003487772

На правах рукописи

МУРТАЗИНА ЛЯЙСАН ИЛЬСУРОВНА

САМООРГАНИЗАЦИЯ В ВОДНЫХ РАСТВОРАХ НЕКОТОРЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ ВАЖНЫХ И ПОВЕРХНОСТНО-АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В ОБЛАСТИ НИЗКИХ КОНЦЕНТРАЦИЙ

02.00.04. – Физическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

10 ДЕК 2009

КАЗАНЬ – 2009 г.

Работа выполнена в Учреждении Российской академии наук Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН

Научный руководитель:	доктор химических наук, доцент Рыжкина Ирина Сергеевна
Официальные оппоненты:	доктор химических наук, профессор Бакеева Роза Фаридовна; доктор химических наук Николаев Вячеслав Федорович
Ведущая организация:	Учреждение Российской академии наук Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН

Защита диссертации состоится «23» декабря 2009г. в 10 час. 00 мин на заседании диссертационного совета Д 022. 005. 01. при Учреждении Российской академии наук Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН по адресу: 420088, г. Казань, ул. ак. Арбузова, 8, конференц – зал.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Учреждения Российской академии наук Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН

Отзывы на автореферат просим присылать ученому секретарю совета по адресу: 420088, г. Казань, ул. ак. Арбузова, 8, ИОФХ им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН

Автореферат разослан «21» ноября 2009г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат химических наук Р.Г. Муратова

Общая характеристика работы

Актуальность темы К настоящему времени накоплены многочисленные экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что водные системы, содержащие растворенные вещества различной природы в низких (включая пикомолярные) и сверхнизких (фемтомолярные и ниже) концентрациях, обладают рядом особенных, трудно объяснимых свойств. Одно из наиболее интригующих и практически важных явлений, наблюдающихся в области низких и сверхнизких концентраций растворенных веществ, – нелинейные концентрационные зависимости физико-химических свойств и биоэффектов растворов. Значимость этих явлений для фундаментальной науки (физическая, супрамолекулярная, аналитическая химия, биохимия, биофизика) и жизнедеятельности человека (экологическая безопасность, создание лекарственных средств без побочного действия, разработка ресурсосберегающих технологий) трудно переоценить, однако, несмотря на это, физико-химическая сущность указанных явлений до настоящего времени была не совсем ясна и мало изучена. Исследование самоорганизации сложных супрамолекулярных структур в водных растворах составляет одно из новых, активно развивающихся направлений современной химической науки. В этой связи изучение самоорганизации, физико-химических свойств и каталитической активности супрамолекулярных водных систем в области низких концентраций растворенных веществ различной природы является актуальной задачей, решению которой посвящена тема диссертационной работы.

Цель работы Изучение влияния концентрации и природы растворенного вещества на самоорганизацию их высокоразбавленных водных растворов, выявление причин, обуславливающих нелинейную концентрационную зависимость физико-химических свойств растворов и высокую каталитическую активность систем в области низких и сверхнизких концентраций.

Для достижения цели были поставлены и решены следующие **задачи:**

1. Выбрать комплекс физико-химических методов, позволяющих достоверно регистрировать изменения физико-химических свойств растворов и образование супрамолекулярных ассоциатов в области низких концентраций растворенных веществ.
2. Выбрать ряд объектов исследования различной природы (гидрофильные, липофильные, амфифильные), включающий в себя как хорошо известные вещества, для которых надежно установлена биологическая активность в области низких концентраций, так и новые или ранее неисследованные в этой области концентраций соединения.
3. Разработать методологический подход, позволяющий выявить взаимосвязь между физико-химическими свойствами растворов и параметрами супрамолекулярных ассоциатов (размер, электрокинетический потенциал) в области низких и сверхнизких концентраций растворенных веществ, а также установить роль образования и перестроек ассоциатов в возникновении нелинейных концентрационных зависимостей физико-химических свойств и биоэффектов высокоразбавленных растворов.

Научная новизна

- В работе предложен и апробирован новый подход для исследования высокоразбавленных (10^{-20}-10^{-6} моль/л) растворов - комбинированное изучение комплексом физико-химических методов (динамическое светорассеяние, электрофорез, тензометрия, кондуктометрия, pH-метрия, УФ-спектроскопия) концентрационных зависимостей параметров супрамолекулярных ассоциатов и характеристик растворов в широкой области концентраций растворенных веществ.

