100 мг/мл), имели тот же УФ-спектр, обладали биологической активностью, что и исходный антибиотик [28]. В результате взаимодействия лиеномицина с органическими кислотами: лимонной, янтарной, щавелевой и уксусной были получены соответствующие водорастворимые соли (растворимость 50–100 мг/мл), которые имели те же биологические и спектральные свойства, что и исходный антибиотик. Однако, было установлено, что неорганические и органические соли лиеномицина являются нестабильными соединениями.

Установление химической структуры лиеномицина. Структурные исследования показали, что лиеномицин относится к пентаеновым макролидным антибиотикам, причем в его молекуле содержится 44-членное макролактонное кольцо, которое является одним из самых крупных среди всех полиеновых макролидных антибиотиков [34, 35]. В молекуле этого антибиотика содержится пять сопряженных двойных связей в лиеномицинолиде, шесть изолированных двойных связей, гликозидно-связанный моносахарид L-рамноза и первичная аминогруппа, присоединенная к углеродному скелету макролактонного кольца (рис. 1). Брутто-формула лиеномицина: $\text{C}_{67}\text{H}_{107}\text{NO}_{18}$, его молекулярный вес: 1213.0 [35].

Химическая структура лиеномицина была установлена с помощью ЯМР-, ИК- и УФ-спектроскопии, проведено также детальное изучение молекулярных пиков антибиотика и их фрагментация [36, 37]. Проведены исследования с использованием химических методов деструкции лиеномицина, приводящие к получению его структурных фрагментов, которые были идентифицированы физико-химическими и спектроскопическими методами. Так, для этих целей были использованы такие химические методы, как гидрогенизация, озонлиз, восстановление борогидридом лития, ретроальдольное расщепление, кислотный и щелочной гидролиз, а также совокупность различных синтетических методов [36, 37]. Изучение структуры фрагментов лиеномицина позволило установить химическое строение агликона этого антибиотика. Результаты стереохимических исследований молекулы лиеномицина опубликованы в работах [38–40].

Таблица 1. Антибактериальная и противогрибковая активность лиеномицина [28].

Тест-культура	Минимальная подавляющая концентрация, (мкг/мл)
<i>Staphylococcus aureus</i>	4.5
<i>Staphylococcus aureus</i> штамм УФ-2	1.0
<i>Sarcina lutea</i>	2.0
<i>Escherichia coli</i>	37.0
<i>Saccharomyces cerevisia</i>	9.0
<i>Candida albicans</i>	2.0
<i>Bacillus subtilis</i>	2.0
<i>Bacillus mycoides</i>	2.0

Таблица 2. Токсичность лиеномицина при однократном введении животным [43].

Вид животных	Способ введения	Острая токсичность, LD ₅₀ (мг/кг)
Мыши	Внутривенный	1.9
	Внутрибрюшинный	2.5
	Подкожный	11.6
	Пероральный	129.0
Крысы	Внутривенный	1.4
	Внутрибрюшинный	1.7

Биологическая активность лиеномицина. Лиеномицин проявлял выраженную противогрибковую активность в отношении дрожжеподобных грибов рода *Candida*, а также дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*, которые вызывают микозы [28, 41, 42]. Было показано, что минимальная фунгистатическая концентрация лиеномицина в отношении *Candida albicans* и *Saccharomyces cerevisiae* составляла 2.0 мкг/мл и 9.0 мкг/мл, соответственно [28]. Этот пентаеновый макролидный антибиотик кроме типичной для полиеновых макролидных антибиотиков антифунгальной активности проявлял высокую антибактериальную активность в отношении грамположительных бактерий. Результаты изучения антибактериальной и противогрибковой активности лиеномицина приведены в табл. 1 [28].

Группой российских исследователей были изучены токсичность и фармакологические свойства лиеномицина [43–45]. Было показано, что острая токсичность LD₅₀ для белых мышей при однократном внутривенном введении, внутрибрюшинном, подкожном и пероральном введении составляла

соответственно 1.9, 2.5, 11.6 и 129 мг/кг (табл. 2). При многократных введениях лиеномицина животным (мышам, крысам, кроликам или собакам) в токсических или летальных дозах поражается, в основном, функция почек, причем функция печени и состав периферической крови существенно не изменяются [43, 45]. Лиеномицин после внутривенного введения быстро исчезал из крови, но обнаруживался в относительно больших концентрациях в легких, селезенке и печени.

Известно, что полиеновые макролидные антибиотики могут оказывать гипохолестеринемическое действие, которое позволяет снизить содержание холестерина в крови [46–48]. Было исследовано влияние лиеномицина на функциональное состояние почек и печени, а также на уровень холестерина в крови лабораторных животных: собак, кроликов и крыс [44]. Проведенные эксперименты показали, что лиеномицин при многократном внутривенном введении собакам в дозах от 0.075 до 0.6 мг/кг вызывал снижение содержания холестерина в крови в среднем на 50–75%, при пероральном введении антибиотика в дозе 6.0 мг/кг –

Таблица 3. Влияние лиеномицина на содержание холестерина в крови лабораторных животных [44]

Вид животного	Доза препарата (мг/кг)	Способ введения	Число введений	Уровень холестерина		
				Исходный (мг%)	После окончания введения	
					% исходного	(мг %)
Собаки	0.6	Внутривенный	20	132	26	34
	0.15	Внутривенный	20	151	48	58
	0.075	Внутривенный	20	130	41	54
	0.04	Внутривенный	20	115	79	86
Кролики	6.0	Пероральный	30	91	72	62
	0.7	Внутривенный	20	55	64	35
	7.0	Пероральный	25	65	70	45
Крысы	7.0	Пероральный	25	46	114	53
	3.5	Пероральный	25	39	112	43

Таблица 4. Противоопухолевая активность лиеномицина в отношении различных перевиваемых асцитных форм опухолей [52]

Доза препарата, (Ед/кг)		Карцинома Эрлиха	Саркома 37	Лимфаденоз НК/ЛИ	Лимфаденоз Фишера L-5178
разовая	суточная	торможение развития опухоли, %			
150	300	26	50	51	45
300	600	62	74	68	—
500	1000	84	87	78	75
650	1300	92	90	80	94
800	1600	95	94	85	97
1000	2000	98	96	87	100

на 30% (табл. 3). У кроликов при внутривенном и пероральном введениях лиеномицина в дозах, соответственно, 0.7 и 7.0 мг/кг уровень холестерина в крови снижался в среднем на 30–35%, причем чем ниже был исходный уровень холестерина в крови, тем меньше он изменялся после введений лиеномицина. У крыс, получавших лиеномицин перорально 25 раз в дозах 7.0 и 3.5 мг/кг, содержание холестерина в крови не изменялось [44].

Как известно, полиеновые макролидные антибиотики проявляют неспецифическую для этого класса лекарственных препаратов противоопухолевую активность [49–51]. Результаты биологических исследований показали, что лиеномицин обладает выраженной противоопухолевой активностью в отношении пяти перевиваемых опухолей у мышей и опухоли Брауна-Пирса у кроликов [52]. Было установлено, что лиеномицин наиболее ак-

тивен в отношении асцитных опухолей. Так, при двукратном введении в сутки в максимальной переносимой дозе, антибиотик тормозит развитие карциномы Эрлиха, саркомы 37, лимфаденоза НК/ЛИ и лимфаденоза Фишера L-5178 на 87–100%, а при двукратном внутривенном введении в максимальной переносимой дозе развитие карциномы Эрлиха, саркомы 37 и лимфаденоза НК/ЛИ замедляется на 83–96% (табл. 4). Лиеномицин менее эффективен при лечении мышей с привитой лимфосаркомой штамм ЛИО–1 и в максимальной переносимой дозе почти не влияет на рост саркомы 180. Установлено, что более частые введения лиеномицина при одной и той же суммарной дозе обеспечивают больший терапевтический эффект и позволяют снизить токсичность антибиотика [52].

Антибластомные свойства лиеномицина изучены с помощью метода пробит–анализа на мышцах с

Таблица 5. Противоопухолевая активность и токсичность лиеномицина при подкожном введении [53]

Разовая доза (Ед/кг)	Штамм			
	Карцинома Эрлиха	Саркома 37	Лимфаденоз НК/ЛИ	Лимфаденоз Фишера
Доза, тормозящая рост опухоли на 50%	300	160	130	240
Доза, тормозящая рост опухоли на 90%	730	600	1200	950
Острая токсичность, LD ₅₀	1525	1525	1525	1525

имплантированными внутрибрюшинно саркомой 37, лимфаденозом Фишера, карциномой Эрлиха и лимфаденозом НК/ЛИ [53]. Средние данные из 2–3 опытов по изучению противоопухолевого действия и токсичности лиеномицина при подкожном введении препарата мышам 2 раза в сутки ежедневно в течение 6 дней были использованы для определения терапевтической эффективности антибиотика. Было показано, что наибольшей чувствительностью к действию лиеномицина обладали лимфаденоз НК/ЛИ и саркома 37. Так, антибиотик уже в дозе 130–160 ЕД/кг тормозит рост этих опухолей на 50%, причем лимфаденоз НК/ЛИ оказался более чувствительным к низким дозам антибиотика, чем саркома 37 (табл. 5) [53]. Биологические испытания выявили, что лиеномицин обладал большей избирательностью действия в отношении изученных асцитных форм опухолей мышей, чем такие известные противоопухолевые антибиотики как брунеомицин и рубомицин.

Перспективные медико-биологические аспекты практического использования лиеномицина в качестве полифункционального лекарственного препарата изучены различными группами исследователей [54–63].

Поиск новых полифункциональных лекарственных препаратов, обладающих различными видами биологической активности. Как известно, приоритетным направлением современной медицинской химии в течение многих десятилетий являлся поиск лекарственных препаратов, обладающих максимальной селективностью, т.е. действующими на одну, строго определенную мишень, после чего они должны быть удалены с мишени, метаболизированы и выведены без дополнительных воздействий на функции организма человека [64–66]. В настоящее время процесс поиска подходящей мишени существенно облегчен

возможностью использовать методы геномного и протеомного анализа [67, 68], фармакогеномики [69–72] и биоинформатики [73–78]. Однако, высокоселективные лекарства, избирательно поражающие выбранную мишень, имеют целый ряд недостатков, связанных с токсичностью, наличием побочных эффектов, а также с возникновением лекарственной устойчивости к их действию у патогенных микроорганизмов, вызывающих различные заболевания [66]. Ввиду этого, в качестве нового направления создания лекарственных препаратов можно рассматривать поиск и разработку полифункциональных (или мультитаргетных) лекарственных средств, применение которых не связана с их селективностью и высокой избирательностью, а характеризуется широким спектром биологического действия, что позволяет лекарственным веществам взаимодействовать с несколькими мишенями [67, 69, 79–81]. Кроме того, полифункциональные лекарственные препараты имеют более предсказуемый фармакологический профиль, их применение существенно снижает риск несовместимости лекарств, прописываемых пациентам, за счет уменьшения их количества.

В последние два десятилетия многими группами исследователей были синтезированы органические соединения, относящиеся к различным классам и обладающие несколькими видами биологической активности. Так, российскими учеными были получены новые производные в ряду 3,4-дизамещенных производных малеимида [82] и производные трис(1-алкилиндол-3-ил)метана [83], обладающие выраженной антибактериальной активностью в отношении грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus* и *Bacillus subtilis*, а также высокой противогрибковой активностью в отношении дрожжеподобных грибов *Candida albicans* и плесневых грибов *Aspergillus niger*. Ряд производных проявили активность в тест-си-

стеме с бактериальной культурой *Halobacterium salinarum*, используемой для отбора биологически активных соединений – ингибиторов биосинтеза стеролов и противоопухолевых антибиотиков, что позволяет предполагать наличие у них потенциальных противоопухолевых свойств [84]. Аналогичные результаты получены индийскими исследователями при проведении биологических испытаний производных 1,2,4- и 1,2,3-триазолов, у которых выявлена антибактериальная активность в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий, а также выраженная антифунгальная активность в отношении плесневых и дрожжеподобных грибов [85]. Новые комплексные соединения, содержащие структурные элементы азотистых гетероциклов индола и пиррола, проявили три вида биологической активности: антибактериальную, противогрибковую и противоопухолевую [86]. Различными группами исследователей показано, что 14- и 15-членные макролидные антибиотики – эритромицин, рокситромицин, кларитромицин и азитромицин обладают выраженной антибактериальной активностью, а также проявляют противовоспалительное и иммуномодулирующее действие [87–93]. Расширенные биологические испытания выявили у полиеновых макролидных антибиотиков (амфотерицин В, нистатин, леворин), имеющих мощный спектр антифунгальной активности, противовирусную [94–96] и противоопухолевую активность [97–99]. Кроме этого, гептаеновый макролидный антибиотик амфотерицин В является перспективным препаратом для лечения лейшманиоза, который вызывается простейшими рода *Leishmania* [100–102].

Индийскими исследователями обнаружена антибактериальная активность в отношении грамположительных (*Staphylococcus aureus*) и грамотрицательных (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia* и *Proteus vulgaris*) бактерий, а также противоопухолевая активность (на культуре клеток рака легких человека линии A549) у соединений, полученных на основе индол-триазол-пептидных конъюгатов [103]. В работах китайских авторов выявлена антибактериальная и противоопухолевая активность производных хинолина [104, 105]. Результаты биологических испытаний показали, что 2-(пиридирил)метил-1-тетралоновые производные халконов (соединения класса флавоно-

идов по химической структуре относятся к ацетофенонам) проявляют антибактериальную, противогрибковую и противоопухолевую активность [106, 107]. Производные изатина (индол-2,3-дион) обладали не только противоопухолевой и антибактериальной активностью, а также могут быть использованы в качестве антидепрессантов [108]. Тиоэфирные производные 1,3,4-оксадиазола могут быть рассмотрены как потенциальные антибактериальные и противоопухолевые препараты [109]. Многоцелевые биологические исследования обнаружили, что производные арилхинонов проявили противоопухолевую и антидиабетическую активность, а также были эффективны для лечения болезни Альцгеймера [110].

Следует отметить, что на основании литературных данных, приведенных в этом разделе обзора, поиск, разработка и применение в медицинской практике новых мультитаргетных лекарственных препаратов является новым и многообещающим направлением современной медицинской химии. Эта стратегия использует только одно химическое соединение для проявления многоцелевой биологической активности и является очень успешной для предотвращения резистентности патогенных микроорганизмов к действию различных лекарственных препаратов, для решения проблемы их дозирования и снижения взаимодействий лекарственных средств, а также для повышения эффективности лечения различных заболеваний [111–116].

Получение гибридных антибиотиков и изучение их медико-биологических свойств. Как известно, антибиотики являются ведущими лекарственными препаратами, успешно применяемыми для лечения многих инфекционных и онкологических заболеваний [16–18, 24–26, 117]. Однако, несмотря на высокую терапевтическую эффективность антибиотиков при лечении многих инфекций различной этиологии, области применения этих лекарственных препаратов существенно ограничиваются вследствие побочных эффектов, которые связаны с их токсическим действием (прежде всего, с гепато-, гемо-, или нефротоксичностью), с различными аллергическими реакциями и с возникновением нежелательного химиотерапевтического эффекта (дисбактериоз, бактериолиз и др.) [118–121].

Кроме этого, одной из существенных проблем лекарственной терапии с применением антибиотиков является неуклонно растущая устойчивость патогенных микроорганизмов к применяемым в медицинской практике антибиотическим препаратам [10–13, 122, 123]. Резистентность к действию антибиотиков снижает их терапевтическую эффективность, что приводит к более тяжелому и длительному протеканию заболеваний и к увеличению смертности пациентов. Учитывая огромную опасность развития лекарственной резистентности болезнетворных микроорганизмов к действию лекарственных препаратов, и прежде всего к антибиотикам, Всемирная Организация Здравоохранения разработала Международную программу под названием “Глобальная стратегия Всемирной Организации Здравоохранения по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам”, направленную на предотвращение постоянно растущего количества болезнетворных микроорганизмов, проявляющих резистентность как к лекарственным препаратам, используемым при системном применении на протяжении многих лет, так и к недавно внедренным в медицинскую практику [124].

Следует подчеркнуть, что наличие многочисленных побочных эффектов от использования антибиотиков, появление и широкое распространение резистентности болезнетворных микроорганизмов к их действию, привело к существенно уменьшению клинической значимости целого ряда лекарственных препаратов, что стимулировало поиск новых направлений по преодолению возникших проблем [3–8, 125, 126].

Одним из путей, направленных на преодоление побочных эффектов от применения антибиотиков и развитие резистентности патогенных микроорганизмов к их действию, является создание антибиотиков двойного действия (dual-acting antibiotics), которые содержат две фармакофорные группы, соединенные в одну молекулу с помощью линкера [127, 128]. Эти соединения называют также гибридными (hybrid compounds), причем ковалентное связывание позволяет получать препараты с улучшенными химиотерапевтическими и биофармацевтическими свойствами. Кроме того, высокая проникающая способность одного из антибиотиков, входящих в такую молекулу, может

повысить степень проникновения и накопление в клетке другого антибиотика, что способствует более эффективному ингибированию мишеней обоих антибиотиков [129, 130]. Различными группами авторов отмечено, что применение гибридных антибиотиков способствует преодолению резистентности к одному или обоим антибиотикам, входящим в одну молекулу [128, 131, 132]. Российскими исследователями обобщены обширные литературные данные по получению гибридных антибиотиков на основе:

(а) антибактериальных препаратов различных классов: хинолонов, фторхинолонов, оксазолидинонов, макролидов, тетрациклинов, рифамицинов, аминогликозидов, цефалоспоринов, гликопептидов, β -лактамов;

(б) противогрибковых антибиотиков: полиеновых макролидов (амфотерицин В);

(в) противоопухолевых антибиотиков: антрациклинов (доксорубин) [133].

В последующие годы продолжались исследования, связанные с получением гибридных антибиотиков. Так, разработан метод получения и осуществлен синтез серии гибридных антибиотиков на основе азитромицина (макролидный антибиотик) и гликопептидов (ванкомицин, эремомицин и агликон тейкоплатина), в которых молекула гликопептидного антибиотика присоединена через аминокилкарбамоильный спейсер по 11-положению макролида [134–136]. Было показано, что все синтезированные гибридные соединения не уступают или превосходят по антибактериальной активности азитромицин и ванкомицин в отношении целого ряда грамположительных бактерий. Группой исследователей разработаны методы синтеза гибридных молекул, сочетающих в себе как структуру трис(1-алкилиндол-3-ил)метилов, так и 3-(индол-1-ил)малеимидов [137]. Благодаря введению фрагмента малеимида удалось снизить цитотоксичность в 40 раз для ряда новых гибридных антибиотиков, при этом антибактериальная активность осталось на том же уровне по сравнению с исходным соединением.

Известно, что бензоксаборолы являются перспективным классом биологически активных соединений и обладают широким спектром биологической активности: антибактериальной [138], противовирусной [139], антипаразитарной [140],

противовоспалительной [140] и противогрибковой [141]. Ввиду этого, бензоксаборолы нашли применение для синтеза нового класса гибридных антибиотиков с улучшенными медико-биологическими свойствами, обладающих выраженной антибактериальной [142], антипаразитарной [143] и противогрибковой [144] активностью. Российскими исследователями получены гибридные антибиотики с использованием макролидов (азитромицина и кларитромицина) и бензоксаборолов, которые проявили высокую антибактериальную активность в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий [145, 146]. Введение борорганического фрагмента в молекулы антибиотиков позволяло существенно повысить их терапевтическую эффективность, преодолевать лекарственную устойчивость патогенных бактерий и расширить спектр биологического действия [147].

Нами получены гибридные антибиотики на основе цiproфлоксацина (антибиотик группы фторхинолонов) и неомицина В (аминогликозидный антибиотик), в которых компоненты соединены различными 1,2,3-триазолсодержащими спейсерами [148]. Синтез таких соединений основан на методах “клик-химии” (“click-chemistry”), т.е. реакции органических азидов с ацетиленами в присутствии солей меди Cu (I), в результате которой образуется триазольный цикл. В качестве исходных соединений использовали азидопроизводные цiproфлоксацина и алкильные производные неомицина В. Ключевую стадию конденсации проводили при микроволновом облучении в присутствии органического основания и катализатора на основе меди Cu (I). Биологическими исследованиями показано, что синтезированные гибридные антибиотики обладали высоким антибактериальным действием, причем их активность была выше, чем у неомицина В (особенно в отношении штаммов *Escherichia coli*, устойчивым к аминогликозидам), но уступала по активности цiproфлоксацину. Следует отметить, что ингибирующая активность в отношении ДНК-гиразы и топоизомеразы IV (молекулярные мишени фторхинолонов) гибридных антибиотиков превышала в несколько раз ингибирующую активность цiproфлоксацина. Наиболее важным свойством полученных гибридных антибиотиков является их способность замедлять резистентность как у грамположительных бактерий (*Bacillus subtilis*), так и у грамотрицательных бактерий (*Escherichia*

coli) [148, 149]. Аналогичные результаты биологической активности нами были получены для гибридных антибиотиков, полученных на основе другого аминогликозидного антибиотика канамицина А и цiproфлоксацина [150].

В настоящее время новые гибридные антибиотики, такие как препарат МСВ3837 и кадазолид (оба получены на основе антибиотиков оксазолидинона и хинолона), цефилаванцин (получен на основе гликопептида и цефалоспорины), а также гибридный препарат, созданный при участии тобрамицина (аминогликозид) и моксифлоксацина (фторхинолон) проходят клинические испытания [151, 152]. Различными группами исследователей синтезирован целый ряд гибридных антибиотических препаратов, полученных на основе оксазолидинона и хинолона, и обладающих выраженной антибактериальной активностью в отношении многих патогенных грамположительных и грамотрицательных бактерий, вызывающих опасные инфекционные заболевания [153–155]. В обзоре [156] обсуждается большое значение гибридных антибиотиков, разработанных на основе антибиотиков различных классов, которые широко используются в лекарственной терапии. Было подчеркнуто, что применение гибридных антибиотиков стимулирует снижение резистентности болезнетворных бактерий, что существенно повышает эффективность лечения пациентов с тяжелыми инфекционными заболеваниями. В этой связи проводимые в последние годы поиск, получение и использование гибридных антибиотиков, синтезированных на основе 4-хинолонов [157], изатина [158–160], кумарина [161, 162], тиазолов [163] и 1,2,3- и 1,2,4-триазолов [164, 165] имеют очень важное значение для практической медицины. Главными преимуществами применения гибридных антибиотиков (или антибиотиков двойного действия) являются:

- (а) одновременная доставка препаратов в бактериальную клетку к мишеням и высокая концентрация одновременно двух лекарств;
- (б) преодоление резистентности и возможное замедление её развития;
- (в) легкость подбора лекарственной формы;
- (г) снижение токсичности [133].

Таким образом, скрининг, разработка и внедрение в медицинскую практику гибридных антибиотиков является перспективным направлением получения новой генерации лекарственных препаратов, позволяющих преодолеть устойчивость патогенных для человека микроорганизмов и существенно увеличивающих эффективность борьбы с многими трудно поддающихся лечению инфекционными заболеваниями.

Получение полусинтетических производных антибиотиков с помощью химической модификации. В последние десятилетия были достигнуты значительные успехи, связанные с широким применением антибиотиков для разработки методов профилактики, диагностики и лечения множества тяжелых заболеваний, вызванных патогенными штаммами бактерий, вирусов, грибов и простейших [18, 19, 117, 120, 121]. Однако, инфекционные болезни и злокачественные опухоли по данным Всемирной Организации Здравоохранения остаются в числе главных причин смертности населения [166, 167]. Основные трудности лечения этих заболеваний связаны с недостаточной эффективностью лекарственных средств, побочными реакциями, возникающими на фоне применения препаратов и с явлением природной или приобретенной устойчивости болезнетворных микроорганизмов различной этиологии и опухолевых клеток к их действию [168].

Следует подчеркнуть, что антибиотики были и остаются одним из важнейших источников новых высокоактивных антимикробных и противоопухолевых лекарственных препаратов, и их поиск постоянно продолжается [4, 5, 16, 19]. Для решения указанных выше проблем, связанных с уменьшением эффективности антибиотиков и развитием резистентности к их терапевтическому действию, в настоящее время наиболее продуктивными подходами к созданию новых лекарственных средств оказываются методы, связанные с химической трансформацией природных антибиотиков. Химическая трансформация (или модификация) структуры антибиотиков направлена на расширение спектра биологического действия, улучшения фармакологических характеристик (снижение токсичности и устранение нежелательных побочных эффектов, изменение способа введения препарата) и на создание новых полусинтетических произ-

водных, проявляющих выраженную активность в отношении устойчивых патогенных микроорганизмов или опухолевых клеток [122, 169–171]. Химическая модификация природных антибиотиков заключается в изменении определенных функциональных групп исходной молекулы при сохранении структурных элементов, ответственных за проявление биологической активности. Ввиду того, что антибиотики, как правило, представляют собой сложные высоко лабильные полифункциональные соединения, для их направленной модификации необходимо решение разнообразных сложных задач в области химического синтеза, что требует внедрения новых методов синтеза, а также использования новых эффективных способов очистки получаемых соединений [171].

Поиск новых производных β -лактамных антибиотиков (пенициллинов, цефалоспоринов, карбапенемов и монобактамов) связан с необходимостью защитить новые молекулы от действия β -лактамаз – ферментов, продуцируемых бактериями, которые расщепляют β -лактамное кольцо, инактивируя тем самым β -лактамные антибиотики [8, 121, 172, 173]. Различными исследовательскими коллективами получен целый ряд полусинтетических производных β -лактамных антибиотиков с защитными группами, обладающими высокой антибактериальной активностью в отношении резистентных штаммов патогенных бактерий и имеющими более расширенный спектр антимикробного действия [174–179].

Химическая модификация различных функциональных групп молекулы тетрациклина позволяет получить полусинтетические производные, которые задерживают или полностью преодолевают резистентность бактерий, вызывающих опасные инфекционные заболевания [180–184]. Было установлено, что модифицированные производные тетрациклина проявляют выраженное противоопухолевое действие [180].

Как известно, макролиды – большая группа антибактериальных антибиотиков как природных (эритромицин, спирамицин, джозамицин и мидекамицин), так и полусинтетических (рокситромицин, кларитромицин, азитромицин, мидекамицина ацетат), широко применяемых в лекарственной терапии пневмонии, коклюша, дифтерии, гастроэнтерита, инфекций кожи, ородентальных инфекций

и др. [117, 121, 185]. Развитие резистентности ряда штаммов болезнетворных бактерий к природным макролидам (прежде всего к эритромицину), стимулировало поиск их полусинтетических производных. Современные полусинтетические макролиды: азитромицин, кларитромицин, рокситромицин характеризуются чрезвычайно широким спектром действия, т.к. активны против большинства грамположительных бактерий, многих грамотрицательных бактерий, “атипичных” внутриклеточных возбудителей респираторных инфекций [185]. Кроме того, в спектр их действия входят также “атипичные” микобактерии (возбудители туберкулеза), риккетсии, бруцеллы, боррелии и др. (возбудители целого ряда опасных инфекционных заболеваний) и некоторые простейшие (возбудители лейшманиоза, малярии и др.). Полусинтетические макролиды превосходят природные макролиды не только по широте спектра антибактериальной активности, но и по частоте бактерицидного действия на многие возбудители инфекций [117, 118, 121]. В последние годы проводились исследования по поиску новых производных как природных, так и полусинтетических макролидов, характеризующихся высокой эффективностью в отношении резистентных бактерий [186–191]. Авторами статьи [190] была обнаружена высокая антималярийная активность производных азитромицина.

Рифамицины – группа антибактериальных антибиотиков, относящиеся к классу ансамицинов, которые характеризуются широким спектром действия и эффективны в отношении многих грамположительных и грамотрицательных бактерий [121, 192]. Химическая модификация природных рифамицинов позволила получить полусинтетические производные – рифампицин, рифабутин, рифаксимин и рифапентин, которые обладают широким спектром антибактериального действия в отношении многих инфекционных заболеваний: туберкулеза, бруцеллеза, лепры, легионеллеза и др. [193–197]. Нами синтезированы фосфорорганические производные рифамицина SV, проявившие антибактериальную и противовирусную активность [198].

Как известно, гликопептидные антибиотики (главным образом, ванкомицин и тейкопланин) обладают выраженной антибактериальной активностью и применяются при лечении тяжелых систем-

ных инфекций, вызванных энтерококками и пневмококками. Кроме того, эти препараты используются для лечения диареи и колитов, а также для антибиотикопрофилактики при ортопедических, кардиохирургических или нейрохирургических операциях [121, 192]. В последние годы широкое применение ванкомицина и тейкопланина привело к появлению и распространению мультирезистентных штаммов энтерококков, устойчивых к действию этих антибиотиков. В связи с этим, были проведены исследования по поиску новых полусинтетических производных, как этих ведущих антибиотиков из группы гликопептидных антибиотиков, так и других антибиотиков той же группы, а именно: ристомидина А, антибиотика А–40926, антибиотика LY264826 и эремомицина [199]. Особое внимание было уделено получению полусинтетических производных различной структуры эремомицина – оригинального гликопептидного антибиотика, полученного российскими учеными [200]. Поиск, получение и биологические испытания целого ряда новых полусинтетических производных гликопептидных антибиотиков опубликованы в работах [201–205]. Различными группами исследователей также описан синтез производных различных функционально замещенных пептидов [206], липопептидов (даптомицин) [207] и полипептидов [208], применение которых позволяет снизить проявление побочных эффектов и повысить эффективность новых препаратов в борьбе с инфекционными заболеваниями, вызванными резистентными штаммами патогенных бактерий.

Аминогликозиды – группа природных и полусинтетических антибиотиков, сходных по химическому строению, спектру противомикробной активности, фармакокинетическим свойствам и спектру побочных эффектов [117, 121]. Общее название “аминогликозиды” принято для данной группы антибиотиков: стрептомицина, неомицина, канамицина, паромомицина, гентамицина, тобрамицина, нетилмицина, амикацина и др. в связи с тем, что в составе их молекул присутствуют аминосахара, связанные с агликоновой частью молекулы (как правило, производные циклогексана) гликозидной связью [209]. Практическая значимость аминогликозидов в медицине обусловлена широким спектром антимикробного действия на большинство грамотрицательных и грамположительных бактерий, активностью против микобак-

терий и некоторых простейших, а новых аминогликозидов – против синегнойной палочки и других неферментирующих грамотрицательных бактерий [118, 121, 192]. К важным особенностям действия аминогликозидов относится их выраженная активность в отношении большинства возбудителей опасных инфекционных заболеваний. В последние годы отмечены многочисленные случаи резистентности патогенных штаммов бактерий к действию аминогликозидов [210–213]. Ввиду этого, многими исследовательскими лабораториями были проведены поисковые работы по получению полусинтетических производных аминогликозидных антибиотиков, направленные на преодоление токсического действия: нефротоксичности (поражение почек), ототоксичности (функциональные нарушения внутреннего уха) и цитотоксичности (поражение структурных элементов клеток), а также для улучшения их биофармацевтических свойств и для преодоления лекарственной устойчивости [214–221]. Нами были проведены широкие исследования по поиску полусинтетических производных аминогликозидов, которые обладали высокой антибактериальной активностью [222–224], а также имеют огромный потенциал для лечения различных генетических заболеваний [225–229].

Антрациклиновые антибиотики: доксорубин, даунорубин и карминомицин представляют класс противоопухолевых высокоэффективных препаратов и принадлежат к наиболее часто применяемым в мировой практике препаратам для лечения злокачественных опухолей [230–232]. Однако, несмотря на выраженный терапевтический эффект, применение антрациклинов, главным образом, ограничено из-за выраженной кардиотоксичности. Систематические исследования по синтезу новых полусинтетических производных антрациклиновых антибиотиков, обладающих выраженной противоопухолевой активностью и улучшенными химиотерапевтическими свойствами (уменьшение побочных эффектов), проводятся сотрудниками Института по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф.Гаузе (Москва, Российская Федерация) [200, 233–235]. Получение полусинтетических производных антрациклиновых антибиотиков, проведенное исследователями других научных коллективов, опубликовано в работах [236–240].

Как известно, группа амфениколов включает природный антибактериальный антибиотик хлорамфеникол (торговые наименования левомецетин, хлоромецетин, в рацемической форме – называется синтомицин) и его полусинтетический аналог тиамфеникол (метилсульфониловое производное хлорамфеникола) [118, 121]. Хлорамфеникол обладает широким спектром активности в отношении аэробных и анаэробных бактерий, спирохет, риккетсий и др., однако клиническое применение этого антибиотика во многом ограничивается вызываемыми им серьезными нежелательными реакциями, прежде всего токсическим действием на костный мозг. Тиамфеникол по спектру биологического действия и другим медико-биологическим параметрам близок к хлорамфениколу, но отличается существенно меньшей токсичностью. С целью снижения токсического действия хлорамфеникола и расширения сферы его применения в лекарственной терапии, проведены исследования по получению полусинтетических производных этого препарата [241–245]. Последние тенденции в скрининге синтетических аналогов хлорамфеникола приведены в обзоре [246].

Нуклеозидные антибиотики – это группа лекарственных препаратов, имеющих строение нуклеозидов, причем их молекулы состоят из моносахарида, связанного гликозидной связью с N– или C–атомами гетероциклов [247]. Большинство нуклеозидных антибиотиков являются структурными аналогами природных нуклеозидов и могут быть разделены на пуриновые и пиримидиновые производные, которые обладают разными видами биологической активности: антибактериальной, противоопухолевой, противовирусной и др. [248, 249]. Следует отметить, что даже небольшие изменения в структуре нуклеозидных антибиотиков часто ведут к принципиальному изменению типа биологического действия. С целью расширения ассортимента функционально замещенных производных нуклеозидных антибиотиков с улучшенными медико-биологическими параметрами, обладающими несколькими видами биологической активности, были получены их многочисленные полусинтетические производные [250–254]. Нами были синтезированы фосфорорганические производные инозина, обладающие низкой токсичностью и выраженной противовирусной актив-

ностью в отношении онкогенного вируса саркомы Рауса и инфекционных вирусов гриппа (типа А и В) и ДНК-содержащего вируса осповакцины [255, 256].

В настоящее время в медицинской практике используется ряд противовирусных препаратов, обладающих клинически доказанной эффективностью, причем большинство из них характеризуется узким терапевтическим диапазоном [257, 258]. С учетом особенностей клинического применения, противовирусные препараты можно разделить на противогерпетические (ацикловир, валацикловир, пенцикловир, фамцикловир), противоцитомегаловирусные (ганцикловир, валганцикловир, фоскарнет), противогриппозные (амантадин, римантадин) и используемые при других вирусных инфекциях: против вируса гепатита В (энтекавир), антиретровирусные, применяемые при ВИЧ-инфекции (абакавир, диданозин, залцитабин, зидовудин, ламивудин, ставудин, дилавирдин и др.), а также – на препараты с расширенным спектром активности (рибавирин, ламивудин, интерфероны) [121, 259]. В процессе лекарственной терапии с использованием противовирусных препаратов вирусы, как и бактерии, могут трансформировать свои метаболические процессы, что ведет к селекции резистентных штаммов [260, 261]. С целью преодоления резистентности вирусов к действию препаратов, применяющихся в медицинской практике, проводится поиск их полусинтетических производных с улучшенными фармакологическими свойствами, а также новых противовирусных препаратов [259–267]. Нами был получен целый ряд производных 1,2-оксафосфол-3-енов с выраженной противовирусной активностью, которые можно рассматривать в качестве перспективных антивирусных препаратов в ряду фосфорорганических гетероциклов [268].

В медицинской микологии применяется большое количество препаратов, обладающих противогрибковой (антимикотической) активностью, причем часть из которых представляют собой природные антибиотики, другие получают синтетическими методами [50, 120, 121]. В настоящее время выделяют несколько химических групп противогрибковых лекарственных препаратов:

(а) полиеновые макролидные антибиотики (амфотерицин В, нистатин, натамицин, леворин, кандицин, микогептин, гамицин и др.);

(б) азолы: имидазолы (кетоконазол, клотримазол, миконазол, бифоназол, эконазол, оксиконазол, изоконазол) и триазолы (флуконазол, итраконазол, вориконазол, равуконазол, позаконазол, альбаконазол);

(в) эхинокандины (каспофунгин, микафунгин, анидулафунгин);

(г) аллиламины (тербинафин, нафтифин);

(д) фторпиримидины (флуцитозин);

(е) другие антимикотики, относящиеся к различным группам (гризеофульвин, аморолфин, циклопирокс, декамин, калия йодид) [120, 269, 270].

Большинство из перечисленных выше противогрибковых препаратов проявляют высокую антифунгальную активность в отношении многих грибковых инфекций и используются для системного или местного применения. Однако, в результате широкого применения антимикотиков в медицинской практике отмечается развитие резистентности к их действию у патогенных грибковых микроорганизмов [271–275]. Ввиду этого, проводится интенсивный поиск полусинтетических производных двух главных групп клинически значимых антимикотиков, а именно: полиеновых макролидных антибиотиков [200, 276–280] и триазолов [281–284]. Автором обзора в течение последних трех десятилетий проводились систематические исследования по химической модификации полиеновых макролидных антибиотиков с целью получения их высокоэффективных малотоксичных полусинтетических производных с улучшенными медико-биологическими свойствами и с расширенным спектром биологического действия. Результаты этих многолетних исследований обобщены в обзорах [280, 285–287], а новые завершенные проекты недавно опубликованы в [288–290]. Нами было показано, что полученные полусинтетические производные полиеновых макролидных антибиотиков обладали высокой противогрибковой активностью в отношении многих патогенных грибковых микроорганизмов, были менее токсичными, отличались лучшей растворимостью в воде и в водных растворах по сравнению с исходными антибиотиками. Кроме того, нами было обнаружено, что гидрофосфорильные производные леворина [291], нистатина A₁ [292], микогептина [293], амфотерицина В [294], люцензомицина [295] и тетрамицина В [290] проявили выраженную про-

тивовирусную активность в отношении инфекционных и онкогенных вирусов. Было показано, что полученные нами полусинтетические производные полиеновых макролидных антибиотиков эффективны против многих резистентных штаммов патогенных грибковых микроорганизмов, таких как *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus* и *Cryptococcus neoformans*, вызывающих инвазивные микозы, а также оппортунистические грибковые инфекции, возникающие у больных СПИД [280, 285, 286].

Таким образом, направленный скрининг по получению новых полусинтетических производных антибиотиков позволяет получать препараты с высоким потенциалом для внедрения в медицинскую практику с целью эффективного лечения опасных инфекционных и онкологических заболеваний.

Получение производных полиеновых макролидных антибиотиков с помощью генной инженерии. В этом подразделе кратко рассмотрены методы получения производных полиеновых макролидных антибиотиков генно-инженерными методами, т.к. именно для этого класса противогрибковых препаратов наиболее широко изучено данное направление. Создание аналогов полиеновых макролидных антибиотиков с помощью генной инженерии стало в последние годы одним из перспективных направлений поиска новых производных этого класса антимикотиков [296–300]. Методы генной инженерии базируются на данных, которые получены при полной расшифровке генных кластеров, ответственных за биосинтез антибиотика штаммом-продуцентом [301, 302]. Основные стадии биосинтеза таких полиеновых макролидов как амфотерицин В и нистатин А₁ включают:

(а) образование 38-членного макролактонного кольца, в процесс сборки которого вовлечены шесть поликетидсинтетаз;

(б) окисление метильной группы в положении 16 под действием метилоксидазы;

(в) биосинтез и присоединение микозамина, контролируемое трансферазой;

(г) завершающее гидроксирование положения С(8) или С(10) с помощью гидроксилазы [278, 296, 30, 303].

Для изменения пути биосинтеза полиеновых макролидов может быть использован генетический материал исходных штаммов, клонированный в специально сконструированный вектор, который позволяет производить замену фрагментов генов, кодирующих ферменты биосинтеза. В результате такой замены получают мутантные штаммы с измененным направлением биосинтеза, продуцирующие различные производные полиеновых макролидных антибиотиков [278, 296, 303]. Так, различными коллективами ученых были получены производные амфотерицина В [296, 299, 300], нистатина А₁ [32, 296–298, 304–308], кандицидина [309–311], пимарицина (натамицина) [312–314] и римоцидина [315–317].

Следует подчеркнуть, что дальнейшее развитие генно-инженерных методов получения полиеновых макролидов может рассматриваться как перспективное направление поиска их новых производных, которое является альтернативным и в ряде случаев более приемлемым, чем химическая модификация этих антимикотиков.

Экологические аспекты разработки и применения полифункциональных лекарственных препаратов. В предыдущих разделах обзора были обобщены наиболее важные литературные данные, касающиеся перспектив использования пентаенового макролидного антибиотика лиеномицина, поиска новых полифункциональных (мультиадресных) лекарственных препаратов, обладающих различными видами биологической активности, синтеза гибридных антибиотиков (антибиотиков двойного действия) и получения полусинтетических производных антибиотиков с помощью химической модификации или генно-инженерными методами. В частности, кратко обобщены литературные данные (главным образом, за последние два десятилетия) по химической модификации основных классов антибиотиков, широко применяемых в медицинской практике. Однако, следует отметить, что имеющаяся литература по этой теме очень обширна и требует подготовки целого ряда обзорных статей по химической модификации для каждой отдельной группы антибиотиков.

В задачу настоящего обзора не входило развернутое и максимально полное рассмотрение всех этих направлений по поиску новых высокоэффективных полифункциональных антибиотических

препаратов. Важно было показать насущную актуальность и открывающиеся перспективы, связанные с поиском, разработкой и применением новых полифункциональных лекарственных препаратов, и прежде всего антибиотиков, для медицинской практики в целях повышения эффективности лечения широкого спектра тяжелых инфекционных заболеваний. Отмеченные в обзоре направления поиска новых высокоэффективных лекарственных средств могут стимулировать исследователей различных специальностей к целенаправленному и систематическому скринингу полифункциональных препаратов.

Вместе с тем, несомненный научно-практический интерес представляет обсуждение влияния получения и использования полифункциональных лекарственных препаратов на экологические аспекты, связанные с охраной окружающей среды, что является важнейшим условием современного производства лекарственных средств.

Как известно, подавляющее большинство антибиотиков получают с помощью биотехнологических методов, которые имеют важное значение в производстве новых антибиотических препаратов [318–321]. Однако, дальнейшее развитие индустрии антибиотиков вызывает необходимость предотвращения отрицательного воздействия производственных отходов на окружающую среду. Решение этой проблемы требует комплексного подхода, заключающегося как в усовершенствовании и строгом контроле технологических процессов микробиологического получения антибиотиков, так и в разработке новых научных направлений обезвреживания и практической утилизации отходов [322–324]. Специфика технологии производства антибиотиков заключается в сравнительно невысоком выходе целевого продукта и образовании значительного количества отходов, что обуславливает проведение необходимых мероприятий, связанных с экологической безопасностью по трем направлениям: очистке воздушных выбросов, очистке сточных вод и утилизации мицелиальных отходов [325–327]. Разработка различных методов очистки воздушных выбросов от производства антибиотиков подробно описана в целом ряде обзоров и монографий [328–331]. Технологические приемы очистки сточных вод, образуемых в микробиологических процессах промышленного

получения антибиотиков, отражены во многих публикациях, как российских, так и зарубежных авторов [332–336]. Нами были опубликованы обзорные статьи, касающиеся направлений практического применения мицелиальных отходов микробиологического производства антибиотиков в различных областях промышленности и сельского хозяйства [337] и утилизации лекарственных препаратов, сроки применения которых истекли [338].

Следует подчеркнуть, что целенаправленный поиск полифункциональных антибиотиков, обладающих различными видами биологической активности, позволит существенно сократить расходы, которые требуются для микробиологического производства различных монофункциональных (монотаргетных) лекарственных препаратов. Действительно, производство полифункциональных лекарственных препаратов может снизить расходы на различные виды химического и биологического сырья, вспомогательных материалов, на использование электроэнергии, водных ресурсов, а также на приобретение дорогостоящего технологического оборудования. Это связано с тем, что полифункциональные препараты обладают различной биологической активностью и в результате этого не требуется большого числа отдельных предприятий для выпуска монофункциональных антибиотиков, обладающих только одним видом биологической активности, например, антибактериальной, противогрибковой, противовирусной или противоопухолевой.

Известно, что серьезные экологические проблемы возникают при промышленном производстве антибиотиков в связи с защитой водоемов от сточных вод, образующихся в больших объемах при биотехнологическом процессе [339–341]. Основным способом очистки сточных вод и защиты от них естественных водоемов является строительство дорогостоящих специальных очистных сооружений, а также замкнутых систем водооборота. В ходе биотехнологического процесса получения антибиотиков наиболее загрязненными сточными водами оказываются отработанные нативные растворы, содержащие различные высоко- и низкомолекулярные органические и синтетические вещества. Как правило, перед спуском сточных вод в очистные сооружения отработанные нативные растворы подвергают предварительной

обработке: ультрафиолетовому облучению с одновременным введением окислителя или фотохимическому окислению, либо используют другие способы [339, 342, 343]. Такая обработка позволяет осуществить деструкцию высокомолекулярных органических соединений с образованием низкомолекулярных веществ, поддающихся биологическому окислению в системе очистных сооружений. В случае развития микробиологического производства полифункциональных лекарственных препаратов за счет существенного сокращения расходов на сырье, материалы, энергоносители и водные ресурсы могут также существенно уменьшиться расходы на дополнительное строительство и эксплуатацию очистных сооружений, что приведет к более приемлемой экологической безопасности предприятий биотехнологии и, в конечном итоге, к улучшению охраны окружающей среды.

Важную задачу защиты окружающей среды в процессе промышленного получения антибиотиков представляет резкое сокращение выбросов вредных веществ в атмосферу [328, 332, 333]. Решение её связано с глубокой очисткой дымовых газов, образующихся в процессе биосинтеза антибиотиков, а также с предотвращением рассеивания в атмосфере целевых препаратов, которое связано с процессами их измельчения и расфасовки [339, 344, 345]. Сокращение числа производств, выпускающих монотаргетные антибиотики, и развитие предприятий по выпуску полифункциональных лекарственных препаратов позволит существенно уменьшить выброс вредных выбросов в атмосферу и приведет к уменьшению фармацевтического рынка, как дестабилизирующего экологического фактора [339–341, 346, 347].

Целенаправленный скрининг мультитаргетных лекарственных препаратов, и прежде всего антибиотиков, в научно-исследовательских лабораториях университетов и фармацевтических фирм с использованием последних достижений химии, микробиологии, фармакологии, молекулярной биологии и генетики, а также на основе имеющихся баз данных комбинаторной синтетической органической химии позволит разработать перспективные проекты по разработке новых полифункциональных лекарственных средств. В этой связи финансирование будет сконцентрировано на разработке именно таких проектов, а значительная

часть проектов по поиску монотаргетных антибиотиков может быть сокращена или перепрофилирована. Такое развитие событий может также привести к существенному сокращению расхода химических реагентов, воды, электроэнергии, других материалов и источников, применяемых как в научно-исследовательских лабораториях, так и при эксплуатации пилотных установок. Все эти факторы, связанные с уменьшением использования компонентов сырья и материалов, могут оказать положительное влияние на экологическую обстановку.

ВЫВОДЫ

Таким образом, направленный поиск, исследовательские разработки и практическое внедрение в химико-фармацевтическую промышленность полифункциональных лекарственных препаратов, а также их широкое использование в медицинской практике для лечения подавляющего числа опасных инфекционных и онкологических заболеваний являются актуальными инновационными задачами. Существенное улучшение экологической безопасности, связанное с получением и применением полифункциональных лекарственных препаратов, рассматривается в качестве важнейшего фактора охраны окружающей среды.

ЛИТЕРАТУРА

1. Навашин, С.М., *Антибиотики и химиотерапия*, 1997, Т. 42, № 5, с. 3.
2. Решетько, О.В., Якимов, Ю.Н., *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.*, 2015, Т. 17, № 4, с. 272.
3. Тренин, А.С., *Антибиотики и химиотерапия*, 2015, Т. 60, № 7–8, с. 34.
4. Demain, A.L., Sanchez, S., In Book: *Antibiotics: Current Innovation and Future Trends*, Sanchez, S., Demain, A.L., Eds., Norfolk (UK): Caister Academic Press, 2015, chapt. 4, p. 65. <https://doi.org/10.21775/9781908230546.04>
5. Walsh, C., Wencewicz, T., *Antibiotics: Challenges, Mechanisms, Opportunities*, 1st Ed., Washington: American Society for Microbiology (ASM Press), 2016, chapt. 2, p. 5.
6. Klebe, G., In Book: *Virtual Screening in Drug Discovery*, Alvarez, J., Shoichet, B., Eds., Boca Raton (FL, USA): CRC Press-Taylor & Francis Group, 2005, chapt. 1, p. 3.
7. Навашин, С.М., Сазыкин, Ю.С., *Антибиотики и химиотерапия*, 1998, Т. 43, № 6, с. 3.

8. Сидоренко, С.В., Тишков, В.И., *Усп. биол. хим.*, 2004, Т. 44, с. 263.
9. Виноградова, К.А., Булгакова, В.Г., Полин, А.Н., Кожевин, П.А., *Антибиотики и химиотерапия*, 2013, Т. 58, № 5–6, с. 38.
10. Amabile-Cuevas, C.F., In Book: *Antimicrobial Resistance in Developing Countries*, Sosa, A. J., Byarugaba, D.K., Amabile-Cuevas, C.F., Hsueh, P.-R., Kariuki, S., Okeke, I.N., Eds., New York: Springer, 2010, chapt. 1, p. 3. https://doi.org/10.1007/978-0-387-89370-9_1
11. *Antibiotics and Antibiotic Resistance*, Silver, L., Bush, K., Eds., New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2016, 404 P.
12. *Antibiotic Resistance: Mechanisms and New Antimicrobial Approaches*, 1st Ed., Kon, K., Rai, M., 2nd Ed., London: Academic Press-Elsevier Inc., 2016, 436 P.
13. *Antimicrobial Resistance in 21st Century*, Fong, I., Shlaes, D., Drlica, K., Eds., 2018, Cham (Switzerland): Springer International Publishing AG, 2018, 775 P.
14. Ефименко, Т.А., Терехова, Л.П., Ефременкова, О.В., *Антибиотики и химиотерапия*, 2015, Т. 64, № 5–6, с. 64.
15. Schmidt, M.A., *Beyond Antibiotics: Strategies for Living in a World of Emerging Infections and Antibiotic-Resistant Bacteria*, 3rd Ed., Berkeley (CA, USA): North Atlantic Books, 2009, 456 P.
16. *Antibiotics: Targets, Mechanisms and Resistance*, Gualerzi, C.O., Brandi, L., Fabbretti, A., Pon, C.L., Weinheim (Germany): Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2014, 576 P.
17. Gallagher, J.C., MacDougall, C., *Antibiotics Simplified*, 4th Ed., Sudbury (MA, USA): Jones and Bartlett Publishers, Inc., 2016, 352 P.
18. *Kucers' The Use of Antibiotics: A Clinical Review of Antibacterial, Antifungal, Antiparasitic, and Antiviral Drugs*, 7th Ed., Three Volumes Set, Grayson, M.L., Cosgrove, S.E., Crowe, S., Hope, W., McCarthy, J.S., Mills, J., Mouton, J.W., Paterson, D.L., Eds., Portland (OR, USA): CRC Press-Taylor & Francis Group, 2017, 5338 P.
19. Schlossberg, D.L., Samuel, R., *Antibiotics Manual: A Guide to Commonly Used Antimicrobials*, 2nd Ed., New York: Wiley-Blackwell, 2018, 480 P.
20. Thomson, C.J., Power, E., Ruebsamen-Waigmann, H., Labischinski, H., *Curr. Opin. Microbiol.*, 2004, vol. 7, no. 5, p. 445. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2004.08.009>
21. Coates, A.R.M., Hu, Y., *Brit. J. Pharmacol.*, 2007, vol. 152, no. 8, p. 1147. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707432>
22. Payne, D.J., *Science*, 2008, vol. 321, no. 5896, p. 1644. <https://doi.org/10.1126/science.1164586>
23. Blaskovich, M.A., *ACS Infectious Diseases*, 2020, vol. 6, no. 6, p. 1286. <https://doi.org/10.1021/acinfecdis.0c00331>
24. *Antibiotic Discovery and Development*, Dougherty, T.J., Pucci, M.J., Eds., Boston (MA, USA): Springer, 2012, 1127 P.
25. Gallo, G.G., Lancini, G., Parenti, F., *Antibiotics: A Multidisciplinary Approach*, New York: Springer Science & Business Media, 2013, 278 P.
26. *Antibiotic Drug Discovery: New Targets and Molecular Entities*, 1st Ed., Firestone, S.M., Lister, T., Eds., London: Royal Society of Chemistry, 2017, 286 P.
27. Гаузе, Г.Ф., Максимова, Т.С., Ольховатова, О.Л., Кудрина, Е.С., Ильченко, Г.Б., Кочеткова, Г.В., Волкова, Л.Я., *Антибиотики*, 1971, Т. 16, № 5, с. 387.
28. Бразжникова, М.Г., Кудинова, М.К., Лаврова, М.Ф., Борисова, В.Н., Кругляк, Е.Б., Ковшарова, И.Н., Прошлякова, В.В., *Антибиотики*, 1971, Т. 16, № 6, с. 483.
29. Свешников, М.А., Максимова, Т.С., Ольховатова, О.Л., Тулякова, Т.В., Лаврова, М.Ф., Гришин, И.А., *Антибиотики*, 1973, Т. 18, № 2, с. 102.
30. Zotchev, S.B., *Curr. Med. Chem.*, 2003, vol. 10, no. 3, p. 211. <https://doi.org/10.2174/0929867033368448>
31. Aparicio, J.F., Caffrey, P., Gil, J.A., Zotchev, S.B., *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 2003, vol. 61, no. 3, p. 179. <https://doi.org/10.1007/s00253-002-1183-5>
32. Трещалин, И.Д., Слетта, Х., Боргос, С.Е.Ф., Переверзева, Э.Р., Воейкова, Т.А., Эллигсен, Т.Е., Зотчев, С.Б., *Антибиотики и химиотерапия*, 2005, Т. 50, № 7, с. 18.
33. Piepersberg, W., Stockmann, M., Taleghani, K.M., Distler, J., Grabley, S., Sichel, P., Brau, B., Patent No. 5614619 (USA), March 25, 1997, *Chem. Abstr.*, 1993, vol. 119, 45151.
34. Pawlak, J., Zielinski, J., Kolodziejczyk, P., Golik, J., Gumieniak, J., Borowski, E., Kudinova, M.K., Brazhnikova, M.G., In Book: *Proceeding of 11th IUPAC International Symposium on Chemistry of Natural Products*, Marekov, N., Ognyanov, I., Orahovats, A., Eds., Sofia (Bulgaria), 1978, vol. 1, p. 255.
35. Pawlak, J., Zielinski, J., Kolodziejczyk, P., Golik, J., Gumieniak, J., Jereczek, E., Borowski, E., Kudinova, M.K., Brazhnikova, M.G., *Tetrahedron Lett.*, 1979, vol. 20, no. 17, p. 1533. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)86199-2](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)86199-2)
36. Pawlak, J., Zielinski, J., Golik, J., Gumieniak, J., Borowski, E., *J. Antibiot.*, 1980, vol. 33, no. 9, p. 989. <https://doi.org/10.7164/antibiotics.33.989>
37. Pawlak, J., Zielinski, J., Golik, J., Jereczek, E., Borowski, E., *J. Antibiot.*, 1980, vol. 33, no. 9, p. 998. <https://doi.org/10.7164/antibiotics.33.998>