- На примере исследованного круга соединений обнаружено образование в водных растворах с низкими (10^{-12}-10^{-6} моль/л) и сверхнизкими (10^{-20}-10^{-13} моль/л) концентрациями растворенных веществ различной природы супрамолекулярных наноразмерных ассоциатов. Установлена закономерность, присущая высокоразбавленным водным растворам: растворы, характеризующиеся нелинейным изменением физико-химических свойств, представляют собой самоорганизующиеся дисперсные системы, содержащие наноразмерные ассоциаты, для которых найдены значения электрокинетических потенциалов.
- Впервые с использованием метода корреляционного анализа показано, что появление максимальных значений удельной электропроводности растворов в области низких и сверхнизких концентраций связано с увеличением электрокинетического потенциала образующихся в растворах ассоциатов.
- Впервые обнаружено, что супрамолекулярные системы на основе катионных поверхностно-активных веществ (ПАВ) ихфан С-8 (октил-диметил-{2-[3-(4-гидрокси-3,5-дитретбутил)фенилпропионилокси]-этил}аммонийбромид), ихфан С-10 (децил-диметил-{2-[3-(4-гидрокси-3,5-дитретбутил)фенил-пропионилокси]-этил}аммоний-бромид, ЦТАБ (цетилтриметиламмонийбромид) проявляют высокую каталитическую активность в реакции гидролиза О-4-нитрофенил-О-этилхлорметилфосфоната в области низких концентраций ПАВ (10^{-8} – 10^{-6} моль/л), ускорения достигают трех порядков по сравнению с гидролизом субстрата в воде.
- Впервые выявлено, что экстремальные значения биоэффектов, параметров ассоциатов и характеристик растворов биологически активных веществ различной природы обнаруживаются практически в одинаковых интервалах концентраций.

Результаты работы обоснованы и достоверны

Достоверность полученных результатов обеспечивается:
-применением современной высокоточной и высокочувствительной поверенной измерительной аппаратуры;
-обработкой экспериментальных данных с помощью стандартных компьютерных программ;
-согласованностью результатов экспериментов, полученных комплексом различных физико-химических методов;
-воспроизводимостью результатов.

Практическая значимость полученных результатов

Предложенный и апробированный подход изучения растворов в области низких и сверхнизких концентраций веществ создает принципиально новые возможности на пути установления закономерностей, присущих водным растворам веществ, и открывает пути для решения многих фундаментальных проблем, таких как состояние окружающей среды и здоровье человека. На основании установленных в работе закономерностей разработан способ прогнозирования биоэффекта растворов БАВ в области низких и сверхнизких концентраций, позволяющий сократить материальные затраты и время на выполнение дорогостоящих и долговременных биохимических экспериментов, а также повысить их качество за счет целенаправленного выбора интервалов концентраций, в которых экстремальный биологический отклик наиболее вероятен (положительное решение формальной экспертизы по заявке на патент РФ № 2009106496, приоритет от 24.02.09).

Работа выполнена в лаборатории Физико - химии супрамолекулярных систем отдела Супрамолекулярной химии Учреждения Российской академии наук Института органической и физической химии имени А.Е. Арбузова Казанского научного центра (ИОФХ им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН) в соответствии с научным направлением 5.2

«Современные проблемы химии материалов, включая наноматериалы» в рамках госбюджетной темы 5.3 «Закономерности процессов самоорганизации и распознавания с участием макроциклических соединений циклофановой природы и создание наноразмерных систем и устройств с различными функциональными свойствами» (№ гос. регистрации 0120.803973). Работа поддержана программой № 6 ОХНМ РАН «Химия и физикохимия супрамолекулярных систем и атомных кластеров».

Апробация работы Основные результаты данного диссертационного исследования докладывались и обсуждались на итоговых научных конференциях Казанского научного центра РАН (Казань, 2007-2009); XIX Всероссийском Симпозиуме «Современная химическая физика» (Туапсе, 2007); XVIII Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Москва, 2007); Всероссийской конференции «Структура и динамика молекулярных систем» (Йошкар-Ола, 2007, 2008); XIth International Seminar on Inclusion Compounds ISIC -11 (Киев, 2007); IV Международном симпозиуме «Механизмы действия сверхмалых доз» (Москва, 2008); Международной научно-практической конференции «Достижения супрамолекулярной химии и биохимии в ветеринарии и зоотехнии (Москва, 2008); 1st International Symposium «Supramolecular and nanochemistry: toward applications» (Kharkov, 2008); Научной конференции «Органическая химия для медицины» (Черноголовка, 2008); XVII International Conference on Chemical Thermodynamics in Russia (Kazan, 2009); научно-практической конференции «Биологически активные вещества: фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения» (Новый Свет, Крым, 2009); VII Международной научной конференции по лиотропным жидким кристаллам и наноматериалам (Иваново, 2009).

Публикации по работе По материалам диссертации опубликовано 5 статей, 4 из которых в журналах перечня ВАК, 15 тезисов докладов на конференциях различного уровня.

Объем и структура работы Данная диссертационная работа состоит из: введения, литературного обзора (глава 1), экспериментальной части (глава 2) и тематически разделенного обсуждения результатов (глава 3), выводов, списка цитируемой литературы, приложения. Диссертация изложена на 168 страницах, содержит 16 таблиц, 83 рисунка и список литературы из 147 наименований.

Основное содержание работы

Глава 1. Литературный обзор

В рамках литературного обзора проанализированы работы, касающиеся действия водных растворов синтетических и природных веществ в низких и сверхнизких концентрациях на различные биологические тест-системы, что позволило выбрать некоторые из рассмотренных соединений в качестве объектов исследования диссертационной работы. Приведенные данные свидетельствуют о существовании общей тенденции - наличии нелинейной зависимости «концентрация высокоразбавленного раствора-биоэффект». В этой же главе обсуждены результаты изучения структуры воды, полученные экспериментальными и расчетными методами, а также достижения в области исследования самоорганизации и физико-химических свойств водных растворов обычных ($1 - 1 \cdot 10^{-6}$ моль/л), низких ($10^{-12} - 10^{-7}$ моль/л) и сверхнизких ($10^{-29} - 10^{-13}$ моль/л) концентраций растворенных веществ. Анализ литературных данных показал, что проблема установления физико-химической сущности нелинейных

Выражаю искреннюю благодарность академику Александру Ивановичу Коновалову за помощь в работе и ценные советы

концентрационных зависимостей физико-химических свойств и биоэффектов все еще остается открытой, методология поиска, направленного на сопоставление и совместное объяснение результатов физико-химических и биологических исследований, отчетливо не прослеживается. Сделан вывод о том, что тема работы является актуальной и практически значимой, предложенный в работе подход для изучения высокоразбавленных водных растворов - комбинированное исследование комплексом физико-химических методов концентрационных зависимостей параметров ассоциатов и физико-химических свойств - является оригинальным, ранее не применялся.

Глава 2. Объекты и методы исследования

В качестве объектов исследования был выбран круг веществ различного строения: дигидрат меламиновой соли дигидроксифосфиновой кислоты (мелафен, **1**), калиевая соль 4-гидрокси-3,5-ди-третбутилфенилпропионовой кислоты (фенозан калия, **2**), [(2-ацетокси)этил]триметиламмонийиодид (ацетилхолиниодид , **3**), макроциклическое пиридин-пиррольное соединение (**4**), децил-диметил-{2-[3-(4-гидрокси-3,5-дитретбутил)фенил-пропионилокси]-этил}аммонийбромид (ихфан С-10, **5**), октил-диметил-{2-[3-(4-гидрокси-3,5-дитретбутил)фенил-пропионилокси]-этил}аммоний-бромид (ихфан С-8, **6**), проявляющие биологическую активность в низких концентрациях, а также хорошо известное, но ранее неисследованное в области низких и сверхнизких концентраций поверхностно-активное вещество цетилтриметиламмонийбромид (ЦТАБ, **7**) и новое соединение триэтиламмониевая соль 2-гидрокси-4-додецил-2-оксо-6-хлорбензо[*e*]-1,2-оксафосфоринина (ФОПАВ, **8**). Выбранные биологически активные вещества известны как регуляторы роста (**1**) и энергетического обмена (**4**) растений, антиоксиданты (**2, 5, 6**), нейромедиатор (**3**), бактерицид (**7**). Образцы мелафена, фенозана калия, ихфанС-10, ихфан-С8, макроциклического пиридин-пиррольного соединения, ФОПАВ предоставлены С.Г. Фаттаховым, Е.Б. Бурлаковой, Н.П. Пальминой, Е.А. Катаевым, В.Ф. Мироновым, за что автор приносит сердечную благодарность.