38. Pawlak, J., Nakanishi, K., Iwashita, T., Borowski, E., *J. Org. Chem.*, 1987, vol. 52, no. 13, p. 2896. <https://doi.org/10.1021/jo00389a044>
39. Rychnovsky, S.D., *J. Org. Chem.*, 1989, vol. 54, no. 21, p. 4982. <https://doi.org/10.1021/jo00282a005>
40. Beau, J. M., In Book: *Recent Progress in the Chemical Synthesis of Antibiotics*, 1990, Lukacs, G., Masaji, O., Eds., Berlin: Springer, 1990, p. 135. https://doi.org/10.1007/978-3-642-75617-7_5
41. *Antifungal Agents: Advances and Problems*, Special Topic: *Progress in Drug Research*, Jucker, E., Ed., Basel: Birkhaeuser Verlag, 2003, 248 P.
42. Shiomi, K., Omura, S., In Book: *Macrolide Antibiotics: Chemistry, Biology and Practice*, Omura, S., Ed., New York: Academic Press, 2002, chapt. 1, p. 1. <https://doi.org/10.1016/B978-012526451-8/50002-3>
43. Филиппосьянц, С.Т., Гольдберг, Л.Е., Степанова, Э.С., Белова, И.П., Кунрат, И.А., Вертоградова, Т.П., *Антибиотики*, 1971, Т. 16, № 7, с. 604.
44. Филиппосьянц, С.Т., Гольдберг, Л.Е., Степанова, Э.С., *Антибиотики*, 1972, Т. 17, № 7, с. 623.
45. Белова, И.П., *Антибиотики*, 1973, Т. 18, № 7, с. 645.
46. Schaffner, C.P., Gordon, H.W., *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1968, vol. 61, no. 1, p. 36. <https://doi.org/10.1073/pnas.61.1.36>
47. Климов, А.Н., Никифорова, А.А., Этингов, Е.Д., *Антибиотики*, 1971, Т. 16, № 3, с. 243.
48. Dave, C.V., Paresh, A., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1975, vol. 149, no. 1, p. 299.
49. Яременко, К.В., В кн.: Успехи в области изучения и производства антибиотиков, Москва: изд-во Всесоюз. научно-исследовательского института антибиотиков, 1979, Вып. VI: "Новые области применения полиеновых антибиотиков", с. 47.
50. Ветлугина, Л.А., Никитина, Е.Т. *Противогрибковые полиеновые антибиотики*, Алма-Ата: Наука, 1980, 248 С.
51. Шенин, Ю.Д., Белахов, В.В., *Химия полиеновых макролидных антибиотиков*, обзорная информация, серия "Лекарственные средства, экономика, технология и перспективы получения", Москва: ВНИИСЭНТИ, 1989, Вып. 6, 44 С.
52. Шорин, В.А., Россолимо, О.К., Бажанов, В.С., Авербух, Л.А., Крятова, Г.А., Лепешкина, Г.Н., *Антибиотики*, 1971, Т. 16, № 8, с. 708.
53. Бажанов, В.С., *Антибиотики*, 1972, Т. 17, № 7, с. 593.
54. Zieniawa, T., Popinigis, J., Wozniak, M., Cybulska, B., Borowski, E., *FEBS Lett.*, 1977, vol. 76, no. 1, p. 81. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(77\)80125-7](https://doi.org/10.1016/0014-5793(77)80125-7)
55. Malewicz, B., Jenkin, H.M., Borowski, E., *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1981, vol. 19, no. 2, p. 238. <https://doi.org/10.1128/AAC.19.2.238>
56. Malewicz, B., Momsen, M., Jenkin, H.M., Borowski, E., *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1984, vol. 25, no. 6, p. 772. <https://doi.org/10.1128/AAC.25.6.772>
57. Griffin, J.H., Judice, J.K., PCT International Application (PCT/US2003/0060663), WO 1999/64040 A1, published December 16, 1999, *Chem. Abstr.*, 1999, vol. 132, 30817.
58. Hu, L.-L., Chen, C., Huang, T., Cai, Yu-Dong, Chou, K.-C., *PLoS One*, 2011, vol. 6, no. 12, e29491. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029491>
59. Li, B., Li, L., Gao, J., Chinese Patent Application CN 102357072 A, February 22, 2012, *Chem. Abstr.*, 2012, vol. 156, 346550.
60. Judice, J.K., Forrest, K., Warren, H.S., Balkovec, J.M., Chen, Z.-Y., PCT International Application (PCT/US2015/26732) A1, WO 2015/164289 A1, published October 29, 2015, *Chem. Abstr.*, 2015, vol. 163, 609532.
61. Rodrigues, J.P., Prova, S.S., Moraes, L.A.B., Ifa, D.R., *Analyt. Bioanalyt. Chem.*, 2018, vol. 410, no. 27, p. 7135. <https://doi.org/10.1007/s00216-018-1315-0>
62. Bartizal, K., Daruwala, P., Locke, J.B., Sandison, T., Thye, D., PCT International Application (PCT/US2019/0216885) A1, WO 2017/161016 A1, published July 18, 2019, *Chem. Abstr.*, 2017, vol. 167, 417504.
63. Acquaro Jr., V.R., Rodrigues, J.P., Moraes, L.A.B., *J. Mass Spectrometry*, 2019, vol. 54, no. 10, p. 823. <https://doi.org/10.1002/jms.4434>
64. Hopkins, A.L., *Nat. Chem. Biol.*, 2008, vol. 4, no. 11, p. 682. <https://doi.org/10.1038/nchembio.118>
65. Drews, J., *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2006, vol. 5, no. 8, p. 635. <https://doi.org/10.1038/nrd2084>
66. Gershell, L.J., Atkins, J.H., *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2003, vol. 2, no. 4, p. 321. <https://doi.org/10.1038/nrd1064>
67. Korcsmaros, T., Szalay, M.S., Bode, C., Kovacs, I.A., Csermely, P., *Expert Opin. Drug Discov.*, 2007, vol. 2, no. 6, p. 799. <https://doi.org/10.1517/17460441.2.6.799>
68. Wang, T., Liu, X.-H., Guan, J., Ge, S., Wu, M.-B., Lin, J.-P., Yang, L.-R., *Eur. J. Med. Chem.*, 2019, vol. 169, p. 200. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.02.076>

69. Morphy, R., Kay, C., Rankovic, Z., *Drug Discov. Today*, 2004, vol. 9, no. 15, p. 641. [http://doi.org/10.1016/S1359-6446\(04\)03163-0](http://doi.org/10.1016/S1359-6446(04)03163-0)
70. Lu, J.-J., Pan, W., Hu, Y.-J., Wang, Y.-T., *PLoS ONE*, 2012, vol. 7, no. 6, e40262. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0040262>
71. Bolognesi, M.L., Cavalli, A., *ChemMedChem*, 2016, vol. 11, no. 12, p.1190. <https://doi.org/10.1002/cm-dc.201600161>.
72. Ramsay, R.R., Popovic-Nikolic, M.R., Nikolic, K., Uliassi, E., Bolognesi, M. L., *Clin. Trans. Med.*, 2018, vol. 7, no. 1, p. 1. <https://doi.org/10.1186/s40169-017-0181-2>
73. Филимонов, Д.А., Поройков, В.В., *Рос. хим. ж. (Журн. Рос. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева)*, 2006, Т. 50, № 2, с. 66.
74. Ma, X.H., Shi, Z., Tan, C., Jiang, Y., Go, M.L., Low, B.C., Chen, Y.Z., *Pharm. Res.*, 2010, vol. 27, no. 5, p. 739. <https://doi.org/10.1007/s11095-010-0065-2>
75. Liu, X., Zhu, F., Ma, X. H., Shi, Z., Yang, S. Y., Wei, Y. Q., Chen, Y. Z., *Curr. Med. Chem.*, 2013, vol. 20, no. 13, p. 1646. <https://doi.org/10.2174/0929867311320130005>
76. Zanni, R., Galvez-Llompart, M., Galvez, J., Garcia-Domenech, R., *Curr. Computer-Aided Drug Design*, 2014, vol. 10, no. 2, p. 129. <https://doi.org/10.2174/157340991002140708105124>
77. Bezhentsev, V.M., Druzhilovskii, D.S., Ivanov, S.M., Filimonov, D.A. Sastry, G.N., Poroikov, V.V. *Pharm. Chem. J.*, 2017, vol. 51, no. 2, p. 91. <https://doi.org/10.1007/s11094-017-1563-x>
78. Filimonov, D.A., Lagunin, A.A., Glorizova, T.A., Rudik, A.V., Druzhilovskii, D.S., Pogodin, P.V., Poroikov V.V., *Chem. Heterocycl. Comp.*, 2014, vol. 50, no. 3, p. 444. <https://doi.org/10.1007/s10593-014-1496-1>
79. Serkov, I.V., Bezuglov, V.V., *Russ. Chem. Rev.*, 2009, vol. 78, no. 5, p. 407. <https://doi.org/10.1070/RC2009v078n05ABEH004024>
80. Abdolmalekia, A., Ghasemi, J.B., *Curr. Top. Med. Chem.*, 2017, vol. 17, no. 9, p. 1096. <http://doi.org/10.2174/1568026616666160927151144>
81. Васильев, П.М., Косолапов, В.А., Спасов, А.А., Яналиева, Л.Р., *Вестник ВолГУ, серия 11: Естественные науки*, 2018, Т. 8, №1, с. 36. <http://doi.org/10.15688/jvolsu11.2018.1.6>
82. Лакатош, С.А., Тренин, А.С., Симонов, А.Ю., Лавренов, С.Н., Бычкова, О.П., Цвигун, Е.А., *Антибиотики и химиотерапия*, 2017, Т. 62, № 5–6, с. 3.
83. Тренин, А.С., Лавренов, С.Н., Мирчинк, Е.П., Исакова, Е.Б., Бычкова, О.П., Симонов, А.Ю., Лакатош, С.А., Цвигун, Е.А., *Антибиотики и химиотерапия*, 2017, Т. 62, № 1–2, с. 3.
84. Тренин, А.С., *Антибиотики и химиотерапия*, 2013, Т. 58, № 5–6, с. 3.
85. Mishra, R., Kumar, R., Kumar, S., Majeed, J., Rashid, M., Sharma, S., *J. Chilean Chem. Soc.*, 2010, vol. 55, no. 3, p. 359. <http://doi.org/10.4067/S0717-97072010000300019>
86. Zhang, W., Liehr, S.J.R., Velligan, M.D., Dyatkina, N., Botyanski J., Shi, D.-F., Roberts, C.D., Khorlin, A., Nelson, P.H., Muchowski, J.M., Patent No. 6906103 (USA), June 14, 2005, *Chem. Abstr.*, 2002, vol. 136, 85750.
87. Zalewska-Kaszubska, J., Gorska, D., *Pharmacol. Res.*, 2001, vol. 44, no. 6, p. 451. <http://doi.org/10.1006/phrs.2001.0884>
88. Gotfried, M.H., *Chest*, 2004, vol. 125, suppl. 2, p. 52S. http://doi.org/10.1378/chest.125.2_suppl.52s.
89. Miyatake, H., Taki, F., Taniguchi, H., Suzuki, R., Takagi, K., Satake, T., *Chest*, 1991, vol. 99, no. 3, p. 670. <http://doi.org/10.1378/chest.99.3.670>.
90. Rubin B.K., Henke M.O., *Chest*, 2004, vol. 125, suppl. 2, p. 70S. http://doi.org/10.1378/chest.125.2_suppl.70s.
91. Tamaoki, J., Takeyama, K., Tagaya, E., Konno, K., *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1995, vol. 39, no. 8, p. 1688. <http://doi.org/10.1128/AAC.39.8.1688>.
92. Tagaya, E., Tamaoki, J., Kondo, M., Nagai, A., *Chest*, 2002, vol. 122, vol. 1, p. 213. <http://doi.org/10.1378/chest.122.1.213>.
93. Матвеев, В.А., *Лечебное дело*, 2011, № 6 (22), с. 51.
94. Шнейдер, М.А., *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*, 1984, № 5, с. 41.
95. Шнейдер, М.А., Чижов, Н.П., *Вопросы вирусологии*, 1986, Т. 31, № 1, с. 18.
96. Шнейдер, М.А., В кн.: *Успехи в области изучения и производства антибиотиков*, Труды Всесоюзного научно-исследовательского института антибиотиков (ВНИИА), Москва: изд-во ВНИИА, 1979, Вып. 4, с. 56.
97. Coune, A., *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*, 1988, vol. 24, no. 2, p. 117. [http://doi.org/10.1016/0277-5379\(88\)90241-6](http://doi.org/10.1016/0277-5379(88)90241-6).
98. Feigin, A.M., *Medical Hypotheses*, 1999, vol. 52, no. 5, p. 383. <http://doi.org/10.1054/mehy.1995.0678>.

99. Багирова, А.А., Касумов, Х.М., *Биомедицинская химия*, Т. 67, № 4, 2021, с. 311. <http://doi.org/10.18097/PMBC20216704311>
100. Ouellette, M., Drummelsmith, J., Papadopoulou, B., *Drug Resistance Updates*, 2004, vol. 7, no. 4, p. 257. <http://doi.org/10.1016/j.drug.2004.07.002>.
101. Kafetzis, D.A., Velissariou, I.M., Stabouli, S., Mavrikou, M., Liapi, G., *Int. J. Antimicrob. Agent.*, 2005, vol. 25, no. 1, p. 26. <http://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2004.09.011>
102. Golesner, J., Domb, A., *Mini-Rev. Med. Chem.*, 2006, vol. 6, no. 2, p. 153. <http://doi.org/10.2174/138955706775476037>.
103. Suryapeta, S., Papigani, N., Banothu, V., Dubey, P.K., Mukkanti, K., Pal, S., *J. Heterocycl. Chem.*, 2020, vol. 57, no. 8, p. 3126. <http://doi.org/10.1002/jhet.4020>
104. Jin, G., Li, Z., Xiao, F., Qi, X., Sun, X., *Bioorg. Chem.*, 2020, vol. 99, 103837. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.103837>
105. Jin, G., Xiao, F., Li, Z., Qi, X., Zhao, L., Sun, X., *ChemMedChem*, 2020, vol. 15, no. 7, p. 600. <https://doi.org/10.1002/cmdc.202000002>
106. Gibson, M., Nguyen, M.A., Minh, A., Zingales, S.K., *Med. Chem.*, (Sharjah, United Arab Emirates), 2018, vol. 14, no. 4, p. 333. <https://doi.org/10.2174/1573406413666171020121244>
107. Donda, H.K., Faldu, S.D., Kapuriya, K.G., Kadam, S.S., Ganure, A.L., *Int. J. Drug Design Discov.*, 2013, vol. 4, no. 2, p. 1031.
108. Pakravan, P., Kashanian, S., Khodaei, M.M., Harding, F.J., *Pharmacol. Report.*, 2013, vol. 65, no. 2, p. 313. [https://doi.org/10.1016/S1734-1140\(13\)71007-7](https://doi.org/10.1016/S1734-1140(13)71007-7)
109. Du, Q.-R., Li, D.-D., Pi, Y.-Z., Li, J.-R., Sun, J., Fang, F., Zhong, W.-Q., Gong, H.-B., Zhu, H.-L., *Bioorg. Med. Chem.*, 2013, vol. 21, no. 8, p. 2286. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.02.008>
110. Ortega, A., Rincon, A., Jimenez-Aliaga, K.L., Bermejo-Bescos, P., Martin-Aragon, S., Molina, M.T., Csaky, A.G., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2011, vol. 21, no. 8, p. 2183. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.03.023>
111. Zhan, P., Liu, X., *Curr. Med. Chem.*, 2013, vol. 20, no. 13, p. 1743. <https://doi.org/10.2174/0929867311320130011>
112. Metz, J.T., Hajduk, P.J., *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 2010, vol. 14, no. 4, p. 498. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2010.06.166>
113. Morphy, R., Rankovic, Z., *Curr. Pharm. Design*, 2009, vol. 15, no. 6, p. 587. <https://doi.org/10.2174/138161209787315594>
114. Millan, M.J., *Pharmacol. Ther.*, 2006, vol. 110, no. 2, p. 135. <http://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2005.11.006>
115. Morphy, R.; Rankovic, Z., *J. Med. Chem.*, 2005, vol. 48, no. 21, p. 6523. <http://doi.org/10.1021/jm058225d>
116. Sikazwe, D.M.N., *Drug Design*, 2012, vol. 1, no. 1, p. 1000e101. <http://doi.org/10.4172/2169-0138.1000e101>
117. *Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии*, Страчунский, Л.С., Белоусов, Ю.Б., Козлов, С.Н. (ред.), 2002, Москва: Боргес, 586 С.
118. Ланчини, Д., Паренти, Ф., *Антибиотики*, Москва: Мир, 1985, 272 С.
119. *Антибиотики-полипептиды: структура, функция и биосинтез*, Егоров, Н.С., (ред.), Москва: изд-во МГУ, 1987, 264 С.
120. Сергеев, А.Ю., Сергеев, Ю.В., *Грибковые инфекции. Руководство для врачей*, Москва: БИНОМ, 2008, 480 С.
121. Козлов, С.Н., Страчунский, Л.С., *Современная антимикробная химиотерапия*, Москва: ООО "Медицинское информационное агентство", 2009, 448 С.
122. Demain, A.L., Sanchez, S., *J. Antibiot.*, 2009, vol. 62, no. 1, p. 5. <http://doi.org/10.1038/ja.2008.16>
123. Lee, Y., Puumala, E., Robbins, N., Cowen, L.E., *Chem. Rev.*, 2021, vol. 121, no. 6, p. 3390. <http://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c00199>
124. *WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance*, World Health Organization (WHO), Geneva (Switzerland), Publisher: WHO, 2001, 99 P.
125. Karageorgopoulos, D.E., Falagas, M.E., *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2009, vol. 34, suppl. 4, S55-S62. [https://doi.org/10.1016/S0924-8579\(09\)70569-2](https://doi.org/10.1016/S0924-8579(09)70569-2)
126. Katz, L., Baltz, R.H., *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.*, 2016, vol. 43, no. 2–3, p. 155. <https://doi.org/10.1007/s10295-015-1723-5>
127. Parkes, A.L., Yule, I.A., *Exp. Opin. Drug Discov.*, 2016, vol. 11, no. 7, p. 665. <https://doi.org/10.1080/17460441.2016.1187597>
128. Domalaon, R., Idowu, T., Zhanel, G.G., Schweizer, F., *Clin. Microbiol. Rev.*, 2018, vol. 31, no. 2, pp. 00077–17/1–e00077–17/45. <https://doi.org/10.1128/CMR31.e00077-17>.
129. Hamilton-Miller, J.M.T., *J. Antimicrob. Chemother.*, 1994, vol. 33, no. 2, p. 197. <https://doi.org/10.1093/jac/33.2.197>.
130. Bremner, J.B., Ambrus, J.I., Samosorn, S., *Curr. Med. Chem.*, 2007, vol. 14, no. 13, p. 1459. <https://doi.org/10.2174/092986707780831168>.

131. Berbachyn, M., *Annu. Rep. Med. Chem.*, 2008, vol. 43, chapt. 17, p. 281. [https://doi.org/10.1016/S0065-7743\(08\)00017-1](https://doi.org/10.1016/S0065-7743(08)00017-1)
132. Pokrovskaya, V., Baasov, T., *Expert Opin. Drug Discov.*, 2010, vol. 5, no. 9, p. 883. <https://doi.org/10.1517/17460441.2010.508069>
133. Tevyashova, A.N., Olsufyeva, E.N., Preobrazhenskaya, M.N., *Russ. Chem. Rev.*, 2015, vol. 84, no. 1, p. 61. <https://doi.org/10.1070/RCR4448>
134. Принцевская, С.С., Королев, А.М., Исакова, Е.Б., Мирчинк, Е.П., Тевяшова, А.Н., *Антибиотики и химиотерапия*, 2016, Т. 61, № 11–12, с. 3.
135. Быков, Е.Е., Мирчинк, Е.П., Исакова, Е.Б., Бычкова, Е.Н., Олсуфьева, Е.Н., Тевяшова, А.Н., *Антибиотики и химиотерапия*, 2017, Т. 62, № 3–4, с. 10.
136. Tevyashova, A.N., Bychkova, E.N., Korolev, A.M., Isakova, E.B., Mirchink, E.P., Osterman, I.A., Erdei, R., Szucs, Z., Batta, G., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2019, vol. 29, no. 2, p. 276. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2018.11.038>
137. Лавренов, С.Н., Симонов, А.Ю., Панов, А.А., Лакатош, С.А., Исакова, Е.Б., Цвигун, Е.А., Бычкова, О.П., Татарский, В.В., Иванова, Е.С., Мирчинк, Королев, А.М., Е.П., Тренин, А.С., *Антибиотики и химиотерапия*, 2018, Т. 63, № 7–8, с. 4.
138. Xia, Y., Cao, K., Zhou, Y., Alley, M.R.K., Rock, F., Mohan, M., Meewana, M., Baker, S.J., Lux, S., Ding, C.Z., Jia, G.F., Kullyb, M., Plattner, J.J., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2011, vol. 21, no. 8, p. 2533. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.02.024>
139. Li, X.F., Zhang, S.M., Zhang, Y.K., Liu, Y.D., Charles, Z., Zhou, Y., Plattner, J.J., Baker, S.J., Bu, W., Liu, L., Kazmierski, W.M., Duan, M.S., Grimes, R.M., Wright, L.L., Smith, G.K., Jarvest, R.L., Ji, J.J., Cooper, J.P., Tallant, M.D., Crosby, R.M., Creech, K., Ni, Z.J., Zou, W.X., Wright, J., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2011, vol. 21, no. 7, p. 2048. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.02.006>
140. Akama, T., Baker, S.J., Zhang, Y.K., Hernandez, V., Zhou, H.C., Sanders, V., Freund, Y., Kimura, R., Maples, K.R., Plattner, J.J., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2009, vol. 19, no. 8, pp. 2129–2132. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.03.007>
141. Ciani, L., Ristori, S., *Expert Opin. Drug Discov.*, 2012, vol. 7, no. 11, p. 1017. <https://doi.org/10.1517/17460441.2012.717530>
142. Printsevskaya, S.S., Reznikova, M.I., Korolev, A.M., Lapa, G.B., Olsufyeva, E.N., Preobrazhenskaya, M.N., Plattner, J.J., Zhang, Y.K., *Future Med. Chem.*, 2013, vol. 5, no. 6, p. 641. <https://doi.org/10.4155/fmc.13.16>
143. Qiao, Z., Wang, Q., Zhang, F., Wang, Z., Zhang, J., Ding, D., Bowling, T., Nare, B., Jacobs, R.T., Liu, Y., Zhou, H., *J. Med. Chem.*, 2012, vol. 55, no. 7, p. 3553. <https://doi.org/10.1021/jm2012408>
144. Tevyashova, A.N., Korolev, A.M., Trenin, A.S., Dezhenkova, L.G., Shtil, A.A., Polshakov, V.I., Savelyev, O.Y., Olsufyeva, E.N., *J. Antibiot. (Tokyo)* 2016, vol. 69, no. 7, p. 549. <https://doi.org/10.1038/ja.2016.34>
145. Lapa, G.B., Mirchink, E.P., Isakova, E.B., Preobrazhenskaya, M.N., *J. Enzyme Inhibit. Med. Chem.*, 2017, vol. 32, no. 1, p. 452. <https://doi.org/10.1080/14756366.2016.1261129>
146. Принцевская, С.С., Королев, А.М., Лузиков, Ю.Н., Мирчинк, Е.П., Исакова, Е.Б., Тевяшова, А.Н., *Антибиотики и химиотерапия*, 2018, Т. 63, № 1–2, с. 3.
147. Tevyashova, A.N., Chudinov, M.V., *Russ. Chem. Rev.*, 2021, vol. 90, no. 4, p. 451. <https://doi.org/10.1070/RCR4977>
148. Pokrovskaya, V., Belakhov, V., Hainrichson, M., Yaron, S., Baasov, T., *J. Med. Chem.*, 2009, vol. 52, no. 8, p. 2243. <https://doi.org/10.1021/jm900028n>
149. Wang, K.K., Stone, L.K., Lieberman, T.D., Shavit, M., Baasov, T., Kishony, R., *Mol. Biol. Evol.*, 2015, vol. 33, no. 2, p. 492. <https://doi.org/10.1093/molbev/msv243>
150. Shavit, M., Pokrovskaya, V., Belakhov, V., Baasov, T., *Bioorg. Med. Chem.*, 2017, vol. 25, no. 11, p. 2917. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2017.02.068>
151. Tyers, M., Wright, G.D., *Nature Rev. Microbiol.*, 2019, vol. 17, no. 3, p. 141. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0141-x>
152. Gupta, V., Datta, P., *Indian J. Med. Res.*, 2020, vol. 149, no. 2, p. 97. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_755_18
153. Юбшверлен, К., Спеклен, Ж.-Л., Бэшлин, Д.К., Лохер, Х., Зигвальт, К., Пат. РФ 2351335 (2009), *Бюллетень изобретений*, № 10, 2009, опубликовано 10.04.2009.
154. Юбшверлен, К., Спеклен, Ж.-Л., Бэшлин, Д.К., Шмитт, К., Мюллер, Ш., Каппи, М., Пат. РФ 2371443 (2009), *Бюллетень изобретений*, № 30, 2009, опубликовано 27.10.2009.
155. Капснер, Т., Дальхоф, А., Граматте, Т., Пат. РФ 2702364 (2019), *Бюллетень изобретений*, № 28, 2019, опубликовано 08.10.2019.
156. Saadeh, H.A., Mubarak, M.S., *Cur. Topics Med. Chem. (Sharjah, United Arab Emirates)*, 2017, vol. 17, no. 8, p. 895. <https://doi.org/10.2174/1568026616666160927155251>