Размер (эффективный гидродинамический диаметр кинетически подвижной частицы в максимуме кривой распределения, D) и электрокинетический потенциал (ζ-потенциал - электрический потенциал кинетически подвижной частицы на границе скольжения в постоянном электрическом поле) ассоциатов регистрировали методом динамического светорассеяния и электрофореза на высокочувствительном анализаторе Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments), поверхностное натяжение, удельную электропроводность и pH растворов - на высокоточном тензиометре Sigma 720ET (KSV Instruments), кондуктометре inoLab Cond Level 1 и иономере И-160 в условиях термостатирования при 25±0.1°C.

В процессе изучения водных растворов низкой и сверхнизкой концентрации растворенных веществ отработана методика их приготовления, обеспечивающая достоверность и воспроизводимость результатов. Приготовление и изучение растворов осуществляли с использованием только свежеприготовленной бидистилированной воды, в которой анализатором фиксируется полное отсутствие частиц. Удельная электропроводность такой воды не превышала 2 мкСм/см. Концентрации растворов достигались путем последовательных десятичных разбавлений исходного миллимолярного раствора вещества. В «холостых» опытах, имитирующих процедуру последовательного разбавления растворов в условиях эксперимента, образование ассоциатов и изменение физико-химических свойств воды не зафиксировано.

Растворы соединений **1-8**, приготовленные указанным способом, характеризуются мономодальным полидисперсным распределением частиц по размерам (индекс полидисперсности ИПД 0,1-0,4), что свидетельствует о правомерности описания совокупности размеров частиц в реальной системе с помощью усредненного диаметра (D). После достижения мономодального распределения размеров наноассоциатов системы сохраняются в неизменном виде в течение нескольких суток или недель в зависимости от концентрации и природы вещества.

На рисунках 1, 2 в качестве примера приведено распределение образующихся в водном растворе ассоциатов по размерам и ζ- потенциалу. Полученные для каждой концентрации средние значения параметров ассоциатов и физико-химических характеристик растворов легли в основу построения соответствующих концентрационных зависимостей. На рисунках 3, 4 в качестве примера приведены концентрационные зависимости средних значений размеров и ζ-потенциала образующихся в водных растворах ассоциатов.

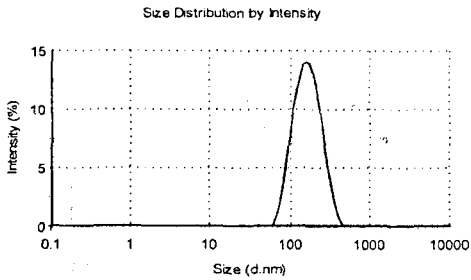


Рис. 1. Распределение по размеру ассоциатов, образующихся в водном растворе **1** при концентрации $1 \cdot 10^{-15}$ моль/л, 25°С

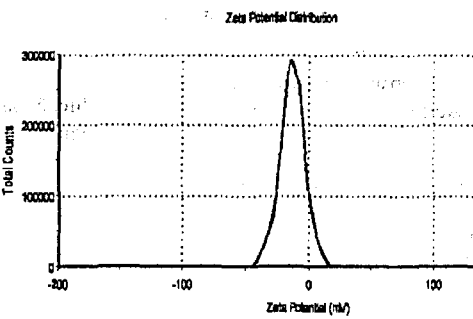


Рис. 2. Распределение по ζ- потенциалу ассоциатов, образующихся в водном растворе **6** при концентрации $1 \cdot 10^{-7}$ моль/л, 25°С

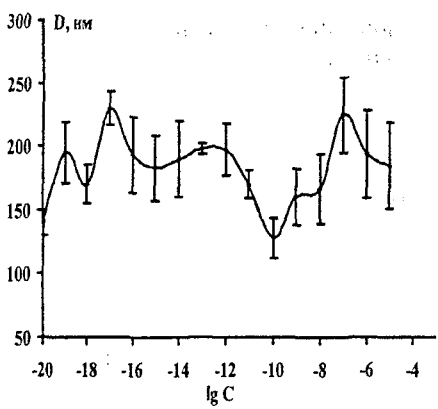


Рис. 3. Зависимость размеров ассоциатов, образующихся в водных растворах **1**, от концентрации, 25°С