157. Hu, Y.-Q., Zhang, S., Xu, Z., Lv, Z.-S., Liu, M.-L., Feng, L.-S., *Eur. J. Med. Chem.*, 2017, vol. 141, p. 335. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.09.050>
158. Xi, Z., Zhao, S.-J., Lv, Z.-S., Gao, F., Wang, Y., Zhang, F., Bai, L., Deng, J.-L., *Eur. J. Med. Chem.*, 2019, vol. 162, p. 396. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.11.032>
159. Guo, H., *Eur. J. Med. Chem.*, 2019, vol. 164, p. 678. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.12.017>
160. Kumar, R., Takkar, P., *Med. Chem. Res.*, 2021, vol. 30, no. 4, p. 847. <https://doi.org/10.1007/s00044-021-02699-5>
161. Feng, D., Zhang, A., Yang, Y., Yang, P., *Archiv der Pharmazie* (Weinheim, Germany), 2020, vol. 353, no. 6, p. 1900380. <https://doi.org/10.1002/ardp.201900380>
162. Upadhyay, H.C., *Cur. Topics Med. Chem.* (Sharjah, United Arab Emirates), 2021, vol. 21, no. 8, p. 737. <https://doi.org/10.2174/1568026621666210303145759>
163. Guemues, M., Yakan, M., Koca, I., *Future Med. Chem.*, 2019, vol. 11, no. 15, p. 1979. <https://doi.org/10.4155/fmc-2018-0196>
164. Zhang, B., *Eur. J. Med. Chem.*, 2019, vol. 168, p. 357. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.12.017>
165. Ge, X., Xu, Z., *Archiv der Pharmazie* (Weinheim, Germany), 2021, vol. 354, no. 1, p. 2000223. <https://doi.org/10.1002/ardp.202000223>
166. Global Action Plan on Antimicrobial Resistance, Geneva (Switzerland), Publisher: World Health Organization (WHO), 2016, 28 P.
167. Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS) Report: Early Implementation 2016–2017, Geneva (Switzerland), Publisher: World Health Organization (WHO), 2017, 164 P.
168. Monitoring Global Progress on Addressing Antimicrobial Resistance: Analysis Report of the Second Round of Results of AMR Country Self-Assessment Survey, Geneva (Switzerland), Publisher: World Health Organization (WHO), 2018, 68 P.
169. Donadio, S., Maffioli, S., Monciardini, P., Sosio, M., Jabes, D., *J. Antibiot.*, 2012, vol. 63, no. 8, p. 423. <https://doi.org/10.1038/ja.2010.62>
170. Berdy, J., *J. Antibiot.*, 2012, vol. 65, no. 8, p. 385. <https://doi.org/10.1038/ja.2012.27>
171. Тевяшова, А. Н., *Разработка направленной модификации и анализ связи структура – активность полифункциональных антибиотиков-гликозидов*, Автореф. дисс. докт. хим. наук, Москва, 2015, 45 С.
172. Medeiros, A.A., *Clin. Infect. Dis.*, 1997, vol. 24, no. 1, p. S19. https://doi.org/10.1093/clinids/24.Supplement_1.S19
173. Medeiros, A.A., *Clin. Microbiol. Infect.*, 1997, vol. 3, no. 4, p. 452. [https://doi.org/10.1016/S1198-743X\(14\)65030-8](https://doi.org/10.1016/S1198-743X(14)65030-8)
174. Xing, B., Rao, J., Liu, R., *Mini Rev. Med. Chem.*, 2008, vol. 8, no. 5, p. 455. <https://doi.org/10.2174/138955708784223558>
175. Hamilton-Miller, J.M.T., *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2008, vol. 31, no. 3, p. 189. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2007.11.010>
176. Bush, K., Macielag, M.J., *Exp. Opin. Therap. Pat.*, 2010, vol. 20, no. 10, p. 1277. <https://doi.org/10.1517/13543776.2010.515588>
177. Gupta, A., Halve, A.K., *Int. J. Pharm. Sci. Res.*, 2015, vol. 6, no. 3, p. 978. [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.6\(3\).978-87](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.6(3).978-87)
178. Zango, U.U., Ibrahim, M., Shawai, S.A.A., Shamsuddin, I.M., *MOJ Drug Des. Develop. Ther.*, 2019, vol. 3, no. 2, p. 52. <https://doi.org/10.15406/mojddt.2019.03.00080>
179. Lima, M.L., Silva, B.N.M., Barbosa, G., Barreiro, E.J., *Eur. J. Med. Chem.*, 2020, vol. 208, p. 112829. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112829>
180. Lokeshwar, B.L., *Pharmacol. Res.*, 2011, vol. 63, no. 2, p. 146. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2010.11.003>
181. Agnihotri, R., Gaur, S., *Indian J. Pharmacol.*, 2012, vol. 44, no. 2, p. 161. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.93841>
182. Liu, F., Myers, A.G., *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 2016, vol. 32, p. 48. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2016.03.011>
183. Suchetha, A., Suprabhan, S., Sapna, N., Bhat, D., Darshan, B.M., Rameshwari, B., *Word J. Pharm. Res.*, 2020, vol. 9, no. 8, p. 485. <https://doi.org/10.20959/wjpr20208-18111>
184. Hobson, C., Chan, A.N., Wright, G.D., *Chem. Rev.*, 2021, vol. 121, no. 6, p. 3464. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c01214/>
185. Буданов, С.В., Васильев, А.Н., Смирнова, Л.Б., *Антибиотики и химиотерапия*, 2003, Т. 48, № 11, с. 15.
186. Przybylski, P., *Curr. Org. Chem.*, 2011, vol. 15, no. 3, p. 328. <https://doi.org/10.2174/138527211794072588>
187. Ma, C., Ma, S., *Mini Rev. Med. Chem.*, 2010, vol. 10, no. 4, p. 272. <https://doi.org/10.2174/138955710791331025>
188. Sugawara, A., Maruyama, H., Shibusawa, S., Matsui, H., Hirose, T., Tsutsui, A., Haraki, H., Omura, S., Sunazuka, T., Froyman, R., Ludwig, C., Koeberling, J., Kleefeld, G., *J. Antibiot.*, 2017, vol. 70, no. 8, p. 878. <https://doi.org/10.1038/ja.2017.61>

189. Qin, Y., Ma, S., *Mini Rev. Med. Chem.*, 2020, vol. 20, no. 7, p. 601. <https://doi.org/10.2174/1389557520666191223160942>
190. Burns, A.L., Sleebs, B.E., Siddiqui, G., De Paoli, A.E., Anderson, D., Liffner, B., Harvey, R., Beeson, J.G., Creek, D.J., Goodman, C.D., McFadden, G.I., Wilson, D.W., *BMC Biology*, 2020, vol. 18, no. 1, p. 133. <https://doi.org/10.1186/s12915-020-00859-4>
191. Mitcheltree, M.J., Pisipati, A., Syroegin, E.A., Silvestre, K.J., Klepacki, D., Mason, J.D., Terwilliger, D.W., Testolin, G., Pote, A.R., Wu, K.J.Y., Ladley, R.P., Chatman, K., Mankin, A.S., Polikanov, Y.S., Myers, A.G., *Nature*, 2021, vol. 599, no. 7885, p. 507. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04045-6>
192. Харкевич, Д.А., *Фармакология*, 8-е изд., Москва: ГЭОТАР-МЕД, 2004, 736 С.
193. Pelosini, I., Scarpignato, C., *Chemotherapy* (Basel, Switzerland), 2005, vol. 51, no. 1, p. 122. <https://doi.org/10.1159/000081999>
194. Robins, G.W., Wellington, K., *Drugs*, 2005, vol. 65, no. 12, p. 1697. <https://doi.org/10.2165/00003495-200565120-00011>
195. Baysarowich, J., Koteva, K., Hughes, D.W., Ejim, L., Griffiths, E., Zhang, K., Junop, M., Wright, G.D., *PNAS*, 2008, vol. 105, no. 12, p. 4886. <https://doi.org/10.1073/pnas.0711939105>
196. Bujnowski, K., Synoradzki, L., Dartak, R.C., Zevaco, T.A., Dinjus, E., *RSC Advances*, 2016, vol. 6, no. 115, p. 114758. <https://doi.org/10.1039/C6RA22880A>
197. Peek, J., Xu, J., Wang, H., Suryavanshi, S., Zimmerman, M., Russo, R., Park, S., Perlin, D.S., Brady, S.F., *ACS Infect. Dis.*, 2020, vol. 6, no. 9, p. 2431. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.0c00223>
198. Yudelevich, V.I., Belakhov, V.V., Komarov, E.V., Ionin, B.I., Myasnikova, L.G., Polyak, M.S., Shneider, M.A., Rachkovskaya, L.A., *Pharm. Chem. J.*, 1984, vol. 18, no. 10, p. 704. <https://doi.org/10.1007/BF00773018>
199. Павлов, А.Ю., Преображенская, М.Н., *Биоорганич. хим.*, 1998, Т. 24, № 9, p. 644.
200. Olsufyeva, E.N., Yankovskaya, V.S., *Russ. Chem. Rev.*, 2020, vol. 89, no. 3, p. 339. <https://doi.org/10.1070/rcr4892>
201. Смирнова, И.Г., Катруха, Г.С., Денисова, И.В., *Вестн. Московск. университет.*, сер. 2: Химия, 2000, Т. 42, № 2, с.75.
202. Kahne, D., Leimkuhler, C., Lu, W., Walsh, C., *Chem. Rev.*, 2005, vol. 105, no. 2, p. 425. <https://doi.org/10.1021/cr030103a>
203. Jeya, M., Moon, H.-J., Kyoung-Mi, Kim, In-Won, Lee, J.-K., *Cur. Pharm. Biotech.*, 2011, vol. 12, no. 8, p. 1194. <https://doi.org/10.2174/138920111796117382>
204. Butler, M.S., Hansford, K.A., Blaskovich, M.A.T., Halai, R., Cooper, M.A., *J. Antib.*, 2014, vol. 67, no. 9, p. 631. <https://doi.org/10.1038/ja.2014.111>
205. Blaskovich, M.A.T., Hansford, K.A., Butler, M.S., Jia, Z., Mark, A.E., Cooper, M.A., *ACS Infect. Dis.*, 2018, vol. 4, no. 5, p. 715. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.7b00258>
206. Li, W., O'Brien-Simpson, N.M., Serapovic, F., Wade, J.D., *Chem. Soc. Rev.*, 2021, vol. 50, no. 8, p. 4932. <https://doi.org/10.1039/d0cs01026j>
207. Baltz, R.H., Miao, V., Wrigley, S.K., *Nat. Prod. Rep.*, 2005, vol. 22, no. 6, p. 717. <https://doi.org/10.1039/B416648P>
208. Смирнова, И.Г., Трифонова, Ж.П., Катруха, Г.С., *Вестн. Московск. университет.*, сер. 2: Химия, 2006, Т. 47, № 2, с.149.
209. Arya, D.P., *Aminoglycoside Antibiotics: From Chemical Biology to Drug Discovery*, 1st Ed., Hoboken (NJ, USA): John Wiley & Sons, Inc., 2007, 336 P.
210. Garneau-Tsodikova, S., Labby, K.J., *MedChemMed*, 2016, vol. 7, no. 1, p. 11. <https://doi.org/10.1039/C5MD00344J>
211. Михалёва, Т. В., Захарова, О. И., Ильясов, П. В., *Приклад. биохим. микробиол.*, 2019, Т. 55, № 2, с. 124.
212. Rosenberg, C.R., Fang, X., Allison, K.R., *PLoS ONE*, 2020, vol. 15, no. 9, p. e0237948. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237948>
213. Bellucci, M.C., Volonterio, A., *Antibiotics*, 2020, vol. 9, no. 8, p. 504. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9080504>
214. Kondo, S., Hotta, K., *J. Infect. Chemother.*, 1999, vol. 5, no. 1, p. 1. <https://doi.org/10.1007/s101560050001>
215. Mingeot-Leclercq, M.-P., Glupczynski, Y., Tulkens, P.M., *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1999, vol. 43, no. 4, p. 727. <https://doi.org/10.1128/AAC.43.4.727>
216. Hermann, T., *Cell Mol. Life Sci.*, 2007, vol. 64, no. 14, p. 1841. <https://doi.org/10.1007/s00018-007-7034-x>
217. Dozzo, P., Moser, H.E., *Exp. Opin. Therap. Pat.*, 2010, vol. 20, no. 10, p. 1321. <https://doi.org/10.1517/13543776.2010.506189>
218. Guo, L., Wan, Y., Wang, X., Peng, G.W., Zhao, W., *Mini Rev. Med. Chem.*, 2012, vol. 12, no. 14, p. 1533. <https://doi.org/10.2174/138955712803832672>
219. Becker, B., Cooper, M.A., *ACS Chem. Biol.*, 2013, vol. 8, no. 1, p. 105. <https://doi.org/10.1021/cb3005116>
220. Poulikakos, P., Falagas, M.E., *Exp. Opin. Pharmacol.*, 2013, vol. 14, no. 12, p. 1585. <https://doi.org/10.1517/14656566.2013.806486>
221. Zarate, S.G., De la Cruz-Claure, M.L., Benito-Arenas, R., Revuelta, J., Andrés G. Santana, A.G.,

- Bastida, A., *Molecules*, 2018, vol. 23, no. 2, p. 284/1. <https://doi.org/10.3390/molecules23020284>
222. Fridman, M., Belakhov, V., Yaron, S., Baasov, T., *Organic Letters*, 2003, vol. 5, no. 20, p. 3575. <https://doi.org/10.1021/ol035213i>
223. Hainrichson, M., Pokrovskaya, V., Shallom, D., Fridman, M., Belakhov, V., Shachar, D., Yaron, S., Baasov, T., *Bioorg. Med. Chem.*, 2005, vol. 13, no. 20, p. 5797. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2005.05.058>
224. Fridman, M., Belakhov, V., Lee, L.V., Liang, F.-S., Wong, C.-H., Baasov, T., *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, 2005, vol. 44, no. 3, p. 447. <https://doi.org/10.1016/anie.200462003>
225. Nudelman, I., Rebibo-Sabbah, A., Cherniavsky, M., Belakhov, V., Hainrichson, M., Chen, F., Schacht, J., Pilch, D.S., Ben-Yosef, T., Baasov, T., *J. Med. Chem.*, 2009, vol. 52, no. 9, p. 2836. <https://doi.org/10.1021/jm801640k>
226. Nudelman, I., Glikin, D., Smolkin, B., Hainrichson, M., Belakhov, V., Baasov, T., *Bioorg. Med. Chem.*, 2010, vol. 18, no. 11, p. 3735. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2010.03.060>
227. Kandasamy, J., Glikin, D., Belakhov, V., Baasov, T., *MedChemComm.*, 2011, vol. 2, no. 3, p. 165. <https://doi.org/10.1039/c0md00195c>
228. Kandasamy, J., Glikin, D., Shulman, E., Shavira, K., Shavit, M., Belakhov, V., Baasov, T., *J. Med. Chem.*, 2012, vol. 55, no. 23, p. 10630. <https://doi.org/10.1021/jm3012992>
229. Sabbavarapu, N.M., Shavit, M., Degani, Y., Smolkin, B., Belakhov, V., Baasov, T., *ACS Medical Chemistry Letters*, 2016, vol. 7, no. 4, p. 418. <https://doi.org/10.1021/acsmmedchemlett.6b00006>
230. Booser, D.J., Hortobagyi, G.N., *Drugs*, 1994, vol. 47, no. 2, p. 223. <https://doi.org/10.2165/00003495-199447020-00002>
231. Nadas, J., Sun, D., *Exp. Opin. Drug Discov.*, 2006, vol. 1, no. 6, p. 549. <https://doi.org/10.1517/17460441.1.6.549>
232. Volkova, M., Russell, R., *Curr. Cardiology Rev.*, 2011, vol. 7, no. 4, p. 214. <https://doi.org/10.2174/157340311799960645>
233. Tevyashova, A.N., Sztaricskai, F., Batta, G., Herczegh, P., Jeney, A., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2004, vol. 14, no. 18, p. 4783. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2004.06.072>
234. Tevyashova, A.N., Olsufyeva, E.N., Preobrazhenskaya, M.N., Klyosov, A.A., Zomer, E., Platt, D., *Russ. J. Bioorg. Chem.*, 2007, vol. 33, no. 1, p. 139. <https://doi.org/10.1134/S1068162007010153>
235. Dezhenskova, L.G., Tevyashova, A.N., Olsufyeva, E.N., Treshchalin, I. D. Shtil, A. A., Preobrazhenskaya, M. N., *Russ. J. Bioorg. Chem.* 2008, vol. 34, no. 3, p. 387. <https://doi.org/10.1134/S1068162008030230>
236. Arcamone, F., Animati, F., Capranico, G., Lombardi, P., Pratesi, G., Manzini, S., Supino, R., Zunino, F., *Pharmacol. Therap.*, 1997, vol. 76, nos. 1–3, p. 117. [https://doi.org/10.1016/S0163-7258\(97\)00096-X](https://doi.org/10.1016/S0163-7258(97)00096-X)
237. Binaschi, M., Bigioni, M., Cipollone, A., Rossi, C., Goso, C., Maggi, C.A., Capranico, G., Animati, F., *Curr. Med. Chem. Anti-Cancer Agents*, 2001, vol. 1, no. 2, p. 113. <https://doi.org/10.2174/1568011013354723>
238. Sztaricskai, F., Sum, A., Roth, E., Pelyvas, I.F., Sandor, S., Batta, G., Herczegh, P., Remenyi, J., Miklan, Z., Hudecz, F., *J. Antibiot.*, 2005, vol. 58, no. 11, p. 704. <https://doi.org/10.1038/ja.2005.96>
239. Saeidnia, S., *New Approaches to Natural Anticancer Drugs*, Cham (Switzerland): Springer, 2015, 117 P.
240. Neganova, M., Semakov, A., Aleksandrova, Y., Yandulova, E., Pukhov, S., Anikina, L., Klockhov, S.N., *Biomedicines*, 2021, vol. 9, p. 547. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9050547>
241. Schwarz, S., Kehrenberg, C., Doublet, B., Cloeckert, A., *FEMS Microbiol. Rev.*, 2004, vol. 28, no. 5, p. 519. <https://doi.org/10.1016/j.fems-re.2004.04.001>
242. Bhattacharjee, M.K., *Antibiotics That Inhibit Protein Synthesis*, Cham (Switzerland): Springer, 2016, 379 P.
243. Dinos, G.P., Athanassopoulos, C.M., Missiri, D.A., Giannopoulou, P.C., Vlachogiannis, I.A., Papadopoulos, G.E., Papaioannou, D., Kalpaxis, D.L., *Antibiotics*, 2016, vol. 5, no. 2, p. 20. <https://doi.org/10.3390/antibiotics5020020>
244. Giannopoulou, P.C., Missiri, D.A., Kournoutou, G.G., Sazakli, E., Papadopoulos, G.E., Papaioannou, D., Dinos, G.P., Athanassopoulos, C.M., Kalpaxis, D.L., *Antibiotics*, 2019, vol. 8, no. 1, p. 9. <https://doi.org/10.3390/antibiotics8010009>
245. Tsirogianni, A., Kournoutou, G.G., Bougas, A., Poulou-Sidiropoulou, E., Dinos, G., Athanassopoulos, C.M., *Antibiotics*, 2021, vol. 10, no. 4, p. 394. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10040394>
246. Tevyashova, A.N., *Antibiotics*, 2021, vol. 10, no. 4, p. 370. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10040370>
247. Suhadolnik, R.J., *Nucleosides as biological probes*, New York: John Wiley & Sons, 1979, 346 P.
248. Carrasco, L., Vazquez, D., *Med. Res. Rev.*, 1984, vol. 4, no. 4, p. 471. <https://doi.org/10.1002/med.2610040403>
249. Isono, K., *J. Antibiot.*, 1988, vol. 41, no. 12, p. 1711. <https://doi.org/10.7164/antibiotics.41.1711>
250. Ichikawa, S., Matsuda, A., *Exp. Opin. Therap. Pat.*, 2007, vol. 17, no. 5, p. 487. <https://doi.org/10.1517/13543776.17.5.487>

251. Takanashi, Y., Igarashi, M., Miyaki, T., Soutome, H., Ishikawa, K., Komatsuki, Y., Koyama, Y., Nakagawa, N., Hattori, S., Inoue, K., Doi, N., Akamatsu, Y., *J. Antibiot.*, 2013, vol. 66, no. 3, p. 171. <https://doi.org/10.1038/ja.2013.9>
252. Bugg, T.D.H., In Book: *Antibacterials. Topics in Medicinal Chemistry*, Fisher, J., Mobashery, S., Miller, M., Eds., Cham (Switzerland): Springer, 2016, p. 1. https://doi.org/10.1007/7355_2017_4
253. Osada, H., *J. Antibiot.*, 2019, vol. 72, no. 12, p. 855. <https://doi.org/10.1038/s41429-019-0237-1>
254. Shiraishi, T., Kuzuyama, T., *Antibiot.*, 2019, vol. 72, no. 12, p. 913. <https://doi.org/10.1038/s41429-019-0236-2>
255. Yudelevich, V.I., Schneider, M.A., Belakhov, V.V., Komarov, E.V., Ionin, B.I., Antonova, T.I., Brel', A.K., Lebedev, V.B., *Pharm. Chem. J.*, 1985, vol. 19, no. 11, p. 780. <https://doi.org/10.1007/BF00766633>
256. Belakhov, V.V., Levina, A.A., Shenin, Yu.D., Ionin, B.I., Stil'bans, E.B., Rachkovskaya, L.A., Chekunova, E.V., Marennikova, S.S., Schneider, M.A., *Pharm. Chem. J.*, 1990, vol. 24, no. 9, p. 651. <https://doi.org/10.1007/BF00767031>
257. Ершов, Ф.И., Романцов, М.Г., *Лекарственные средства, применяемые при вирусных заболеваниях*, Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2007, 368 С.
258. *Antiviral Drugs: From Basic Discovery Through Clinical Trials*, Kazmierski, W.M., Ed., Hoboken: NJ, USA), John Wiley & Sons, Inc., 2011, 480 P.
259. De Clercq, E., *Biomed. Pharmacol.*, 2013, vol. 85, no. 6, p. 727. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2012.12.011>
260. Ma, Y., Frutos-Beltran, E., Kang, D., Pannecouque, C., De Clercq, E., Menendez-Arias, L., Liu, X., Zhan, P., *Chem. Soc. Rev.*, 2021, vol. 50, no. 7, p. 4514. <https://doi.org/10.1039/d0cs01084g>
261. De Clercq, E., *J. Med. Chem.*, 2019, vol. 62, no. 16, p. 7322. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b00175>
262. Liu, Y.-Q., Yang, L., Tian, X., *Curr. Bioact. Compd.*, 2007, vol. 3, no. 1, p. 37.
263. Baltina, L.A., Kondratenko, R.M., Baltina, L.A., Jr., Plyasunova, O.A., Pokrovskii, A.G., Tolstikov, G.A., *Pharm. Chem. J.*, 2009, vol. 43, no. 10, p. 539. <https://doi.org/10.1007/s11094-010-0348-2>
264. Uivarosi, V., Munteanu, A.-C., Nitulescu, G.M., *Stud. Nat. Prod.*, 2018, vol. 60, p. 29. <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-64181-6.00002-4>
265. Zhang, D., He, Y., Ye, Y., Ma, Y., Zhang, P., Zhu, H., Xu, N., Liang, S., *Prot. Peptide Lett.*, 2019, vol. 26, no. 8, p. 564. <https://doi.org/10.2174/1573406415661690222141905>
266. Hodon, J., Borkova, L., Pokorny, J., Kazakova, A., Urban, M., *Eur. J. Med. Chem.*, 2019, vol. 182, p. 111653. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111653>
267. Fuoichi, V., Fumeri, P.M., *Mini Rev. Med. Chem.*, 2021, vol. 21, no. 13, p. 1596. <https://doi.org/10.2174/1389557521666210203154541>
268. Belakhov, V.V., Shneider, M.A., Komarov, E.V., Ionin, B.I., Stil'bans, E.B., Rachkovskaya, L.A., *Pharm. Chem. J.*, 1988, vol. 22, no. 6, p. 486. <https://doi.org/10.1007/BF00763385>
269. Сергеев, А.Ю., Сергеев, Ю.В., *Кандидоз. Природа инфекции, механизмы агрессии и защиты, лабораторная диагностика, клиника и лечение*, Москва: Триада-X, 2001, 472 С.
270. Сергеев, А.Ю., Шпигель, Б.И., Сергеев, Ю.В., *Фармакотерапия микозов*, Москва: Медицина для всех, 2003, 200 С.
271. Canuto, M.M., Rodero, F.G., *Lancet Infect. Dis.*, 2002, vol. 2, no. 9, p. 550. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(02\)00371-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(02)00371-7)
272. Kanafani, Z.A., Perfect, J.R., *Clin. Infect. Dis.*, 2008, vol. 46, no. 1, p. 120. <https://doi.org/10.1086/524071>
273. Cowen, L.E., Sanglard, D., Howard, S.J., Rogers P.D., Perlin, D.S., *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2015, vol. 5, no. 7, p. 019752. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a019752>
274. Robbins, N., Caplan, T., Cowen, L.E., *Ann. Rev. Microbiol.*, 2017, vol. 71, p. 753. <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-030117-020345>
275. Fisher, M.C., Hawkins, N.J., Sanglard, D., Gurr, S.J., *Science*, 2018, vol. 360, no. 6390, p. 739. <https://doi.org/10.1126/science.aap7999>
276. Sedlak, M., *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 2009, vol. 9, no. 11, p. 1306. <https://doi.org/10.2174/138955709789878178>
277. Volmer, A.A., Szpilman, A.M., Carreira, E.M., *Nat. Prod. Rep.*, 2010, vol. 27, no. 9, p. 1329. <https://doi.org/10.1039/B820743G>
278. Solovieva, S.E., Olsufyeva, E.N., Preobrazhenskaya, M.N., *Russ. Chem. Rev.*, 2011, vol. 80, no. 2, p. 103. <http://doi.org/10.1070/RC2011v-080n02ABEH004145>
279. Omelchuk, O.A., Tevyashova, A.N., Shchekotikhin, A.E., *Russ. Chem. Rev.*, 2018, vol. 87, no. 12, p. 1206. <https://doi.org/10.1070/RCR4841>
280. Belakhov, V.V., Garabadzhiu, A.V., Chistyakova, T.B., *Pharm. Chem. J.*, 2019, vol. 52, no. 11, p. 890. <https://doi.org/10.1007/s11094-019-01922-3>
281. Denning, D.W., Hope, W.W., *Trends Microbiol.*, 2010, vol. 18, no. 5, p. 195. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2010.02.004>