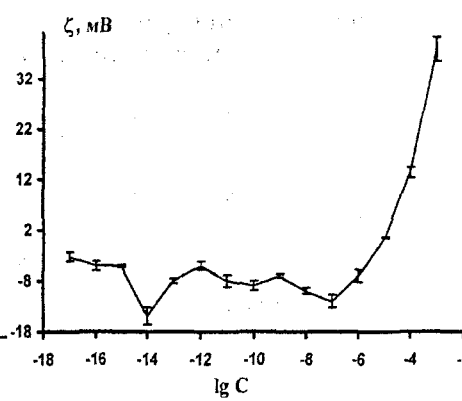


Рис. 4. Зависимость ζ-потенциала ассоциатов, образующихся в водном растворе **5**, от концентрации, 25 °С

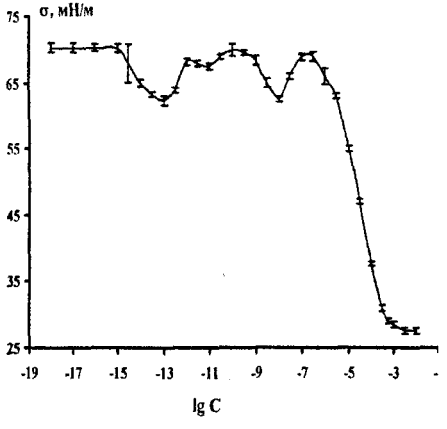


Рис. 6. Изотерма поверхностного натяжения растворов **5**, 25°C

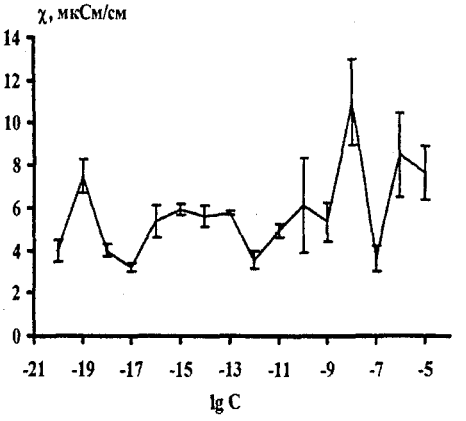


Рис. 5. Зависимость удельной электропроводности водных растворов **1** от концентрации, 25 °C

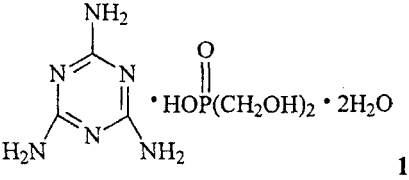
На рисунках 5, 6 приведены концентрационные зависимости удельной электропроводности (χ) и поверхностного натяжения (σ) растворов с указанием величин стандартных отклонений.

Относительные ошибки измерения размера частиц в растворах **1-8** лежат в интервалах 5%-15%, ζ-потенциала - 4%-20%, поверхностного натяжения - 1%-2,5%, электропроводности - 5-12 %, значения ошибок измерения зависят от концентрации раствора и природы вещества.

Глава 3.

3.1. Самоорганизация растворов гидрофильных веществ в области низких концентраций

В качестве гидрофильных веществ, растворы которых проявляют биологическую активность в области низких концентраций (глава 1), выбраны и исследованы регулятор роста растений мелафен **1**, антиоксидант фенозан калия **2**, нейромедиатор ацетилхолиниодид **3**.



1

Для получения информации о процессах ассоциации в водных растворах **1** изучены ультрафиолетовые спектры поглощения при концентрации растворов $2 \cdot 10^{-3}$-$2 \cdot 10^{-6}$ моль/л. Анализ УФ-спектров растворов **1** выявил наличие нелинейной зависимости между концентрацией и молярным коэффициентом поглощения (k) в

максимуме полосы 207 нм (табл.1), что может быть следствием процессов ассоциации в разбавленных растворах **1**.

С целью доказательства образования ассоциатов разбавленные водные растворы **1** были изучены методом динамического светорассеяния. Найдено, что в водном растворе **1** в области концентраций 10^{-20}-10^{-5} моль/л формируются супрамолекулярные ассоциаты, размеры которых составляют 100-250 нм в зависимости от концентрации **1** (рис. 7.).

Таблица 1. Концентрация водных растворов **1** и молярный коэффициент поглощения (k) в максимуме полосы 207 нм.