282. Girmenia, C., Finolezzi, E., *Clin. Invest.* (London, UK), 2011, vol. 11, no. 11, p. 1577. <https://doi.org/10.4155/cli.11.137>
283. Lass-Florl, C., *Drugs*, 2011, vol. 71, no. 18, p. 2405. <https://doi.org/10.2165/11596540-000000000-00000>
284. Peyton, L.R., Gallagher, S., Hashemzadeh, M., *Drugs Today* (Barcelona, Spain), 2015, vol. 51, no. 12, p. 705. <https://doi.org/10.1358/dot.2015.51.12.2421058>
285. Белахов, В.В., Шенин, Ю.Д., Ионин, Б.И., *Хим. пром.*, 2013, Т. 90, № 3, с. 128.
286. Белахов, В.В., *Хим. пром.*, 2014, Т. 91, № 2, с. 104.
287. Belakhov, V.V., Garabadzhiu, A.V., Kolodyaznaya, V.A., *Bulletin of the Saint-Petersburg Institute of Technology (Technical University)*, 2015, no. 30, p. 31.
288. Belakhov, V.V., Garabadzhiu, A.V., Chistyakova, T.B., *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and Related Elements*, 2019, vol. 194, no. 4–6, p. 442. <https://doi.org/10.1080/10426507.2018.1539844>
289. Белахов В. В., Чистякова Т. Б., Смирнов И. А., В кн.: *Успехи медицинской микологии* (Материалы Четвертого Международного Микологического Форума), Москва: издательство “Национальная Академия Микологии”, 2021, т. XXII, гл. 5, с. 4.
290. Belakhov, V.V., Chistyakova, T. B., Musayev, E. E., Smirnov, I. A., Kolodyaznaya, V.A., *Russ. J. Gen. Chem.*, 2021, vol. 91, no. 6, p. 1028. <https://doi.org/10.1134/S1070363221060086>
291. Белахов, В.В., Левина, А.А., Шенин, Ю.Д., Ионин, Б.И., Шатик, Л.И., Зайцева, М.Б., Гринберг, Г.Е., Штильбанс, Е.Б., Рачковская, Л.А., *Антибиотики и химиотерапия*, 1990, Т. 35, № 8, с. 31.
292. Belakhov, V.V., Levina, A.A., Shenin, Yu.D., Ionin, B.I., Grinberg, G.E., Shatik, L.I., Shtil'bans, E.B., Rachkovskaya, L.A., *Pham. Chem. J.*, 1991, vol. 25, no. 11, p. 809. <https://doi.org/10.1007/BF00767265>
293. Belakhov, V.V., Shenin, Yu.D., *Pham. Chem. J.*, 2007, vol. 41, no. 6, p. 314. <https://doi.org/10.1007/s11094-007-0071-9>
294. Белахов, В.В., Шенин Ю.Д., Аравийский, Р.А., Штильбанс, Е.Б., *Антибиотики и химиотерапия*, 1996, Т. 41, № 7/8, с. 4.
295. Belakhov, V.V., Kolodyaznaya, V.A., Ionin, B.I., *Russ. J. Appl. Chem.*, 2012, vol. 85, no. 9, p. 1454. <https://doi.org/10.1134/S107042721209025X>
296. Caffrey, P., Aparicio, J.F., Malpartida, F., Zotchev, S.B., *Curr. Top. Med. Chem.* (Sharjah, UAE), 2008, vol. 8, no. 8, p. 639. <https://doi.org/10.2174/156802608784221479>
297. Borgos, S.E.F., Tsan, P., Sletta, H., Elligsen, T.E., Lancelin, J.-M., Zotchev, S.B., *J. Med. Chem.*, 2006, vol. 49, no. 8, p. 2431. <https://doi.org/10.1021/jm050895w>
298. Bruheim, P., Borgos, S.E.F., Tsan, P., Sletta, H., Elligsen, T.E., Lancelin, J.-M., Zotchev, S.B., *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2004, vol. 48, no. 11, p. 4120. <https://doi.org/10.1128/AAC.48.11.4120-4129.2004>
299. Byrne, B., Carmody, M., Gibson, E., Rawlings, B., Caffrey, P., *Chem. Biol.*, 2003, vol. 10, no. 12, p. 1215. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2003.12.001>
300. Carmody, M., Murphy, B., Byrne, B., Power, P., Rai, D., Rawlings, B., Caffrey, P., *J. Biol. Chem.*, 2005, vol. 280, no. 41, p. 34420. <https://doi.org/10.1074/jbc.M506689200>
301. Zotchev, S.B., In Book: *Wiley Encyclopedia of Chemical Biology*, Begley, T.P., Ed., Hoboken (NJ, USA): John Wiley & Sons, 2009, vol. 1, p. 89. <https://doi.org/10.1002/9780470048672.webc014>
302. Zotchev, S.B., In Book: *Natural Products in Chemical Biology*, Civjan, N., Ed., Hoboken (NJ, USA): John Wiley & Sons, 2012, part II, chapt. 11, p. 269. <https://doi.org/10.1002/9781118391815.ch11>
303. Aparicio, J.F., Mendes, M.V., Anton, N., Recio, E., Martin, J.F., *Curr. Med. Chem.*, 2004, vol. 11, no. 12, p. 1645. <https://doi.org/10.2174/0929867043365044>
304. Nedal, A., Sletta, H., Brautaset, T., Borgos, S.E.F., Sekurova, O.N., Elligsen, T.E., Trond, E., Zotchev, S.B., *Appl. Environ. Microbiol.*, 2007, vol. 73, no. 22, p. 7400. <https://doi.org/10.1128/AEM.01122-07>
305. Brautaset, T., Sletta, H., Nedal, A., Borgos, S.E.F., Degnes, K.F., Bakke, I., Sekurova, O.N., Treshalin, I.D., Mirchink, E.P., Dikiy, A., Elligsen, T.E., Zotchev, S.B., *Chem. Biol.*, 2008, vol. 15, no. 11, p. 1198. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2008.08.009>
306. Preobrazhenskaya, M.N., Olsufyeva, E.N., Solovieva, S.E., Tevyashova, A.N., Reznikova, M.I., Luzikov, Y.N., Terekhova, L.P., Trenin, A.S., Galatenko, O.A., Treshalin, I.D., Mirchink, E.P., Bukhman, V.M., Sletta, H., Zotchev, S.B., *J. Med. Chem.*, 2009, vol. 52, no. 1, p. 189. <https://doi.org/10.1021/jm800695k>
307. Preobrazhenskaya, M.N., Olsufyeva, E.N., Tevyashova, A.N., Printsevskaya, S.S., Solovieva, S.E., Reznikova, M.I., Trenin, A.S., Galatenko, O.A., Treshalin, I.D., Pereverzeva, E.R., Mirchink, E.P., Zotchev, S.B., *J. Antib.*, 2010, vol. 63, no. 2, p. 55. <https://doi.org/10.1038/ja.2009.118>
308. Brautaset, T., Sletta, H., Degnes, K.F., Sekurova, O.N., Bakke, I., Volokhan, O., Andreassen, T., Trond, E., Zotchev, S.B., *Appl. Environ. Microbiol.*, 2011, vol. 77, no. 18, p. 6636. <https://doi.org/10.1128/AEM.05780-11>

309. Chen, S., Huang, X., Zhou, X., Bai, L., He, J., Jeong, K.J., Lee, S.Y., Deng, Z., *Chem. Biol.*, 2003, vol. 10, no. 11, p. 1065. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2003.10.007>
310. Jorgensen, H., Fjaervik, E., Hakvag, S., Bruheim, P., Bredholt, H., Klinkenberg, G., Ellingsen, T.E., Zotchev, S.B., *Appl. Environ. Microbiol.*, 2009, vol. 75, no. 10, p. 3296. <https://doi.org/10.1128/AEM.02730-08>
311. Gil, J.A., Campelo-Diez, A.B., *Appl. Microbiol. Biotech.*, 2003, vol. 60, no. 6, p. 633. <https://doi.org/10.1007/s00253-002-1163-9>
312. Mendes, M.V., Recio, E., Fouces, R., Luiten, R., Martin, J.F., Aparicio, J.F., *Chem. Biol.*, 2001, vol. 8, no. 7, p. 635. [https://doi.org/10.1016/S1074-5521\(01\)00033-3](https://doi.org/10.1016/S1074-5521(01)00033-3)
313. Mendes, M.V., Anton, N., Martin, J.F., Aparicio, J.F., *Biochem. J.*, 2005, vol. 386, no. 1, p. 57. <https://doi.org/10.1042/BJ20040490>
314. Aparicio, J.F., Barreales, E.G., Payero, T.D., Vicente, C.M., de Pedro, A., Santos-Aberturas, J., *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 2016, vol. 100, no. 1, p. 61. <https://doi.org/10.1007/s00253-015-7077-0>
315. Seco, E.M., Cuesta, T., Fotso, S., Laatsch, H., Malpartida, F., *Chem. Biol.*, 2005, vol. 12, no. 5, p. 535. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2005.02.015>
316. Escudero, L., Al-Refai, M., Nieto, C., Laatsch, H., Malpartida, F., Seco, E.M., *PLoS ONE*, 2015, vol. 10, no. 8, e0135891. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135891>
317. Jeon, B.J., Kim, J.D., Han, J.W., Kim, B.S., *J. Appl. Microbiol.*, 2016, vol. 120, no. 5, p. 1219. <https://doi.org/10.1111/jam.13071>
318. Hook, D.J., *Basic Biotechnology*, Ratledge, C., Kristiansen, B., Eds., 3rd ed., Cambridge (UK): Cambridge University Press, 2006, 679 P.
319. Corcoran, J.W., *Biosynthesis*, Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag, 2012, 382 p.
320. Martin, J.-F., Garcia-Estrada, C., Zeilinger, S., *Biosynthesis and Molecular Genetics of Fungal Secondary Metabolites*, New York: Springer-Verlag, 2014, 351 P.
321. Schmid, R.D., *Taschenatlas der Biotechnologie und Gentechnik*, Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2006, 360 P.
322. *Biotechnology: Environmental Processes III (Biotechnology: A Multi-Volume Comprehensive Treatise, 2nd Completely Rev. Ed.)*, Klein, J., Winter, J., Eds., Weinheim (Germany): Wiley-VHC Verlag GmbH & Co. KGaA, 2000, vol. 11c, 518 P.
323. *Environmental Biotechnology: Concepts and Applications*, Jordening, H.-J., Winter, J., Eds., Weinheim (Germany): Wiley-VHC Verlag GmbH & Co. KGaA, 2005, 488 P.
324. Gavrilescu, M., In Book: *Dynamic Biochemistry, Process Biotechnology and Molecular Biology*, Silva, J.A.T., Ed., Ikenobe (Japan): Global Science Books, Ltd., 2010, p. 1.
325. Виестур, У.Э., Шмите, И.А., Жилевич, А.В., *Биотехнология: Биологические агенты, технология, аппаратура*, Рига: Зинатне, 1987, с. 176.
326. Елинов, Н.П., *Основы биотехнологии*, Санкт-Петербург: Наука, 1995, с. 353.
327. Быковский С.Н., Гусарова Д.А., “Красная биотехнология”: от науки к промышленности, Москва: Перо, 2017, 240 С.
328. Файнгольд, З.Л., Карпучин, В.Ф., Завьялова, Е.В., *Антибиотики и химиотерапия*, 1988, Т. 33, № 7, с. 545.
329. Форстер, К.Ф., В кн.: *Экологическая биотехнология*, под ред. Форстера, К.Ф., Вейза, Д.А.Дж., Ленинград: Химия, 1990, с. 339.
330. Lancini, G., Lorenzetti, R., *Biotechnology of Antibiotics and Other Bioactive Microbial Metabolites*, Berlin: Springer, 1993, 236 P.
331. Strohl, W., *Biotechnology of Antibiotics*, 2nd ed., Boca Raton (FL, USA): Taylor & Francis, 1997, 860 P.
332. Карпучин, В.Ф., Терентьева, Н.А., Файнгольд, З.Л., *Антибиотики и химиотерапия*, 1988, Т. 33, № 8, с. 581.
333. Файнгольд, З.Л., Терентьева, Н.А., Николаев, В.Б., Бейрит, А.Г., Сивачева, О.В., Виноградова, Т.В., *Антибиотики и химиотерапия*, 1995, Т. 40, № 5, с. 32.
334. Zhang, T., Li, B., *Crit. Rev. Environ. Sci. Technol.*, 2011, vol. 41, no. 11, pp. 951-998. <https://doi.org/10.1080/10643380903392692>
335. Bouki, C., Venieri, D., Diamadopoulos, E., *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, 2013, vol. 91, p. 1. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2013.01.016>
336. Федосеев, К.Г., *Физические основы и аппаратура микробного синтеза биологически активных соединений*, Москва: Медицина, 1977, 304 С.
337. Belakhov, V.V., Garabadzhiu, A.V., *Russ. J. Gen. Chem.*, 2014, vol. 84, no. 13, p. 2664. <https://doi.org/10.1134/S1070363214130271>
338. Belakhov, V.V., Garabadzhiu, A.V., *Russ. J. Gen. Chem.*, 2015, vol. 85, no. 13, p. 2985. <https://doi.org/10.1134/S1070363215130174>
339. Егоров, Н.С., *Основы учения об антибиотиках*, Москва: издательство МГУ, 6-е издание, 2004, 528 С.

340. Войнов, Н.А., Волова, Т.Г., Зобова, Н.В., *Современные проблемы и методы биотехнологии*, Красноярск: издательство Сибирского федерального университета, 2009, 418 С.
341. Чхенкели, В.А., *Биотехнология*, Санкт-Петербург: Проспект Науки, 2014, 336 С.
342. Безбородов, А.М., Квеситадзе, Г.И., *Микробиологический синтез*, Санкт-Петербург: Проспект Науки, 2011, 144 С.
343. Луканин, А.В. *Инженерная биотехнология: основы технологии микробиологических производств*, Москва: ИНФРА-М, 2017, 304 С.
344. Okafor, N., *Modern Industrial Microbiology and Biotechnology*, Enfield (NH, USA): Science Publishers, 2007, p. 429.
345. Mosier, N.S., Ladisch, M.R., *Modern Biotechnology: Connecting Innovations in Microbiology and Biochemistry to Engineering Fundamentals*, Hoboken (NJ, USA): Wiley & Sons, 2009, p. 27.
346. Шугалей, И.В., Илюшин, М.А., Судариков, А.М., *Изв. СПбГИИ (ТУ)*, 2018, № 43, с. 81.
347. Daughton, C.G., *Environ. Health Perspect.*, 2003, vol. 111, no. 5, p. 775. <https://doi.org/10.1289/ehp.5948>

Polyfunctional Drugs: Search, Development, Use in Medical Practice and Environmental Aspects of Their Preparation and Application (A Review)

V. V. Belakhov^{a,*}

^a *Schulich Faculty of Chemistry, Technion – Israel Institute of Technology,
Haifa 3200008, Israel*

^{*}*e-mail: chvalery@technion.ac.il*

Abstract—The review systematizes the literature data on the preparation, physicochemical characteristics, and structure of the pentaene macrolide antibiotic lienomycin, which has various types of biological activity. Prospects for obtaining and using polyfunctional (multitarget) drugs are considered. The results of the search for hybrid drugs with improved medico-biological properties are generalized. The literature data on the chemical modification of antibiotics, which make it possible to obtain low-toxic, highly effective semi-synthetic derivatives with an extended spectrum of biological action, are discussed. The prospects for the use of genetically engineered methods for obtaining antibiotic derivatives are noted. The directions for the search of multifunctional drugs are considered from the standpoint of improving the ecological situation, achieved through their development and application in medical practice.

Keywords: lienomycin, antibiotics, polyfunctional drugs, biological activity, chemical modification, semi-synthetic derivatives, biotechnology, environmental safety



Экологическая химия 2022, 31(2); 87–91.

ФОТОЛИТИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ В ПРИСУТСТВИИ НАНО-TiO₂ И АЗОТНОГО КОМПОНЕНТА

Э. М. Кадырова*

Бакинский Государственный Университет, Баку, 1148 Азербайджан

**e-mail: elmina2010@mail.ru*

Поступило в редакцию 7 января 2022 г.

В представленной статье впервые проведена фотохимическая диссоциация фенола в присутствии наночастиц TiO₂ и метил-3-аминокротоноата; продолжительность реакции составляет 60 мин; протекание фотохимической диссоциации подтверждено кривыми, полученными для продукта реакции в УФ-излучающем приборе. Процесс фотолиза был проведен на УФ-излучательном приборе, а зависимость коэффициента абсорбции от длины волны определялась на приборе “Varian”. В конце процесса продукт фотолиза был исследован методом масс-спектрометрии и подтверждено разложение 60% фенола. Полученные наночастицы меняются в пределах 10–32 нм, общая площадь наночастиц составила 159.6 м²/г. Результаты ТЕМ соответствуют анализам XRD. Разложение фенола рассчитывали с использованием количественного анализа, проведенного на газовом хроматографе 6890N GC-MSD с высокопроизводительным масс-селективным детектором Agilent 5975. При анализе образцов использовали растворители с хроматографической чистотой. Перед экстракцией значение pH образцов снижался до pH < 4.

Ключевые слова: УФ-излучение, метил-3-аминокротоноат, раствор фенола, масс- спектроскопия

ВВЕДЕНИЕ

Проблема загрязнения водных бассейнов высокотоксичными органическими веществами считается в последнее время одной из глобальных экологических проблем и работы, направленные на разрешение этой проблемы очень актуальны. В настоящее время гетерогенный катализ считается одним из самых эффективных процессов по защите окружающей среды и очистке сточных вод от соединений типа фенола.

Уменьшение запасов пресной воды, увеличение количества сточных вод повышают потребность в чистой или же очищенной воде. С этой точки зрения предлагаются различные методы очистки сточных вод от токсичных соединений органи-

ческого происхождения. Так как классическими химическими, физическими и биологическими методами полное очищение провести невозможно, в последнее время разрабатываются новые методы очистки.[1–2]. Для очистки сточных вод были применены наночастицы. С этой точки зрения, эффективные методы очистки сточных вод с использованием наночастиц нашли широкое применение.

В мировой литературе в последние годы часто встречаются способы очистки на основе нано композитов, например, для очистки сточных вод от фенола методом спин блокировки был разработан композит GO/Al₂O₃. В этом случае слой оксида графена плотно покрывается наночастицами Al₂O₃; на основе полученного композита стало возможным очищение сточных вод от фенола на

99.9% [3]. По рассматриваемым работам есть и другие ссылки.

Поскольку фенол является отходом нефтехимической, коксохимической, целлюлозно-бумажной промышленности, производства лекарств, пластика, красок, он практически всегда встречается в сточных водах. В целом, вследствие слабой биокисляемости фенола, его высоких концентраций и длительного токсичного воздействия на окружающую среду, фенол является одним из опасных загрязнителей [4].

Как уже было отмечено, уменьшение количества чистой воды и увеличение степени загрязненности является одной из важных глобальных экологических проблем. В настоящее время миллионы людей в мире страдают от недостатка пресной воды. Являясь одним из основных загрязнителей водной среды, фенол становится причиной серьезных экологических проблем. Для очищения сточных вод от фенола применялся ряд методов. Применение физических, химических и биологических методов на сегодня не столь актуальны [5–6]. В процессе химической очистки образуются промежуточные продукты, которые сами оказывают вредное воздействие на окружающую среду. Методы биологической очистки малоэффективны, а при физической очистке, в основном, используются методы адсорбции и мембранной фильтрации [7]. Метод мембранной фильтрации уникален для очистки сточных вод от загрязнителей. Из-за его энергетической и экологической целесообразности методу мембранной фильтрации уделяется большое внимание. Однако, отделение при этом токсичных веществ требует применения других методов. Поэтому разработка новых методов очистки не теряет своей актуальности.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В мировой литературе встречаются работы, посвященные очистке сточных вод от фенола наночастицами TiO_2 в присутствии других композитов. Основываясь на этих данных можно отметить, что наночастицы TiO_2 в присутствии N-содержащих соединений обладают очень хорошей способностью к фотодиссоциации [8–9]. Поскольку наночастицы TiO_2 возбуждаются, в основном, только в УФ-области ($\lambda < 387 \text{ nm}$) и лишь 5% возбуждается в видимой области, мы сочли целесообразным

использование именно TiO_2 . Кроме того, TiO_2 химически устойчив, не токсичен, легко получается и самое главное, считается экологически чистым [10–11].

Нами впервые была проведена фотохимическая реакция разложения фенола с использованием синтезированного нами метил-3-аминокротоната и наночастиц TiO_2 для очистки сточных вод от фенола. С этой целью готовился раствор с равномерным распределением 0.05 г метил-3-аминокротоната и 0.05 г TiO_2 в 10 мл дистиллированной воды. Для равномерного распределения наночастиц TiO_2 в дистиллированной воде предварительно было проведено полное размешивание с использованием рентгеновских лучей. К 5 мл полученной смеси добавляли 20 мл 1 мг/л раствора фенола (в общем 25 мл) и затем 0.05 г метил-3-аминокротоната. Данная смесь подвергалась фотохимической диссоциации в течении 60 мин. После процесса фотоллиза в УФ-излучательном приборе изучалась зависимость коэффициента абсорбции продукта реакции от длины волны. На основании полученных кривых было доказано протекание фотолитической диссоциации. Начальное и конечное количество фенола изучалось масс-спектрометрическим методом и, как показывают результаты анализа, диссоциация фенола составила 80%. Процесс фотоллиза был проведен на УФ-излучательном приборе, а зависимость коэффициента абсорбции от длины волны определялась на приборе “Varian”.

Количественный анализ образцов проводился на высоко эффективном масс-селективном детекторе Agilent 5975 с газовым хроматографом 6890N. Анализ образцов проводился с использованием растворителей хроматографической степени чистоты. Водные пробы перегонялись и экстрагировались. До экстракции водородный показатель уменьшали до $\text{pH} < 4$. В качестве растворителя использовался метилен хлорид, а для экстракции – дихлорметан.

Приготовленные наночастицы TiO_2 определялись методом ТЕМ, результаты показаны на рис. 1. Как видно из рис. 1, размеры полученных наночастиц гомогенны и меняются в пределах 10–32 нм, результаты соответствуют расчетам по методу Шеррера. Общая площадь наночастиц составила $159.6 \text{ м}^2/\text{г}$. Результаты ТЕМ соответствуют анализам XRD.

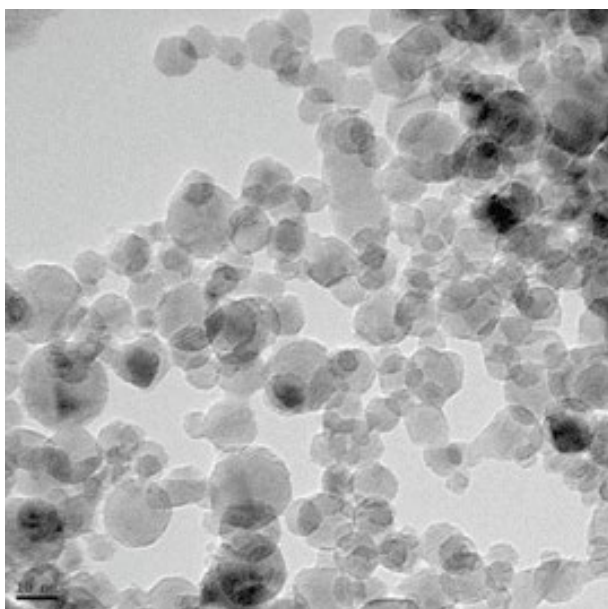


Рис. 1. Вид ТЕМ для наночастиц TiO_2 .

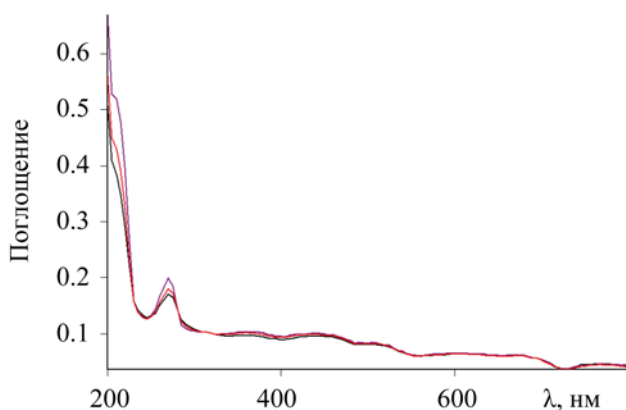


Рис. 3. Сравнение кривых УФ-облучения после процесса фотолиза.

В процессе использовались 20 мл 1 мг/л раствора фенола, 5 мл раствора, содержащего 0.05 г равномерно распределенного TiO_2 и 0.05 г метил-3-аминокротоната.

На рис. 2 показана кривая зависимости коэффициента абсорбции смеси 20 мл 1 мг/л раствора фенола, 5 мл раствора, содержащего 0.05 г равномерно распределенного TiO_2 и 0.05 г метил-3-аминокротоната от длины волны до облучения. Как видно из графика, в области 270 нм наблюдается характерный для фенола пик, что свидетельствует о его наличии.

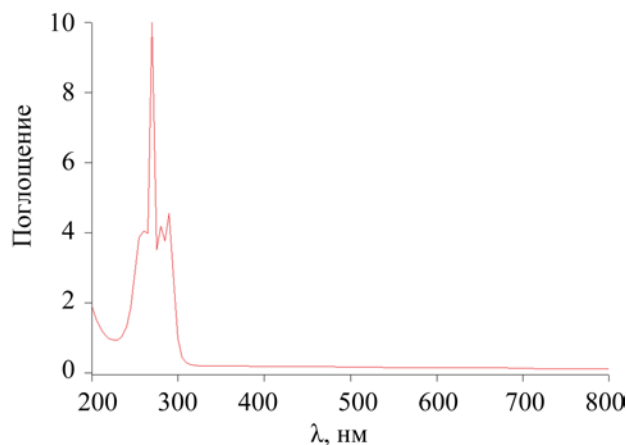


Рис. 2. Кривая УФ-облучения смеси фенол + метил-3-аминокротонат + TiO_2 до фотолиза.

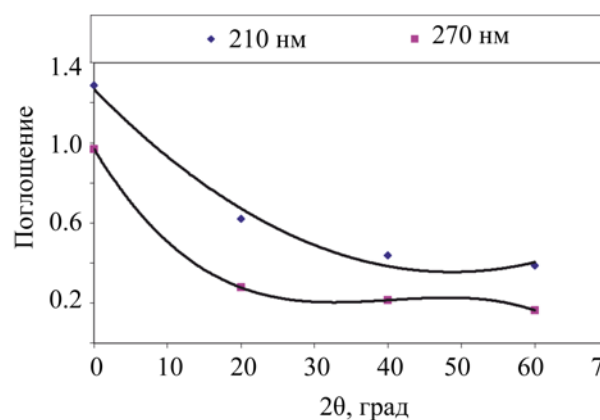


Рис. 4. UV-излучения в растворе TiO_2 +метил-3-аминокротонат+фенола через 20, 40, 60 мин.

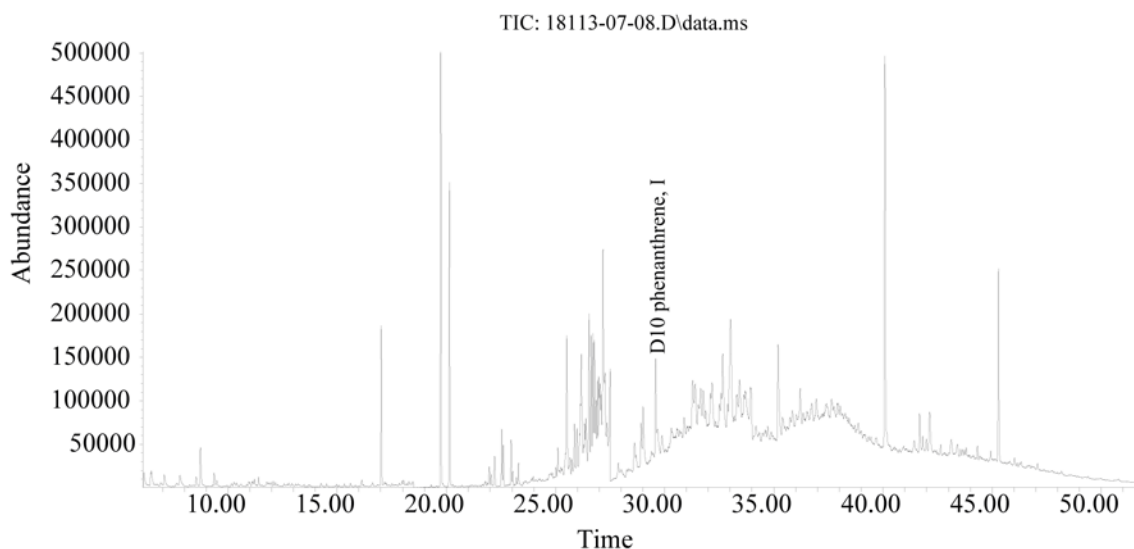
На рис. 3 показано сравнение кривых УФ-облучения после фотолиза (20, 40, 60 мин). Как видно из графика, характерный для фенола пик 270 нм постепенно от зависимости времени уменьшается, что указывает на частичное разложение.