Соединение	С, моль/л	k_{207}
Мелафен	$2{,}15\cdot10^{-3}$	**31900**
	$1{,}50\cdot10^{-4}$	**30000**
	$1{,}50\cdot10^{-5}$	**34700**
	$3{,}00\cdot10^{-6}$	**43500**

Анализ концентрационных зависимостей размеров ассоциатов и электропроводности растворов **1**, приведенных на рисунке 7, свидетельствует о нелинейном обратно пропорциональном характере обеих концентрационных зависимостей: возрастание размеров наноассоциатов приводит к падению электропроводности растворов (10^{-17}, 10^{-12}, 10^{-7} моль/л), падение размеров сопровождается возрастанием электропроводности (10^{-10}, 10^{-8} моль/л). В области концентраций 10^{-16} – 10^{-13} моль/л, где размеры изменяются незначительно, удельная электропроводность растворов также изменяется слабо, хотя обозначенная тенденция сохраняется (например, при концентрации 10^{-15} моль/л).

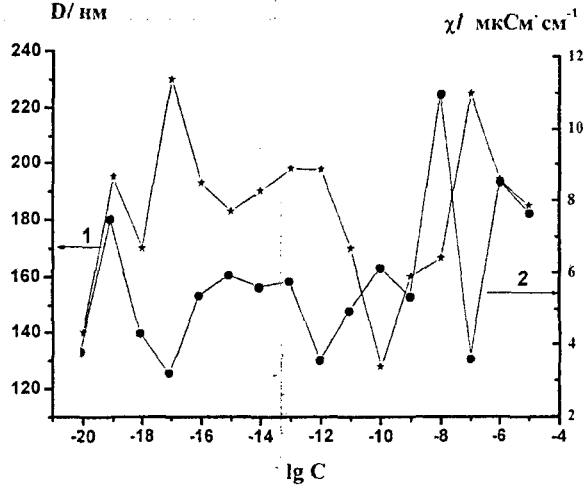


Рис. 7. Зависимость размеров ассоциатов (1) и удельной электропроводности (2) водных растворов **1** от его концентрации, 25°С

Найденная взаимосвязь концентрационных зависимостей χ и D указывает на то, что нелинейный характер изменения удельной электропроводности растворов в области низких и сверхнизких концентраций обусловлен перестройкой наноассоциатов. Это означает, что изученные разбавленные растворы представляют собой самоорганизованные дисперсные системы, в которых в качестве дисперсной фазы выступают наноассоциаты. Одно из фундаментальных свойств дисперсных систем состоит в том,

что многие явления, происходящие в них, определяются электрическими поверхностными зарядами дисперсных частиц.

При исследовании высокоразбавленных водных растворов **1** в условиях электрофореза найдены значения электрокинетического потенциала (ζ-потенциала), которые нелинейно изменяются при уменьшении концентрации раствора. В области концентраций 10^{-8} – 10^{-4} моль/л ζ-потенциал практически не отличим от нуля, в области 10^{-10} – 10^{-16} моль/л нелинейно изменяется от -5 мВ до -8 мВ, при концентрации 10^{-19} моль/л, где наблюдается синхронное возрастание χ и D, увеличивается до - 15 мВ, а затем снова уменьшается до -5 мВ (рис. 8). Сопоставление концентрационных зависимостей ζ-потенциала наноассоциатов и χ растворов **1** (рис. 9), свидетельствует о

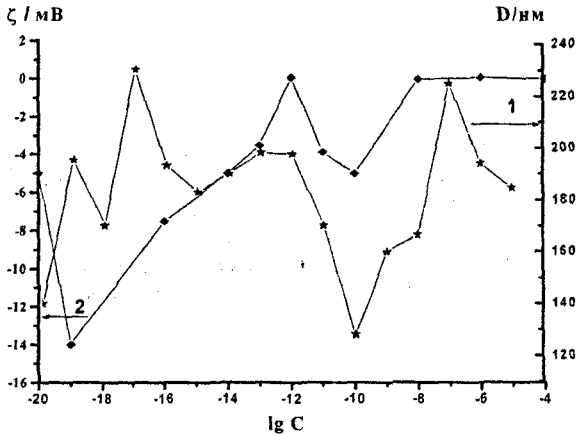


Рис. 8. Зависимость размеров (1) наноассоциатов **1** и ζ-потенциала (2) от концентрации, 25°C