Из рис. 4 видно, что протекает снижение концентрации фенола от 20 до 60 мин.

По показателям прибора ультрафиолетового излучения коэффициент абсорбции для фенола составлял 0.164 нм за 60 мин (табл. 1). Концентрация фенола, оставшегося в растворе после фотолиза, была рассчитана и составила 20%. При этом мож-

Таблица 1. Зависимость Abs коэффициента от времени (для фенола)

Время, мин	Abs (210 nm)	Abs (270 nm)
0	1.285	0.969
20	0.619	0.278
40	0.438	0.215
60	0.387	0.164

**Рис. 5.** Общий вид хроматограммы продукта фотохимической реакции.

но отметить, что по сравнению с исходной концентрацией диссоциация фенола составила 60%.

После окончания фотохимической реакции раствор исследовался масс-спектрометрическим методом. Результаты представлены на рис. 5.

Представленная статья направлена на решение экологических проблем в целях охраны окружающей среды. Так, очищение сточных вод от токсичных веществ с помощью наночастиц сегодня считается одной из важнейших и актуальных задач. В настоящее время загрязнение водных бассейнов — одна из важных глобальных экологических проблем. Вследствие постоянного уменьшения запасов пресной воды, разработка методов максимальной очистки сточных вод и сведение содержания в них токсичных веществ до минимума является одной актуальнейших задач.

ВЫВОДЫ

(а) Размеры наночастиц TiO_2 гомогенны и меняются в интервале 10–32 нм, результаты соответствуют расчетам по методу Шеррера. Общая площадь наночастиц составляла 159.6 м²/г. Результаты ТЕМ совпадают с результатами анализа XRD.

(б) Было проведено разложение фенола в УФ-видимой области с использованием фотокаталитических особенностей синтезированных наночастиц TiO_2 и в присутствии метил-3-аминокротоноата.

(в) Разложение фенола в присутствии TiO_2 и метил-3-аминокротоноата составило 60%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gümüş, D., Akbal, F., *Water, Air, and Soil Pollution*, 2011, vol. 216, nos. 1–4, p. 117.

2. De Luis, A.M., Lombrana, J.I., Menendez, A., Sanz, J., *Industr. Eng. Chem. Res.*, 2011, vol. 50, no. 4, p. 1928.
3. Xuebing, Hu., Yun, Yu., Shuang, Ren., Na, Lin., Yongqing, Wang., Jianer, Zhou., *Journal of Porous Materials*, vol. 25, 3 p. 719, 2018.
4. Santhosh, C., Velmurugan, V., Jacob, G., Jeong, S.K., Grace, A.N., Bhatnagar, A., *Chem. Eng. J.*, 2016, vol. 306, p. 1116.
5. Wang, F., *J. Porous Mater.*, 2017, vol. 24, p. 1.
6. Mohammadi, S., Kargari, A., Sanaeepur, H., Abbasian, K., Najafi, A., Mofarrah, E., *Water Treat.*, 2015, vol. 53, p. 2215.
7. Gosling, S.N., Arnell, N.W., *Clim. Change*, 2016, vol. 134, p. 371.
8. Yue D, Qian X, Zhao Y., *Science Bull.*, 2015, vol. 60, no. 21, p. 1791.
9. Qiu, X. and Burda, C., *Chemical Physics*, 2007, vol. 339, nos. 1–3, p. 1.
10. Li, Y., Cao, W., Ran, F., Zhang, X., *Key Engineering Materials*, 2007, vols. 336–338, p. 1972.
11. Fujishima, A., Rao, T.N., Tryk, D.A., *J. Photochem. Photobiol. C*, 2020, vol. 1, no. 1, p. 1.

Photolytic Reactions in the Presence of Nano-TiO₂ and Nitrogen Component

E. M. Cadirova*

Baku State University, Baku, 1148 Azerbaijan

*e-mail: elmina2010@mail.ru

Abstract—In the article the photochemical dissociation of phenol in the participation of TiO₂ nano-particles and methyl-3-aminocrotonate was done for the first time, the period was taken as 60 minutes, the processing of photochemical dissociation was verified by the curves drawn for reaction solution in the UV radiation “Varian” device and the 60% decomposition of phenol was defined. Results confirmed by mass chromatography. The nanocrystalline TiO₂ powders were composed of rutile form TiO₂ by XRD. The size of nanoparticles was examined by TEM analysis and is about 10–32 nm, general surface area of nano-particles has consisted of 159.6 m²/g. Was carried photochemical degradation of phenol solution under UV irradiation by application of the photocatalytic performance of the synthesized nanopowders. The phenol degradation was calculated using quantitative analysis, carried out on a 6890N GC-MSD gas chromatograph with an Agilent 5975 high-performance mass-selective detector. Prior to extraction, the pH value of the samples is reduced to pH < 4.

Keywords: UV radiation, methyl-3-aminocrotonate, phenol, TiO₂ nano-particles



Экологическая химия 2022, 31(2); 92–98.

**СЕЗОННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИЙ
ФОСФОРА И НЕФТЯНЫХ УГЛЕВОДОРОДОВ
В ВОДЕ ВОСТОЧНОЙ ЧАСТИ
ФИНСКОГО ЗАЛИВА**

М. А. Сняикова^{а,б*}, А. М. Пономаренко^а, Ю. В. Крылова^а

^а Санкт-Петербургский филиал ФГБНУ “ВНИРО” (“ГосНИОРХ” им. Л. С. Берга),
наб. Макарова, 26, Санкт-Петербург, 199053 Россия

^б Санкт-Петербургский Государственный Морской Технический Университет,
ул. Лоцманская 3, Санкт-Петербург, 190121 Россия

*e-mail: kafischem@yandex.ru

Поступило в редакцию 22 октября 2021 г.

Работа выполнена в рамках ежегодно проводимых мониторинговых исследований восточной части Финского залива в 2020 г. Методы и материалы исследования: в ходе настоящего исследования был произведен отбор проб воды в различных частях акватории залива и их последующий химический анализ на содержание различных форм фосфора и нефтяных углеводородов. Результаты и их обсуждение: по итогам сравнительного анализа дана оценка динамики сезонных колебаний рассматриваемых показателей вод Финского залива, а также распределения нефтяных углеводородов, минерального и общего фосфора. Полученные значения сравниваются с нормативными требованиями. Заключение: отмечается, что характер сезонных изменений показателей соответствует природным закономерностям.

Ключевые слова: фосфор минеральный, фосфор общий, нефтяные углеводороды, Финский залив

ВВЕДЕНИЕ

Финский залив Балтийского моря находится в плотно населённом районе Европы и, как следствие, испытывает сильную антропогенную нагрузку. Крупные города и небольшие поселки, активное передвижение по акватории залива морского транспорта и подводная добыча железомарганцевых конкреций – все эти элементы влияют на химический состав и физические свойства вод залива и, следовательно, на пригодность их для гидробионтов.

Для описания качества воды используются различные показатели. В число важнейших характеристик качества воды входят также концентрация нефтяных углеводородов (НУВ) и концентрации различных форм фосфора. Эти показатели зависят

как от природных факторов, так и от антропогенного воздействия, и потому являются частью мониторинговых исследований окружающей среды.

Следует иметь в виду, что в воде могут присутствовать как минеральные, так и органические формы фосфора, суммарно составляющие т. н. “общий фосфор”. Соединения минерального фосфора поступают в природные воды в результате выветривания и растворения пород, содержащих ортофосфаты (апатиты и фосфориты) и поступления с поверхности водосбора в виде орто-, мета-, пиро- и полифосфат-ионов (удобрения, синтетические моющие средства, добавки, предупреждающие образование накипи в котлах, и т.п.), а также образуются при биологической переработке остатков животных и растительных организмов.

Избыточное содержание фосфатов в природной воде, особенно в грунтовой, может быть отражением присутствия в водном объекте примесей удобрений, компонентов хозяйственно-бытовых сточных вод, разлагающейся биомассы.

В природных водоёмах, не испытывающих антропогенных нагрузок, именно фосфор зачастую лимитирует развитие гидробионтов. Но поступление избыточных количеств фосфора, снимая лимитирование, может способствовать эвтрофикации водоёма или его части. Например, поступление 1 г фосфора в водоем способствует росту до 100 г водорослей [1].

Нефть – кровь современной цивилизации, но компоненты этой “крови”, попадая в природные воды, могут наносить ущерб их обитателям. Особенно опасны аварии морских судов, перевозящих нефть и нефтепродукты, а также установок по подводной добыче нефти. В результате подобных событий происходит крупномасштабное и быстрое распространение нефтепродуктов по поверхности и в воде водоёмов, массовая гибель рыбы и водоплавающих птиц, загрязнение прибрежных территорий и дна. Небезопасно и штатное, безаварийное функционирование предприятий нефтяной отрасли: она тоже, как и любая человеческая деятельность, сопровождается выделением загрязняющих веществ в окружающую среду. Попадание нефтепродуктов в окружающую среду вызывает изменение физических, химических и биологических свойств и характеристик природной среды обитания, нарушает ход естественных биохимических процессов. Компоненты нефти могут находиться в воде в растворённом состоянии, образовывать эмульсии, плёнки на поверхности или в донных отложениях – это зависит от концентрации и свойств конкретных веществ. Даже в небольших количествах они токсичны для живых организмов, в том числе рыб: меняют скорость транспортировки биологически активных веществ, вызывают патологии тканей, органов и различных систем; особенно страдают репродуктивная и нервная системы [2–5]. Образовавшиеся поверхностные плёнки из нефтепродуктов меняют альбедо воды, мешают нормальному обмену веществом и энергией между водой и воздухом, облепляют перья птиц и т. д. При трансформации нефтяных углеводородов мо-



Рис. 1. Карта станций Санкт-Петербургского филиала ФГБНУ “ВНИРО” (“ГосНИОРХ” им. Л. С. Берга).

гут образоваться стойкие к биодegradации и ещё более токсичные соединения, обладающие канцерогенными и мутагенными свойствами.

Следует иметь в виду, что в результате природных процессов в водных биоценозах могут образовываться низкомолекулярные органические вещества – метаболиты водорослей, структура которых сходна со структурой некоторых нефтяных углеводородов и аналитически определяются вместе с ними.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль различных показателей воды в восточной части Финского залива является частью мониторинговых исследований, ежегодно проводимых Санкт-Петербургским филиалом ФГБНУ “ВНИРО” (“ГосНИОРХ” им. Л. С. Берга); в числе этих показателей находятся фосфор общий, фосфор минеральный и НУВ. Отбор производится на 15 станциях, распределённых по акватории Финского залива (рис. 1). Концентрации форм фосфора определяются в нескольких горизонтах (слоях воды): в поверхностном слое, придонном слое, иногда (на глубоководных станциях) – в середине; концентрации НУВ определялись летом в верхнем слое воды и в донных отложениях, осенью – в верхнем слое воды.

В 2020 г. в рамках государственного задания ФГБНУ “ВНИРО” № 076-00005-20-02 было выполнено два рейса: в июне и сентябре по стандартной сетке станций ГосНИОРХ (рис.1).

Таблица 1. Результаты определения содержания фосфора в пробах, отобранных во время летнего рейса 2020 г.

Станция	Глубина, м	Горизонт	Фосфор минеральный, мг/дм ³		Фосфор общий, мг/дм ³	
			фосфаты	в пересчёте на фосфор	фосфаты	в пересчёте на фосфор
6к	25	поверхность	0.025	0.008	0.085	0.028
		дно	0.045	0.015	0.233	0.076
3к	12.5	поверхность	0.016	0.005	0.015	0.005
		дно	0.02	0.007	0.054	0.018
1	28	поверхность	0.004	0.001	0.019	0.006
		дно	0.008	0.003	0.041	0.013
2	39	поверхность	0	0	0.015	0.005
		дно	0.012	0.004	0.033	0.011
3	49.5	поверхность	0	0	0.025	0.008
		середина	0.024	0.008	0.047	0.015
		дно	0.029	0.010	0.113	0.037
4	52	поверхность	0.0075	0.003	0.069	0.023
		дно	0.015	0.005	0.122	0.040
6 L	27	поверхность	0.02	0.007	0.042	0.014
		дно	0.015	0.005	0.07	0.023
18 L	10	поверхность	0.027	0.009	0.136	0.044
		дно	0.02	0.007	0.03	0.010
19	10	поверхность	0.004	0.001	0.1	0.033
		дно	0	0	0.01	0.003
20	11	поверхность	0.007	0.002	0.021	0.007
		дно	0.018	0.006	0.041	0.013
21		поверхность	0.004	0.001	0.015	0.005
		дно	0.016	0.005	0.085	0.028
22	18	поверхность	0.011	0.004	0.038	0.012
		дно	0.006	0.002	0.110	0.036
24	20	поверхность	0.008	0.003	0.057	0.019
		дно	0.038	0.012	0.28	0.091
26	7	поверхность	0.027	0.009	0.225	0.073
		дно	0.019	0.006	0.04	0.013
A	30	поверхность	0.015	0.005	0.083	0.027
		дно	0.017	0.006	0.222	0.072

Определение общего фосфора производилось фотометрически в соответствии с РД 52.24.387-2019, с персульфатом. Определение минерального фосфора – фотометрически в соответствии с РД 52.24.382-2019. Определение НУВ в донных отложениях и в воде – методом ИК-спектрофотометрии

в соответствии с ПНД Ф 16.1:2.2.22-98 и ПНД Ф 14.1:2.4.5-95 (изд. 2011 г.), соответственно.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно российским нормативным документам, ПДК фосфатов (в пересчете на фосфор) зависят от трофности водоёма [6]: для ры-

Таблица 2. Результаты определения содержания НУВ в пробах, отобранных во время летнего рейса 2020 г.

Станция	НУВ в воде (поверхность), мг/дм ³	НУВ в донных отложениях, мг/кг
6 к	0.06	–
3к	0.05	54.0
1	0.05	278.0
2	0.04	276.8
3	0.05	159.2
4	0.05	80.4
6 L	0.06	–
18 L	0.06	95.2
19	0.05	243.2
20	0.07	–
21	0.30	745.6
22	0.04	–
24	0.04	–
26	0.04	194.4
A	0.04	–

бохозяйственных объектов ПДКвр составляют: 0.05 мг Р/дм³ для олиготрофных водоёмов, 0.15 – для мезотрофных водоёмов (к которым относится основная часть Финского залива), 0.2 – для эвтрофных водоёмов.

Согласно [7], для олиготрофных водоёмов характерна концентрация общего фосфора (в пересчете на фосфор) 0–0.012; для мезотрофных водоёмов – 0.012–0.024; для эвтрофных водоёмов – 0.024–0.096 мг Р/дм³.

Полученные результаты показывают, что концентрации минерального фосфора на исследованных участках Финского залива как в июне, так и в сентябре незначительно различались между собой. В сентябре, по сравнению с июнем, концентрация минерального фосфора на многих точках понижалась, что соответствовало ожиданиям и объяснялось усиленным потреблением минерального фосфора фотосинтезирующими организмами в летний период. Исключение составляют станции глубоководные и удалённые от берега: 1, 2, 3 и 4.

Концентрация минерального фосфора в абсолютном большинстве случаев оказывалась меньше (иногда на порядок меньше), чем общего; это различие совершенно логично и объясняется наличием органических форм фосфора. Концентрация

общего фосфора на исследуемой акватории Финского залива менялась от 0 (т. е. находилась ниже предела обнаружения), что соответствует олиготрофному статусу водоёма, до 0,091 мг Р/л, что соответствует эвтрофному типу [7]. Уровни концентраций общего фосфора, достигшие эвтрофного статуса водоёма, были обнаружены и на центральных станциях, удалённых от антропогенных источников (3, 4), однако они более характерны для станций, на которых может присутствовать влияние от техногенных, хозяйственно-бытовых и сельскохозяйственных стоков (19, 21, 24, 26, А, 6 к, 18 L).

При исследовании вертикального распределения фосфора, в основном, было отмечено его накопление в придонном слое воды, что может быть связано с оседанием взвешенного органического вещества и его деструкцией. Осенью 2020 г. это было выражено более заметно, чем летом.

Концентрации НУВ “в воде” июне варьировались в основном от 0.04 до 0.07 мг/дм³. Только на станции 21 была зафиксирована концентрация 0.30 мг/дм³, что значительно превышает ПДК нефтепродуктов для рыбохозяйственных водоёмов, равное 0.05 мг/дм³. Станция 21 находится в зоне воздействия населённых пунктов (Сестрорецка,

Таблица 3. Результаты определения содержания фосфора в пробах, отобранных во время осеннего рейса 2020 г.

Станция	Горизонт	Фосфор минеральный, мг/дм ³		Фосфор общий, мг/дм ³	
		фосфаты	в пересчёте на фосфор	фосфаты	в пересчёте на фосфор
6к	поверхность	0.013	0.004	0.044	0.014
	дно	0.018	0.006	0.027	0.009
3к	поверхность	0.013	0.004	0.036	0.012
	дно	0.014	0.005	0.048	0.016
1	поверхность	0.015	0.005	0.039	0.013
	серед.	0.015	0.005	0.055	0.018
	дно	0.025	0.008	0.13	0.042
2	поверхность	0.005	0.002	0.035	0.011
	дно	0.025	0.008	0.135	0.044
3	поверхность	0.0125	0.004	0.064	0.021
	серед.	0.005	0.002	0.06	0.020
	дно	0.027	0.009	0.065	0.021
4	поверхность	0.005	0.002	0.021	0.007
	дно	0.011	0.004	0.059	0.019
6 L	поверхность	0.0175	0.006	0.071	0.023
	дно	0.011	0.004	0.039	0.013
18 L	поверхность	0.015	0.005	0.048	0.016
	дно	0.012	0.004	0.05	0.016
19	поверхность	0.009	0.003	0.04	0.013
	дно	0.015	0.005	0.045	0.015
20	поверхность	0.009	0.003	0.035	0.011
	дно	0.0075	0.002	0.04	0.013
21	поверхность	0.0125	0.004	0.03	0.010
	дно	0.011	0.004	0.044	0.014
22	поверхность	0.005	0.002	0.055	0.018
	дно	0.014	0.005	0.029	0.009
24	поверхность	0.0195	0.006	0.115	0.037
	дно	0.02	0.007	0.021	0.007
26	поверхность	0.011	0.004	0.052	0.017
	дно	0.009	0.003	0.051	0.017
А	поверхность	0.015	0.005	0.039	0.013
	середина	0.0075	0.002	0.064	0.021
	дно	0.016	0.005	0.119	0.039

Таблица 4. Результаты определения содержания НУВ в пробах, отобранных во время осеннего рейса 2020 г.

Станция	Содержание в воде (поверхность), мг/дм ³
6 к	0.04
3к	0.06
1	0.04
2	0.04
3	0.05
4	0.05
6 L	0.06
18 L	—
19	0.05
20	0.06
21	0.04
22	0.04
24	0.05
26	0.07
A	0.04

Зеленогорска, Санкт-Петербурга), поэтому отмеченное превышение может быть объяснено антропогенными причинами; в районе этой станции было обнаружено одно из самых больших значений хлорофилла “а” (10.36 мкг/л) при высоком значении рН (8.11), что косвенно указывает на интенсивное развитие фитопланктона. Поэтому, возможно, что обнаруженные углеводороды являлись внеклеточной продукцией водорослей, интенсивность развития которых усиливалась в связи с возможным антропогенным поступлением фосфора.

Концентрации НУВ в донных отложениях менялись от 54 до 278 мг/кг, что свидетельствует об аккумуляции органических веществ в отложениях на дне водоема. Количественные результаты этого процесса зависят не только от концентрации НУВ в воде, но и от множества других факторов: например, от химического состава и свойств грунта в точке отбора проб. Полученные значения, согласно региональным критериям оценки загрязнённости донных отложений, позволяют отнести исследованные донные отложения частично к “чистым”, частично к “слабозагрязнённым” [8].

В сентябре 2020 г. концентрации НУВ находились на том же уровне, что и в июне. Подобное постоянство указывает на отсутствие резких изменений в экосистеме.

ВЫВОДЫ

Полученные результаты позволяют оценить состояние воды в Финском заливе; этот водный объект имеет огромное значение для Северо-Западного региона РФ и всех его обитателей. Отмеченные количественные значения показателей внушают осторожный оптимизм и надежду на то, что залив будет относительно благополучно существовать, несмотря на интенсивное антропогенное воздействие со стороны окружающих его стран, населённых пунктов и предприятий. Тем не менее, мониторинг экологического состояния восточной части Финского залива следует продолжать и развивать.

ЛИТЕРАТУРА

1. <https://www.activestudy.info/vliyanie-udobrenij-na-evtrofikaciyu-prirodnih-vod/>. Дата обращения 27.03.2021.
2. Мастобаев, Б.Н., Муфтахов, Е.М., *Транспорт и хранение нефтепродуктов и углеводородного сырья*, 2018, № 5–6, с. 52.
3. Вольф, И.В., Синякова, М.А., *Химия окружающей среды. Химия гидросферы*, СПб.: ГОУ ВПО СПбГТУ РП, 2013, 90 с.
4. Гончаров, Н.Г., Свешников, А.Г., Обливанов, В.В., *Тезисы науч. конф. Экологическое состояние рыбо-*

- хозяйственных водоёмов Балтийского моря, СПб. 1993, с 24.
5. Шахвердов, В.А., Шахвердова, М.В., *Известия РГПУ им. А. И. Герцена*, 2015, Т. 176, с. 101.
 6. Приказ Министерства сельского хозяйства Российской Федерации от 13 декабря 2016 года № 552 “Об утверждении нормативов качества воды водных объектов рыбохозяйственного значения, в том числе нормативов предельно допустимых концентраций вредных веществ в водах водных объектов рыбохозяйственного значения (с изменениями на 10 марта 2020 года)”. URL <http://docs.cntd.ru/document/420389120> (дата обращения 06.03.2021).
 7. Carlson R.E. Estimating Trophic State, *LakeLine*, 2007, vol. 27, № 1, p. 25.
 8. Нормы и критерии оценки загрязнённости донных отложений в водных объектах Санкт-Петербурга. Региональный норматив, СПб, 1996 г.

Seasonal Changes in the Concentrations of Phosphorus and Petroleum Hydrocarbons in the Water of the Eastern Part of the Gulf of Finland

M. A. Siniakova^{a,b*}, A. M. Ponomarenko^b, and U. V. Krylova^a

^a St. Petersburg branch of VNIRO, St. Petersburg, 199053 Russia

^b St. Petersburg State Marine Technical University, St. Petersburg, 190121 Russia

*e-mail: kafischem@yandex.ru

Abstract—The work is carried out as part of the annual monitoring studies of the eastern part of the Gulf of Finland in 2020. Materials and methods: monitoring the state of water transport in this region. In the course of this study, water samples were collected in various parts of the bay area and their subsequent chemical analysis for the content of various forms of phosphorus and petroleum hydrocarbons. Results and their discussion: based on the results of the comparative analysis, the dynamics of seasonal fluctuations in the considered indicators of the waters of the Gulf of Finland, as well as the distribution of petroleum hydrocarbons, mineral and total phosphorus, are estimated. The obtained values are compared with the regulatory requirements. Conclusion: it is noted that the nature of seasonal changes in indicators corresponds to natural patterns.

Keywords: mineral phosphorus, total phosphorus, petroleum hydrocarbons, gulf of Finland



Экологическая химия 2022, 31(2); 99–109.

ВОЗМОЖНОСТЬ УТИЛИЗАЦИИ УГОЛЬНОЙ ЗОЛЫ ТЭЦ ФТОР-АММОНИЕВЫМ МЕТОДОМ С КОМПЛЕКСНЫМ ИЗВЛЕЧЕНИЕМ ПОЛЕЗНЫХ КОМПОНЕНТОВ

И. В. Гиренко*, В. С. Римкевич, А. А. Пушкин

*Институт геологии и природопользования ДВО РАН
пер. Речной, 1, г. Благовещенск, 675000 Россия
e-mail: igip@ascnet.ru

Поступило в редакцию 8 октября 2021 г.

Выполнено физико-химическое исследование взаимодействия угольной золы с гидродифторидом аммония. Определены особенности распределения редких элементов при переработке золошлаковых техногенных отходов предприятий теплоэнергетики. Разработан фтор-аммониевый метод утилизации и предложена технологическая схема с материальными потоками комплексного получения товарных продуктов: аморфного кремнезема, глинозема, а также концентрата $(Ca, Y)F_2$ с примесями фторидов редких элементов, который может служить сырьем для их извлечения.

Ключевые слова: угольная зола, гидродифторид аммония, комплексная переработка, эффективный метод, утилизация

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на мировые тенденции по отказу от угольной генерации, Россия в долгосрочной перспективе сохранит топливный баланс лишь с незначительным сокращением тепловых электростанций (ТЭЦ) на твердом топливе. Сейчас в России действуют 172 угольные теплоэлектростанции, где сжигается более 123 миллионов тонн твердого топлива в год. При этом выход золы и шлака от ТЭЦ, работающих на твердом угольном топливе, в среднем составляет около 25 миллионов, а накопление золошлаковых отходов (ЗШО) в золоотвалах – примерно 1.5 мил. тонн. В настоящее время в России используются около 15% этих отходов.

Пыление и фильтрация золоотвалов являются серьезным источником опасности для здоровья населения, растительного и животного мира. А также токсичные элементы, способные переходить в

газовую фазу при температуре сжигания, выбрасываемые с дымовыми газами в атмосферу. Эти элементы, выпадая вместе с осадками, переходят в водоёмы и почву, где включаются в трофическую цепь “почва – растения – животные – человек”. Обычно в их числе указывают серу, фосфор, бериллий, ртуть, мышьяк, селен, марганец, ванадий, хром, а также радиоактивные элементы – торий и уран. Естественные радионуклиды, содержащиеся в отходах, становятся фактором радиационного загрязнения и ограничивают их использование в строительстве. Г.Л. Пашков приводит классификацию некоторых химических элементов, образующихся при сжигании углей (рис. 1) [1].

Но можно рассценивать содержимое золоотвалов не как отходы, загрязняющие окружающую среду, а как ценное промышленное сырье. В исходных углях наряду с основными элементами органического вещества (углерод, водород, кислород,



Рис. 1. Классификация некоторых химических элементов при термической переработке ископаемых углей.

азот) и минеральной части (кремний, алюминий, железо, кальций, магний, натрий, калий) было обнаружено около 60 элементов. Исходя из этого, золошлаковые отходы следует рассматривать как нетрадиционные сырьевые источники для получения ценных элементов [2].

Ценными являются используемые в промышленном производстве элементы, которые экономически целесообразно извлекать из угольной золы или шлаков. В настоящее время это германий, уран и галлий. Все российские промышленные запасы германия сосредоточены именно в ископаемых углях и добывают его, в основном, из золы уноса. Первыми промышленными источниками урана в нашей стране также были угольные месторождения. К группе ценных элементов-примесей относят и элементы, которые можно извлекать совместно с германием и ураном: свинец, цинк, молибден, селен, золото, серебро и редкоземельные элементы [3].

При сжигании углей элементы-примеси в большей или меньшей степени переходят в золу, причём их концентрация в золе зачастую оказывается значительно выше, чем в сжигаемом угле.

Химические технологии выделения ценных микрокомпонентов отличаются высокой энерго-

емкостью и значительным отрицательным влиянием на биосферу. Повышение тарифов на энергоносители и реагенты влечет за собой повышение цен на продукты черной и цветной металлургии. Недопустимо из комплексного сырья извлекать только один компонент. Что приводит к необходимости создания принципиально новых химических технологий, все продукты которых в идеале должны стать коммерческими, а реагенты, используемые в процессах, должны регенерироваться и возвращаться в производство. Цикл переработки должен быть замкнутым.

Цель настоящей работы – определить закономерности распределения ценных элементов и разработать эффективный природосберегающий метод комплексной переработки золошлаковых отходов.

Фториды, пришедшие на смену серноокислотным и хлорным технологиям, способны изменить ситуацию. Современные фторидные технологии могут обходиться и без газообразного фтора. Перспективный фторирующий агент – гидродифторид аммония (NH_4HF_2). При нормальных условиях это кристаллическое порошкообразное вещество, которое вполне можно держать в руках, экологическая опасность минимальна [4–6]. При нагре-

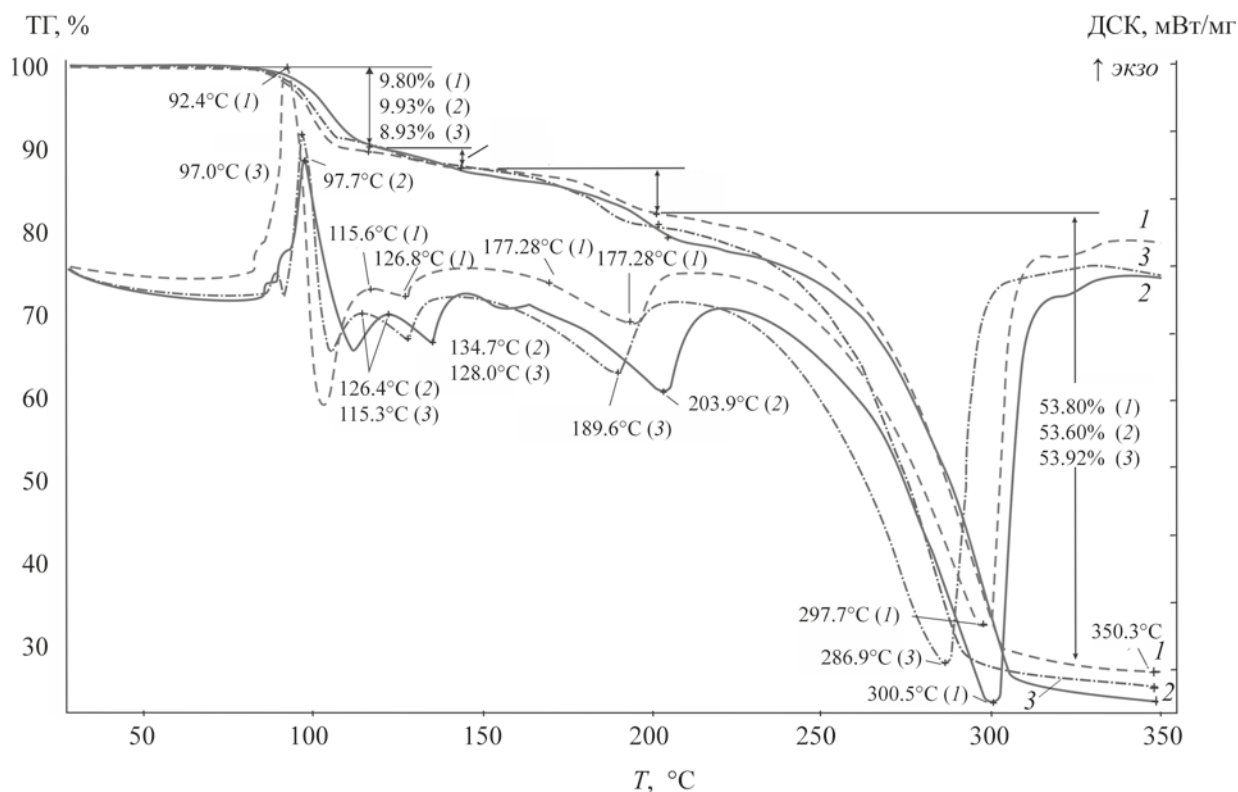


Рис. 2. Кривые ДСК и ТГ смеси ЗФО с NH_4HF_2 : 1 – с недостатком, 2 – стехиометрическим, 3 – избыточным количествами реагентов.

вании выше 126.8°C порошок начинает плавиться и превращаться в реагент способный разлагать даже самые упорные минералы. Положительными экономическим и экологическим факторами фторидных технологий является возможность полной регенерации и возврата NH_4HF_2 в производственный процесс.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Объектом исследования послужили ЗФО из золоотвала крупнейшей тепловой электростанции Амурской области – Благовещенской ТЭЦ, установленная мощность электростанции – 404 МВт, тепловая мощность – 1005.6 Гкал/час; в настоящее время используются бурые угли Ерковецкого (марка Б2, средней степени углефикации; зольность – 17.9%, выход летучих – 45, содержание серы – 0.41) и Переясловского (марка ЗБВ, высшая степень углефикации, выход летучих – 48, содержание серы 0.4, низкое содержание кальция и низкая зольность – 11.3%) месторождений.

Их усредненный силикатный состав можно охарактеризовать следующими концентрациями

(мас. %): SiO_2 – 52.05; Al_2O_3 – 18.80; Fe_3O_4 – 7.67; TiO_2 – 0.7; CaO – 9.50; MnO – 0.29; MgO – 2.03; Na_2O – 0.21; K_2O – 1.45; P_2O_5 – 0.14; SO_3 – 0.39; п.п.п. – 5.02. Содержание (г/т): V – 87.0; Cr – 58; Co – 37; Ni – 79; Cu – 32; Zn – 92; Rb – 25; Sr – 868; Y – 54; Zr – 237; Ba – 3428.

Исходная проба золы была высушена и разделена на магнитную – 9.2%, электромагнитную – 87.7% и немагнитную – 3.1% фракции. По результатам гранулометрического анализа, в золе преобладает фракция – 0.25, доля которой составляет 76.1%, практически вся она электромагнитна и состоит из полупрозрачных частиц раскристаллизованного пузырчатого стекла силикатного состава и шлакоподобных агрегатов. Фракция +0.25 (выход 23.9% от общего количества) содержит зерна кварца, полевых шпатов и частицы несгоревшего угля. В магнитной фракции преобладает магнетит, а также имеются небольшие количества кварца. Дальнейшая работа велась с электромагнитной фракцией – 0.25 состава: мас. %: SiO_2 – 54.27; Al_2O_3 – 21.01; Fe_3O_4 – 7.82; TiO_2 – 0.66; CaO – 8.24;

Таблица 1. Расчет конечных продуктов спекания ЗШО с NH_4HF_2

Оксиды	Исходные продукты, г			Конечные продукты после спекания, г					
	в 100 г	NH_4HF_2	Σ	$(\text{NH}_4)_2\text{SiF}_6$	$(\text{NH}_4)_3\text{AlF}_6$	$(\text{NH}_4)_3\text{FeF}_6$	$(\text{NH}_4)_2\text{TiF}_6$	NaF	KF
SiO_2	54.27	154.44	208.71	160.84	—	—	—	—	—
Al_2O_3	21.01	70.45	91.46	—	80.33	—	—	—	—
Fe_2O_3	8.09	17.32	25.41	—	—	22.68	—	—	—
TiO_2	0.66	1.41	2.07	—	—	—	1.63	—	—
Na_2O	0.40	0.37	0.77	—	—	—	—	0.54	—
K_2O	1.23	0.75	1.98	—	—	—	—	—	1.52
MnO	0.30	0.24	0.54	—	—	—	—	—	—
MgO	2.49	3.52	6.01	—	—	—	—	—	—
CaO	8.24	8.38	16.62	—	—	—	—	—	—
ППП	2.91	—	2.91	—	—	—	—	—	—
Σ	99.60	256.87	356.47	160.84↑	80.33↓	22.68	1.63	0.54	1.52
%	27.91	71.98	99.89	45.07	22.51	6.36	0.46	0.15	0.43

Оксиды	Исходные продукты, г			Конечные продукты после спекания, г					
	в 100 г	NH_4HF_2	Σ	MnF_2	MgF_2	CaF_2	NH_3	H_2O	Σ
SiO_2	54.27	154.44	208.71	—	—	—	15.35	32.51	208.71
Al_2O_3	21.01	70.45	91.46	—	—	—	—	11.12	91.46
Fe_2O_3	8.09	17.32	25.41	—	—	—	—	2.74	25.41
TiO_2	0.66	1.41	2.07	—	—	—	0.14	0.30	2.07
Na_2O	0.40	0.37	0.77	—	—	—	0.11	0.12	0.77
K_2O	1.23	0.75	1.98	—	—	—	0.22	0.24	1.98
MnO	0.30	0.24	0.54	0.39	—	—	0.07	0.08	0.54
MgO	2.49	3.52	6.01	—	3.85	—	1.05	1.11	6.01
CaO	8.24	8.38	16.62	—	—	11.47	2.50	2.64	16.62
ППП	2.91	—	2.91	—	—	—	—	2.91	2.91
Σ	99.60	256.87	356.47	0.39	3.85	11.47	19.45	53.76	356.47
%	27.91	71.98	99.89	0.11	1.08	3.21	5.45	15.07	99.89

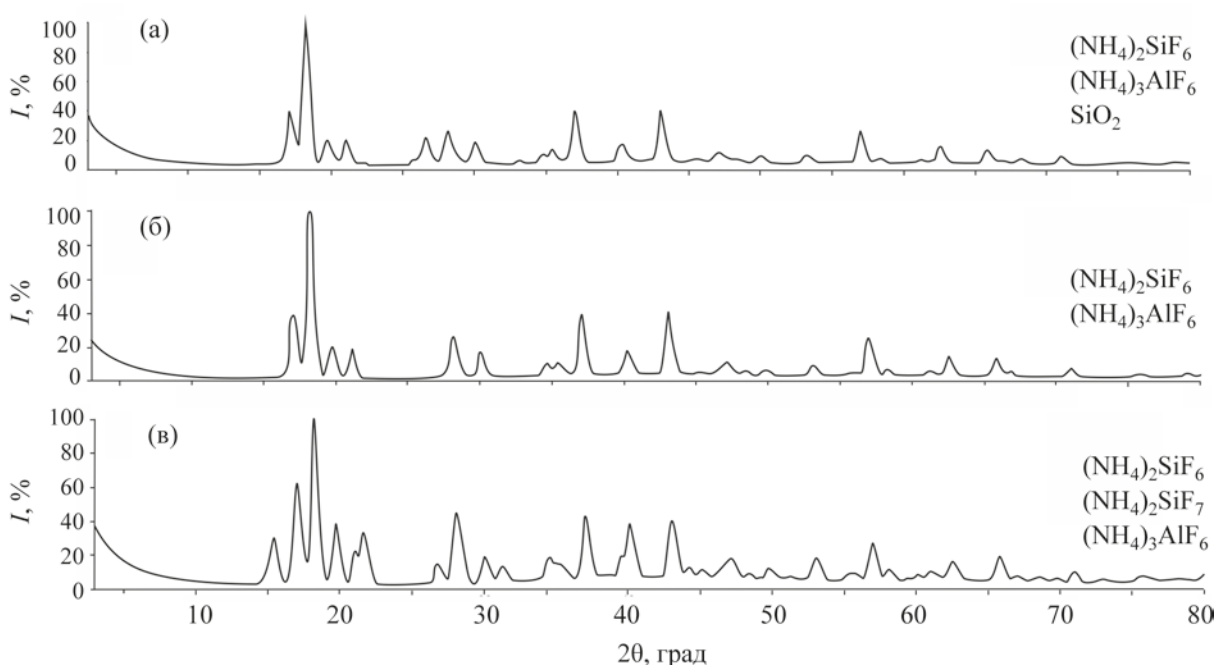


Рис. 3. Дифрактограммы образцов, полученных при спекании ($T = 200^\circ\text{C}$) угольной золы и NH_4HF_2 в соотношениях: (а) 1:2; (б) 1:2.4; (в) 1:3.

$\text{MnO} - 0.30$; $\text{MgO} - 2.49$; $\text{Na}_2\text{O} - 0.40$; $\text{K}_2\text{O} - 1.23$; $\text{P}_2\text{O}_5 - 0.08$; $\text{SO}_3 - 0.27$; п.п.п. – 2.91.

Методика проведения экспериментов подробно описана в [7, 8].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для выяснения механизма взаимодействия ЗШО с гидродифторидом аммония был проведен синхронный термический анализ в интервале температур от 25 до 350°C в атмосфере аргона (рис. 2). Использовался прибор STA 449C Jupiter. Анализ проводили с недостатком (1:2), избытком (1:3) и стехиометрическим количеством (1:2.5) реагента.

Расчет конечных продуктов (по основным оксидам), образующихся в результате спекания ЗШО с NH_4HF_2 при температуре 200°C , представлен в табл. 1, из которой видна малоотходность технологического процесса.

Если рассматривать ЗШО как смесь оксидов, то основными составляющими являются – SiO_2 и Al_2O_3 . Кривые дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) и термогравиметрии (ТГ) отражают основные процессы их взаимодействия с реагентом, которые начинается при интенсивном растрении в нормальных условиях. На стадии до 204°C происходит наложение эндоэффекта

плавления гидродифторида аммония на экзоэффект образования гептафторосиликата аммония $((\text{NH}_4)_3\text{SiF}_7)$, дальше следует эндоэффект распада до гексафторосиликата аммония и удаления газообразных продуктов реакции – H_2O и NH_3 . По данным ТГ, убыль массы на этом этапе составила для недостатка – 17.93%, избытка – 19.27% и стехиометрического количества – 21.67%, теоретические потери – 20.52 %. При количестве реагента меньше стехиометрического происходит беспрепятственное удаление аммиака, реакции проходят с большим выделением тепла и с большей скоростью, но полной переработки сырья не происходит (конечный остаток массы 28.27%, теоретическое количество без неучтенных примесей – 23.2%). О чем свидетельствует и рентгенофазовый анализ (рис. 3а). На рентгенограмме наблюдаются пики непрореагировавшего диоксида кремния. Образец представляет собой серый порошок.

При избытке NH_4HF_2 , процессы взаимодействия и плавления начинаются раньше, чем при стехиометрическом количестве, но выделяющийся аммиак поглощается избытком расплава реагента, образуя фторид аммония, замедляя кинетику процесса [9]. Образец представляет собой твердый спекшийся расплав, это затрудняет его дальней-

Таблица 2. Распределение элементов (г/т) в процессах обогащения ЗШО отходов

Элементы	Символ	Исходный образец	Остаток	Летучий компонент	Аморфный SiO ₂
Редкоземельные	Sc	10.52	13.20	< 0.001	< 0.001
	Y	59.45	114.52	0.44	0.27
	La	75.07	142.33	0.31	0.24
	Ce	143.27	255.81	11.97	1.40
	Pr	16.08	28.06	0.07	0.06
	Nd	54.84	101.71	0.24	0.22
	Sm	10.08	19.19	0.05	0.04
	Eu	2.12	3.71	0.01	0.01
	Gd	12.82	22.06	0.19	0.07
	Tb	1.79	2.85	0.01	0.01
	Dy	8.74	15.91	0.04	0.05
	Ho	1.89	3.23	0.02	0.01
	Er	5.85	9.66	11.15	0.89
	Tm	0.85	1.30	0.01	0.00
	Yb	5.15	8.26	0.07	0.04
	Lu	0.75	1.20	0.01	0.01
Легкие	Li	37.04	44.57	0.33	0.23
	Be	5.72	9.97	0.01	0.03
	Sr	906.75	1689.64	2.55	4.56
	Cs	13.32	8.84	0.03	0.03
Рассеянные	V	74.42	54.75	0.15	2.35
	Ga	22.26	36.22	0.14	0.52
	Ge	3.04	0.44	0.08	0.12
	As	не опред.	7.15	1.88	0.69
	Se	не опред.	< 0.001	< 0.001	< 0.001
	Rb	79.98	25.23	0.35	0.65
	Sb	не опред.	0.55	0.12	0.18
Радиоактивный	Th	20.28	31.98	0.11	0.02
	U	12.84	18.20	0.10	0.11
Благородные	Ag	не опред.	0.94	0.02	0.01
Черные	Cr	74.42	82.27	5.45	11.95
	Mn	не опред.	3681.86	1.61	14.91

Таблица 2. (Продолжение)

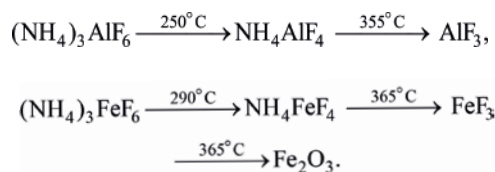
Элементы	Символ	Исходный образец	Остаток	Летучий компонент	Аморфный SiO ₂
Цветные	Ni	74.77	104.24	< 0.001	4.40
	Cu	34.47	65.50	< 0.001	14.74
	Zn	164.61	277.37	4.65	8.71
	Sn	2.79	11.00	0.40	0.86
	Pb	27.80	60.15	0.27	0.26
Щелочноземельные	Ba	1707.55	2595.95	4.86	11.00
	Co	46.52	71.77	0.11	0.64
	Zr	175.67	348.26	37.64	62.98
	Nb	15.39	26.18	0.11	0.30
Тугоплавкие	Mo	5.84	1.38	0.37	0.11
	Hf	4.39	8.41	0.75	1.67
	Ta	0.86	2.24	< 0.001	< 0.001
	W	5.37	7.29	0.07	0.18
Тяжёлые	Hg	не опред.	0.42	0.00	0.01

^a Не определялся.

шую переработку. В продуктах реакции присутствует неразложившийся гептафторосиликат аммония (рис. 3в). Остаток массы составляет 26.81%. Наиболее полно, судя по кривым ДСК и ТГ, процессы взаимодействия протекают при стехиометрическом соотношении золы и реагента (остаток 24.73%). Образец представляет собой спек, который для дальнейшей переработки необходимо измельчать (рис. 3б). Поэтому, возможно стоит проводить фторирование в два этапа: сначала использовать реагент в количестве 1:2, а затем проводить дофторирование продуктами фторометаллатов аммония [10]. Заключительный эндозффект 297.7–300.5°C соответствует сублимации, которая заканчивается после 350°C испарением гексафторосиликата и гексафторотитаната аммония. По данным ТГ, убыль массы на этом этапе составила для недостатка – 53.80%, избытка – 53.92% и сте-

хиометрического количества – 53.60%, теоретические потери – 56.17%:

Последовательность протекания реакций основных примесей после 200°C [11]:



В остатке находятся: AlF₃, Fe₂O₃, CaF₂, MnF₄, MgF₂, NaF, KF и другие. Термический анализ смеси и рентгенофазовые анализы продуктов ее спекания показали, что изменение соотношения сырье – реагент влияет на характер их взаимодействия. При стехиометрическом соотношении полнота протекания реакций – 98.2%.

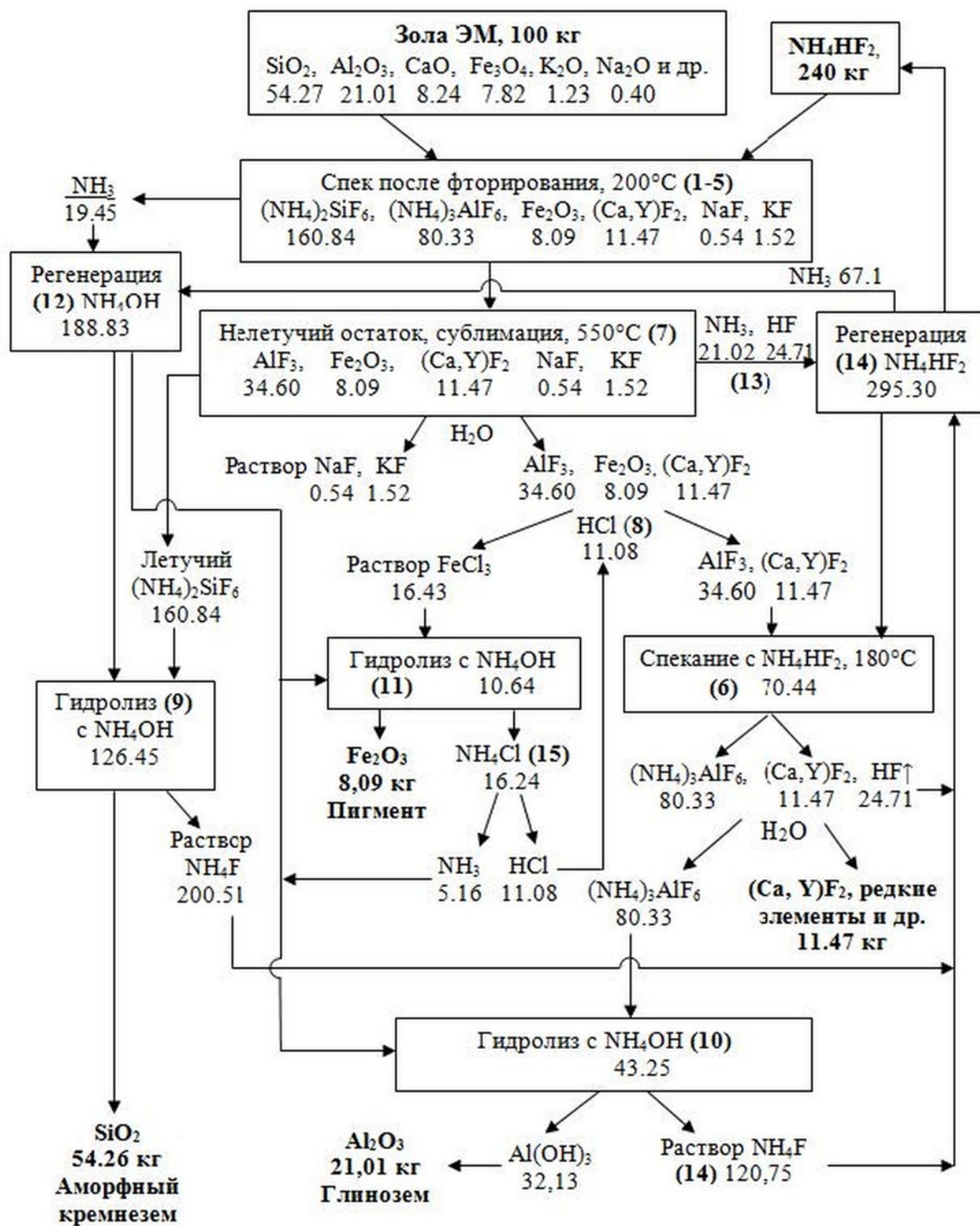


Рис 4. Схема материальных потоков при комплексной переработке угольной золы Благовещенской ТЭЦ.

Основываясь на проведенных исследованиях, можно сделать вывод, что основные оксиды фторируются при температуре 200°C в течение 2 ч. Полноте протекания процессов способствуют перемешивание смеси и увеличение времени спекания.

Полученный при 200°C спек фторидов измельчался и нагревался до 450 и 550°C. При этом происходит полное сублимационное отделение летучих фтор-аммониевых соединений кремния и титана, которые разделяются посредством обработки водяным паром при температуре 350°C. Фторид титана, подвергаясь пирогидролизу, выпадает в осадок в виде оксида титана [11]. А гексафторосиликат аммония поступает на аммиачный гидролиз, в результате которого образуется аморфный кремнезем [12]. После удаления летучих продуктов, остаток подвергается выщелачиванию водой для удаления хорошо растворимых фторидов калия и натрия. Нерастворимый осадок, состоящий по данным рентгенофазового анализа из AlF_3 , Fe_2O_3 и $(\text{Ca}, \text{Y})\text{F}_2$, выщелачивают разбавленной соляной кислотой. Образовавшийся раствор хлорида железа отделяется фильтрованием и гидролизует аммиачной водой. Выпадающий в осадок Fe_2O_3 является товарным продуктом – это красный железно-оксидный пигмент. Хлорид аммония поступает на регенерацию. Кислотный осадок повторно фторируется NH_4HF_2 , спек выщелачивается водой с удалением растворимого $(\text{NH}_4)_3\text{AlF}_6$, из которого аммиачным гидролизом получается гидроксид алюминия. При концентрации 0.5 мас.% $(\text{NH}_4)_3\text{AlF}_6$ и $T = 20^\circ\text{C}$ степень извлечения гидроксида алюминия составляет 91.9 мас.%. После кальцинации из гидроксида алюминия получается металлургический глинозем. По данным химического, электронно-микроскопического и спектрального анализов, полученный глинозем содержит 99.8 мас.% Al_2O_3 . В остатке, который составляет 11.5% от исходной массы, – концентрат, состоящий из $(\text{Ca}, \text{Y})\text{F}_2$ с примесями фторидов редких элементов, который может служить сырьем для их извлечения.

Результаты icp-ms анализов показали, что в исходном образце электромагнитной фракции золошлаковых отходов наблюдается повышенное содержание (г/т) элементов (табл. 2), которые классифицированы по данным [13]: редкоземельные – 409.27, легкие – 962.83, рассеянные – 179.70,

радиоактивные – 35.84, черные – 74.42, цветные – 307.44, щелочноземельные – 1707.55, тугоплавкие – 254.04. В процессе фтор-аммониевого обогащения концентрация этих элементов увеличивается в остатке в среднем 1.7 раза, кроме рассеянных элементов V, Ge, и Rb. Летучий компонент и аморфный кремнезем обеднены редкими элементами и содержат 95.10 и 146.26 г/т, соответственно.

На основании проведенных исследований, был разработан природосберегающий метод комплексной переработки золошлаковых отходов Благовещенской ТЭЦ, технологическая схема которого представлена на рис. 4. Используемые реагенты легко восстанавливаются и возвращаются в технологический процесс, повышая его рентабельность и экологичность.

ВЫВОДЫ

Сравнение кривых термогравиметрии и результатов рентгенофазовых анализов показывает, что процессы переработки эффективнее вести при стехиометрическом соотношении сырье – реагент – 1:2.5. В процессе фтор-аммониевого обогащения, редкие элементы переходят в нерастворимый остаток переработки, где их концентрация в 1.7 раза выше, чем в исходном сырье.

В настоящее время утилизация ЗШО крайне неэффективна, поскольку в переработку поступает не более 10% от общей массы. Предлагаемый метод комплексной переработки позволит использовать золошлаковые отходы не только в строительной промышленности, но и снизить технологические расходы на производство аморфного кремнезема, гидроксида алюминия, глинозема, красного железнооксидного пигмента, редких и других элементов. Кроме извлечения полезных компонентов полная утилизация золошлаковых отходов позволит высвободить занимаемые ими площади и снизить негативное воздействие на окружающую среду. При этом ожидаемая прибыль является дополнительным бонусом. Внедрение разработанного нами фтор-аммонийного метода переработки позволит утилизировать большие объемы техногенных угольных отходов предприятий теплоэнергетики в более экологически чистых и технологически безопасных промышленных условиях, значительно уменьшить материальные и энергетические затраты получения конечной продукции по сравнению с существующими способами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пашков, Г.Л., *Соросовский образовательный журнал*, 2001, Т. 7, №11, с. 67.
2. Черепанов, А.А., Кардаш, В.Т., *Геология и полезные ископаемые мирового океана*, 2009, № 2, с. 98.
3. Кизильштейн, Л.Я., *Экогеохимия элементов-примесей в углях*, Ростов-на-Дону: СКНУ ВШ, 2002, 296 с.
4. Крысенко, Г.Ф., Эпов, Д.Г., Медков, М.А., *Труды Кольского научного центра РАН*, 2015, № 5, с. 75.
5. O'Hara, M. J., Kellogg, C.M., Parker, C.M., Morrison, S.S., Corbey, J.F., and Grate, J.W., *Chem. Geology*, 2017, vol. 466, p. 341.
6. Андреев, А.А., Дьяченко, А.Н., Крайденко, Р.И., *Химическая промышленность сегодня*, 2007, № 3, с. 6.
7. Римкевич, В.С., Сорокин, А.П., Пушкин, А.А., Гиренко, И.В., *Физико-технические проблемы разработки полезных ископаемых*, 2020, № 3, с. 152.
8. Римкевич, В.С., Сорокин, А.П., Пушкин, А.А., Гиренко И.В. *Физико-технические проблемы разработки полезных ископаемых*, 2017, № 4, с. 165.
9. Мельниченко, Е.И., *Фторидная переработка редкометалльных руд Дальнего Востока*, Владивосток: Дальнаука, 2002, 260 с.
10. Михайлов, М.А., Эпов, Д.Г., Таранец, Л.Г., В кн.: *Химические и физико-химические методы выделения соединений легких и редких элементов*. Под ред. М.А. Михайлова. *Высокотемпературное фторирование некоторых окислов и минералов фторидом и бифторидом аммония*, Владивосток, 1968, с. 36.
11. Крайденко, Р. И.. *Дисс. канд. тех. наук*, Томск: ГОУ ВПО "Томский государственный университет", 2008.
12. Demyanova, L.P., Rimkevich, V.S., and Buynovskiy, A.S., *Fluorine Chemistry*, 2011, vol. 132, no. 12, p. 1067.
13. Карелин, В.А., Карелин, А.И., *Фторидная технология переработки концентратов редких металлов*, Томск: НТЛ, 2002, 184 с.

Possibility of Disposal of Coal Ash Chp by Fluorine-Ammonium Method with Integrated Extraction of Useful Components

I. V. Girenko*, V. S. Rimkevich, and A. A. Pushkin

*Institute of Geology and Nature Management, FEB RAS
Blagoveshchensk, 675000 Russia*

**e-mail: igip@ascnet.ru*

Abstract—A physicochemical study of the interaction of coal ash with ammonium bifluoride was carried out. The features of the distribution of rare elements during the processing of ash and slag man-made waste from thermal power enterprises were determined. A fluorine-ammonium method of utilization was developed and a technological scheme was proposed with material flows for the complex production of commercial products: amorphous silica, alumina, as well as concentrate $(Ca, Y)F_2$ with impurities of fluorides of rare elements, which can serve as a raw material for their extraction.

Keywords: coal ash, ammonium bifluoride, complex processing, effective method, utilization



Экологическая химия 2022, 31(2); 110–116.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОТХОДОВ ХИМИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ И УГЛЕОБОГАЩЕНИЯ В ПРОИЗВОДСТВЕ ЖАРОСТОЙКИХ БЕТОНОВ ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ЭКОСИСТЕМ

И. Ю. Рощупкина*, Е. С. Абдрахимова,**

*Самарский Национальный исследовательский университет им. академика С.П. Королева,
Московский шоссе 34, г. Самара, 443090 Россия*

**e-mail: roschupkina09@mail.ru*

***e-mail: 3375892@mail.ru*

Поступило в редакцию 7 января 2022 г.

В настоящей работе с применением отходов цветной металлургии – нанотехногенного сырья и топливно-энергетического комплекса – углеобогащения на основе фосфатных связующих получен жаростойкий бетон с высокими физико-механическими показателями. Благодаря использованию ортофосфорной кислоты в качестве связующего удалось утилизировать 80–90% отходов химической промышленности и углеобогащения, что способствует снижению антропогенной нагрузки на окружающую среду и человека. Исследования показывают, что при уменьшении размера зерен увеличивается общая величина поверхности раздела фаз, уменьшается средний радиус кривизны выпуклых участков, растет их избыточная поверхностная энергия, уменьшаются расстояния между источниками и поглотителями вакансий в системе. Экспериментальные исследования и богатый практический опыт керамических производств подтверждают важнейшую роль степени измельчения (или использования наноразмерных сырьевых материалов). Использование отходов производств в производстве строительных материалов способствует: (а) утилизации промышленных отходов; (б) охране окружающей среды; (б) расширению сырьевой базы для получения жаростойких бетонов на основе фосфатных связующих.

Ключевые слова: отходы углеобогащения, экология, жаростойкий бетон, отработанный катализатор, ортофосфорная кислота

ВВЕДЕНИЕ

Экологическая ситуация и безопасность. В начале 21 века на каждого жителя планеты добывается порядка до 20 т/год минерального сырья, но при этом менее 10% сырьевых компонентов превращаются в продукцию, а остальные 90% переходят в отходы, которые представляют боль-

шую опасность для природной экосистемы [1]. Вредоносные отходы могут нанести невозвратный ущерб флоре, фауне и качеству питьевой воды [2].

Экологическая безопасность – это допустимый или нижний уровень негативного воздействия антропогенных и природных факторов на окружающую среду и человека [3–5]. Антропогенные

Таблица 1. Усредненный оксидный химический состав отходов производств

Сырьевой компонент	Массовое содержание оксидов, мас. %						
	SiO ₂	Al ₂ O ₃	Fe ₂ O ₃	CaO	MgO	R ₂ O	П.п.п ^а .
Отходы углеобогащения ЦОФ “Абашевской”	54.55	16.17	3.4	5.6	1.52	3.4	15.36
Шлам щелочного травления	1.30	47.29	–	1.38	6.45	9.48	34.1
Прокаленный при 800°C шлак щелочного травления	1.72	72.48	–	2.04	9.48	14.28	–

^а П.п.п – потери при прокаливании, R₂O = K₂O + Na₂O.

факторы – это совокупность негативных воздействий человека на окружающую среду. Негативное действие человека на окружающую среду огромно и чрезвычайно многообразно. Это воздействие человека может быть прямым и косвенным. Как известно, наиболее очевидным проявлением антропогенного влияния на окружающую среду является загрязнение биосферы. Под биосферой в настоящее время понимают оболочку Земли, заселенной живыми организмами.

Отходы цветной металлургии. В Самарской области предприятие ОАО “Самарский металлургический завод”, который хотя и имеет уникальные технологии, но работает полностью на привозных цветных металлах сибирских предприятий и других регионов РФ [6–15]. При обработке металлов образуются крупнотоннажное алюмосодержащее техногенное сырье (отходы производства) в виде шламов и шлака, которые, в основном, направляются в отвалы. К такому техногенному сырью относится и шлак щелочного травления Самарского металлургического завода с высоким содержанием оксида алюминия (Al₂O₃ > 70%).

Отходы топливно-энергетического комплекса. Топливо-электроэнергетический комплекс является одним из основных “загрязнителей” окружающей природной среды. Это выбросы в атмосферу (48% всех выбросов в атмосферу), сбросы сточных вод (36% всех сбросов), а также образование твердых отходов (30% всех твердых загрязнителей) [16–20].

Жаростойкие бетоны. Практически на каждом предприятии эксплуатируется большое число теплоагрегатов и котельных установок. Наибольшая долговечность из жаростойких бетонов (композитов), может быть достигнута за счет применения химических связующих, которые позволяют использовать в композитах до 90% отходов.

Фосфатные связующие, применяемые в жаростойких бетонах, относятся к химическим связующим. Химические связующие дают возможность широко использовать многие неорганические отходы промышленности, в том числе нанотехнологическое сырье – высокоглиноземистые отходы нефтехимии. При формировании прочного камня в бетоне происходит силикатное или фосфатное связывание неорганических отходов в устойчивые высокотемпературные соединения. Пропитка огнеупорных заполнителей химическими связующими упрочняет их, а в некоторых случаях и повышает огнеупорность, что очень важно для жаростойких бетонов.

Цель работы: снижение антропогенной нагрузки на окружающую среду и человека за счет использования отходов цветной металлургии и топливно-энергетического комплекса в производстве жаростойких бетонов на основе фосфатных связующих.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сырьевые материалы. Для получения жаростойкого бетона использовались следующие наполнители: отходы углеобогащения Абашевской ЦОФ (центральная обогатительная фабрика) и обожженный шлак щелочного травления алюминия. Химические составы сырьевых компонентов приведены в табл. 1, а минералогические на рис. 1.

Шлак щелочного травления. Образуется шлак щелочного травления алюминия в результате обработки щелочью NaOH алюминийсодержащих сплавов. В этом случае происходящая реакция может быть записана двумя способами:

1. $2\text{Al} + 2\text{NaOH} + 2\text{H}_2\text{O} \rightarrow 2\text{NaAlO}_2 + 3\text{H}_2$;
2. $2\text{Al} + 2\text{OH} + 6\text{H}_2\text{O} \rightarrow 2(\text{Al}(\text{OH})_4)^- + 3\text{H}_2$

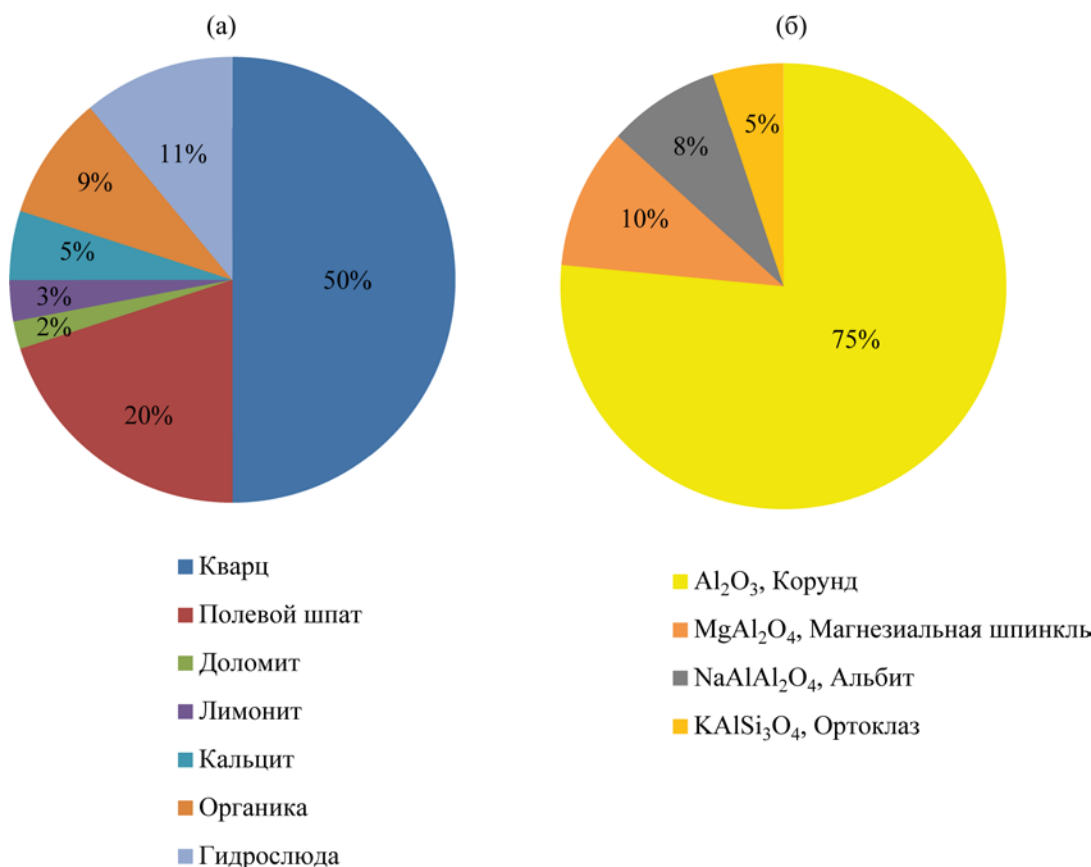


Рис. 1. Минералогические составы сырьевых компонентов: (а) отходы обогащения ЦОФ «Абашевской»; (б) прокаленный шлак щелочного травления.

Интенсивное выделение водорода свидетельствует о быстром растворении алюминия и может служить сигналом для выгрузки деталей из раствора.

После регенерации щелочей из отработанных травильных растворов осажается осадок – глиноземсодержащий шлак, концентрирующийся на дне ванны и постепенно кристаллизующийся. Шламы этой группы отличаются высоким содержанием Al_2O_3 – 47.29% и R_2O – 9.48% (табл. 1). Al_2O_3 в составе неметаллических материалов чаще всего встречается в качестве высокотемпературной α – модификации, являющейся аналогом природного минерала корунда, который имеет высокую температуру плавления – 2050°C [6, 14]. В природе встречается только α - Al_2O_3 в виде минералов – корунда, сапфира, рубина [6]. Кроме того, шлак щелочного травления является нанотехнологическим сырьем.

Прокаленный шлак щелочного травления. С целью обогащения шлама щелочного травления оксидом алюминия, он подвергался прокаливанию при температуре 800°C (термообработке).

Шлак щелочного травления прокаливался во вращающейся печи (рис. 2) при температуре 800°C, до исчезновения п.п.п. (потери при прокаливании). Как видно из табл. 1, прокаленный шлак щелочного обогащения обогатился при термообработке шлама с 47.29% до 72.48%.

С повышением содержания в керамических массах Al_2O_3 , как правило, повышается прочность жаростойких бетонов. Таким образом, процесс обогащения при обжиге 800°C шлама щелочного обогащения оксидом алюминия повысит физико-механические показатели жаростойких бетонов.

В табл. 2 представлены свойства кристаллических фаз в прокаленном шламе щелочного травления.

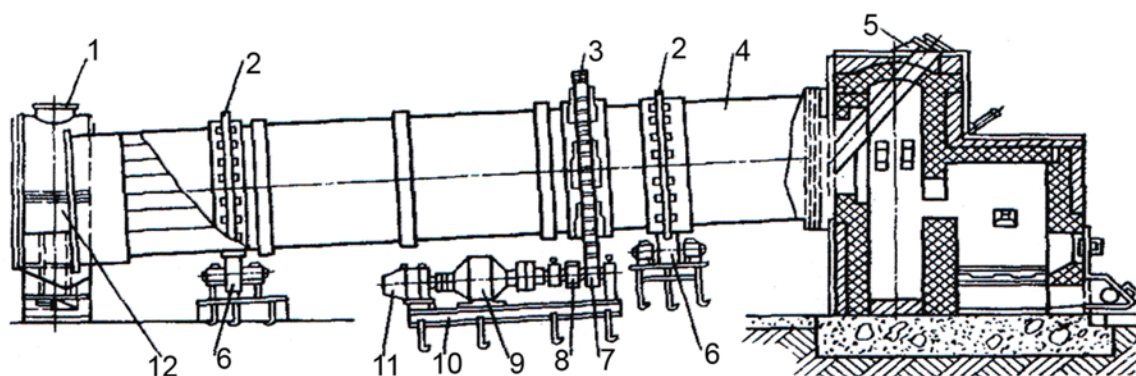


Рис. 2. Вращающаяся печь: 1 – патрубок; 2 – бандаж; 3 – венцовая шестерня; 4 – сварной стальной цилиндр; 5 – загрузочная течка; 6 – опорный ролик; 7 – подвенцовая шестерня; 8 – зубчатая пара; 9 – редуктор; 10 – сварная плита; 11 – электродвигатель; 12 – разгрузочная камера

Как видно из табл. 2, все четыре минерала можно отнести к прочным (твёрдость более 5), но самым прочным является корунд.

Отходы углеобогащения Абашевской ЦОФ (г. Новокузнецк). Отходы обогащения представлены, в основном, сланцами аргиллито-алевролитового состава с прослойками песчаников. Химический оксидный состав отходов углеобогащения представлен в табл. 1.

Фосфатные вяжущие. Для изготовления жаростойких бетонов использовалась в качестве связующей ортофосфорная кислота H_3PO_4 в чистом виде по ГОСТ 6552-80, норма – чистый (ч.) ОКП 26 1213 0021 10. Массовая доля ортофосфорной кислоты (H_3PO_4) не менее 85%, плотность не менее 1.69 г/см^3 .

Фосфатные вяжущие, имеющие высокую прочность после твердения, способны увеличить прочность при нагревании. Они обладают высокой термостойкостью и многие из них характеризуются высокой огнеупорностью при использовании алюмосодержащих сырьевых материалов.

Установлено, что основным фактором, определяющим возможность применения оксидов металлов для производства фосфатных связующих, является тепловой эффект реакций растворения оксидов и гидроксидов поливалентных металлов.

Повышенная химическая стойкость фосфатных материалов объясняется специфической структурой ортофосфатов, у которых расположены на поверхности тетраэдры PO_4 , обращенные в стороны расплава, которые связаны с центральным атомом “Р” двойной связью и поэтому являются пассивными. На рис. 3 представлен фрагмент структуры ортофосфатов.

Повышенные физико-термические показатели фосфатных связующих гарантируют им и высокие температуры плавления конечных высокотемпературных фаз (фосфатов металлов).

Технологический процесс. Технологический процесс производства бесцементных жаростойких бетонов включает в себя: измельчение твердых сырьевых материалов (ватержакетный шлак, щебень и алюмосодержащий шлак от выплавки безуглеро-

Таблица 2. Свойства кристаллических фаз (минералов), входящих в прокаленный шлак щелочного травления

Минерал	Содержание фракций в %, размер частиц в мм			
	Температура плавления, °С	Плотность, г/см^3	Твердость по шкале Мооса	Микротвердость, кг/мм^2
Корунд Al_2O_3	2050	3.9–4.1	9	2108
Ортоклаз. $K[AlSi_3O_8]$	1150	2.54–2.57	6	714–850
Альбит $Na[AlSi_3O_8]$	1020	2.61–2.63	6	535–695
Магнезиальная шпинель – $MgAl_2O_4$ ($MgO \cdot Al_2O_3$)	2135	4.05	7.5–8	1378–1505

дистого феррохрома) до прохождения сквозь сито не более 1 мм, приготовление формовочной массы, формования изделий и термообработку.

Следует отметить, что для своего затвердевания и набора марочной прочности жаростойкие бетоны требуют особую термообработку. Для бетонов на ортофосфорной кислоте с компонентами, представленных составами в табл. 3, – нагревание до 1200°C с подъемом температуры до 200°C со скоростью 60°C и до 1200°C – 150°C/час, выдерживание в течение 2 часов, охлаждение вместе с печью. Физико-механические свойства жаростойких бетонов приведены в табл. 3.

Твердение происходит в результате химического взаимодействия ортофосфорной кислоты с наполнителями, особенно с тонкомолотой ее частью и последующих реакций полимеризации и поликонденсации, которые усиливаются по мере сушки и нагревания бетона. Как видно из табл. 3, благодаря использованию ортофосфорной кислоты в качестве связующего, удастся утилизировать до 90% отходов химической промышленности и энергетики и получить жаростойкие бетоны с высокими физико-механическими показателями.

При уменьшении размера зерен, (за счет применения нанотехногенного сырья) увеличивается общая величина поверхности раздела фаз, уменьшается средний радиус кривизны выпуклых участков, растет их избыточная поверхностная энергия, уменьшаются расстояния между источниками и поглотителями вакансий в системе. Экспериментальные исследования и богатый прак-

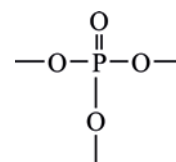


Рис. 3. Фрагмент структуры ортофосфатов

тический опыт керамических производств подтверждают важнейшую роль степени измельчения (или использования наноразмерных сырьевых материалов). За счет действия одного этого фактора удастся в ряде случаев снизить требуемую температуру спекания на 100°C и более.

Оксид алюминия замедляет схватывание ОФК (ортофосфорной кислоты) и переводит ее в алюмофосфатное связующее. Высокая химическая стойкость модифицированных фосфатами алюмосиликатных и высокоглиноземистых огнеупоров обуславливается уменьшением общей пористости и образованием в порах в процессе нагрева стабильного алюмофосфата $AlPO_4$, инертного по отношению к кислым и основным средам.

Кислые алюмофосфатные связки (АФС) типов $Al(H_2PO_4)_3$ и $Al_2(HPO_4)_3$ являются реакционно-активными жидкостями – модификаторами не только штучных жаростойких бетонов, но и огнеупорных композитов (например, жаростойких бетонов гидравлического твердения). Процесс структурно-химической модификации заключался в нагнетании водорастворимых фосфатных связок в поры огнеупорных композитов. При этом возможно использовать практически все технологические

Таблица 3. Составы для получения и физико-механические показатели жаростойких бетонов

Компоненты	Содержание компонентов, мас. %			
	1	2	3	4
Обожженный щелочной шлам	40	42	44	45
Отходы углеобогащения ЦОФ «Абашевской»	40	43	44	45
Ортофосфорная кислота	20	15	12	10
Физико-механические показатели жаростойкого бетона, после твердения и нагревания до температуры 1200°C				
Механическая прочность на сжатие, МПа	58.8	62.3	63.5	64.1
Механическая прочность при изгибе, МПа	31.7	35.4	36.8	37.2
Морозостойкость, циклы	44	51	55	59
Термостойкость, циклы (350°C – вода 20°C)	5	7	7	6
Кислотостойкость, %	95.4	95.9	96.2	96.8

приемы при изготовлении так называемых бетонополимеров.

ВЫВОДЫ

Таким образом, исследовано влияние нанотехнологенного высокоглиноземистого сырья – шлама щелочного травления на физико-механические свойства жаростойких композитов на основе фосфатных связующих. Полученные жаростойкие бетоны имели высокие показатели по механической прочности, термостойкости, кислотостойкости и морозостойкости.

Использование отходов производств в производстве строительных материалов способствует:

(а) утилизации промышленных отходов;

(б) охране окружающей среды;

(в) расширению сырьевой базы для получения жаростойких бетонов на основе фосфатных связующих.

Благодаря использованию ортофосфорной кислоты в качестве связующего, удалось утилизировать 80–90% отходов химической промышленности и получить жаростойкие бетоны с высокими физико-механическими показателями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдрахимов, В.З., Абдрахимова, Е.С., *Экологическая химия*, 2017, Т. 26, № 4, с. 190.
2. Абдрахимов, В.З., Абдрахимова, Е.С., *Экологическая химия*, 2018, Т. 27, № 1, с. 49.
3. Абдрахимов, В.З., *Энергосбережение и водоподготовка*, 2019, № 3, с. 33.
4. Абдрахимов, В.З., *Энергосбережение и водоподготовка*, 2018, № 6, с. 47.
5. Абдрахимова, Е.С., Кайракбаев, А.К., Абдрахимов, В.З., *Энергосбережение и водоподготовка*, 2018, № 2, с. 68.
6. Абдрахимова, Е.С., Абдрахимов, В.З., *Новые огнеупоры*, 2021, № 8, с. 53.
7. Кайракбаев, А.К., Абдрахимова, Е.С., Абдрахимов, В.З., *Стекло и керамика*, 2015, № 9, с. 32.
8. Абдрахимов, В.З., Семенычев, В.К., *Новые огнеупоры*, 2010, № 9, с. 148.
9. Абдрахимова, Е.С., Абдрахимов, В.З., *Экология промышленного производства*, 2014, № 3, с. 20.
10. Абдрахимов, В.З., Абдрахимова, Е.С., *Экологическая химия*, 2021, № 2, с. 110.
11. Kairakbaev, A.K., Abdrakhimov, V.Z., Abdrakhimova, E.S., *Glass and Ceramics*. 2021, 77(9–10), p. 348.
12. Kairakbaev, A.K., Abdrakhimova, E.S., Abdrakhimov, V.Z., *Conference Paper Key Engineering Materials*, 2021, 887 КЕМ, p. 511.
13. Абдрахимов, В.З., Абдрахимова, Е.С., *Construction and geotechnics*, 2021, № 1, с. 72.
14. Абдрахимов, В.З., Абдрахимова, Е.С., *Строительство и реконструкция*, 2021, № 1, с. 96.
15. Абдрахимов, В.З., Абдрахимова, Е.С., *Промышленное и гражданское строительство*, 2021, № 2, с. 42.
16. Абдрахимов, В.З., Кайракбаев, А.К., Абдрахимова, Е.С., *Экологические системы и приборы*, 2017, № 6, с. 41.
17. Коробкова, Ю.Ю., Сафронов, Е.Г., Краскова, Н.И., Абдрахимов, В.З., *Уголь*, 2020, № 12, с. 49.
18. Нарыжная, Н.Ю., Сафронов, Е.Г., Силинская, Е.М., Абдрахимов, В.З., *Уголь*, 2021, № 10, с. 33.
19. Сафронов, Е.Г., Глазунова, Е.З., Иваев, М.И., Абдрахимов, В.З., *Уголь*, 2021, № 9, с. 58.
20. Kairakbaev, A.K., Abdrakhimova, E.S., Abdrakhimov, V.Z., IOP Conf. 2020. October. Series: Materials Science and Engineering.

Use in the Manufacture of Heat-Resistant Concrete Chemical Waste and Coal Contributes to the Increase of Ecological Safety Ecosystems

I. Yu. Roshchupkina* and E. S. Abdrakhimova**

Samara National Research University, Samara, 443086 Russia

**e-mail: roschupkina09@mail.ru*

***e-mail: 3375892@mail.ru*

Abstract—In this work, heat-resistant concrete with high physical and mechanical properties was obtained using non-ferrous metallurgy waste – nanotechnogenic raw materials and fuel and energy complex – carbon enrichment based on phosphate binders. Through the use of orthophosphoric acid as a binder, it was possible to dispose of 80–90% of the waste of the chemical industry and carbon enrichment, which helps to reduce the anthropogenic load on the environment and humans. Studies show that as the grain size decreases, the total size of the phase interface increases, the average radius of curvature of the convex sections decreases, their excess surface energy increases, and the distances between the sources and sinks of vacancies in the system decrease. Experimental studies and extensive practical experience of ceramic production confirm the important role of the degree of grinding (or the use of nanoscale raw materials). The use of industrial waste in the production of building materials contributes to: (a) recycling of industrial waste; (b) environmental protection; (c) expansion of the raw material base for the production of heat-resistant concrete based on phosphate binders.

Keywords: coal preparation waste, ecology, heat-resistant concrete, spent catalyst, phosphoric acid