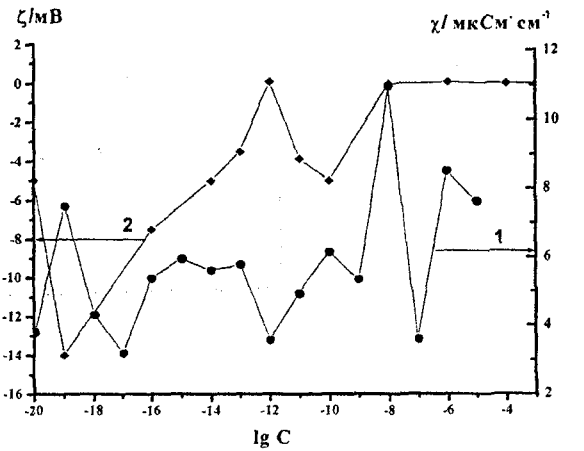


Рис. 9. Зависимость удельной электропроводности (1) водных растворов и ζ-потенциала (2) от концентрации **1**, 25°C

прямо пропорциональном изменении этих параметров: уменьшение ζ-потенциала сопровождается падением χ, а увеличение ζ-потенциала возрастанием χ.

Исследование взаимосвязи физико-химических свойств и параметров наноассоциатов, проведенное методом корреляционного анализа с использованием встроенных статистических функций пакета Excel, позволило вычислить коэффициент корреляции Пирсона и построить линию среднеквадратической регрессии. В области концентраций 10^{-19}–10^{-10} моль/л коэффициент корреляции зависимости удельной электропроводности растворов **1** от ζ-потенциала наночастиц равен -0.659 (с учетом знака ζ-потенциала), что свидетельствует о наличии сложной взаимосвязи между этими параметрами, которая носит нелинейный характер.

В той же области концентраций коэффициент корреляции, рассчитанный по данным экстремальных значений ζ-потенциала и удельной электропроводности, равен -0,805, зависимость между этими параметрами практически линейна (рис. 10).

Найденные корреляции являются подтверждением того, что появление максимальных значений удельной электропроводности растворов в области низких и сверхнизких концентраций связано с увеличением электрокинетического потенциала образующихся в растворах частиц.

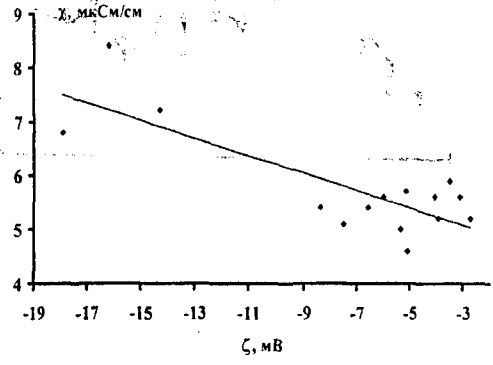
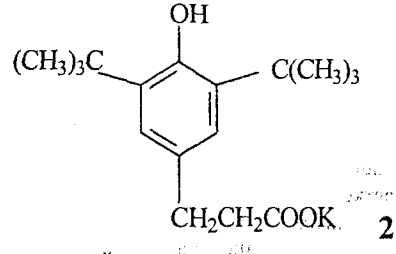


Рис. 10. Зависимость удельной электропроводности растворов **1** от ζ-потенциала по данным экстремальных значений этих величин

Учитывая низкие концентрации растворенных веществ, нанометровые размеры частиц и достаточно высокую величину электрокинетического потенциала, логично предположить, что наблюдаемые наноассоциаты представляют собой ансамбли, образование которых инициировано гидратированными ионами или молекулами растворенного вещества при участии ассоциированных структур или «упорядоченных слоев» воды.

В растворах низких концентраций фенозана калия (**2**), ацетилхолиниодида (**3**) обнаружены те же закономерности, что и в растворах мелафена: нелинейная концентрационная зависимость размеров наноассоциатов, прямо пропорциональная зависимость между удельной электропроводностью растворов и ζ - потенциалом (рис. 11).



2

Сопоставление концентрационных зависимостей параметров наноассоциатов, физико-химических свойств растворов в области низких и сверхнизких концентраций и биоэффектов **1-3** (микровязкость и структурное состояние мембран, скорость пероксидного окисления липидов мембран, энергетика митохондрий растительных и животных клеток, инкубированных в средах, содержащих **1-3** в соответствующих

Выражаю благодарность старш. преп. КГУ им. Ульянова-Ленина Шерману Е.Д. за помощь при исследовании систем методом корреляционного анализ.

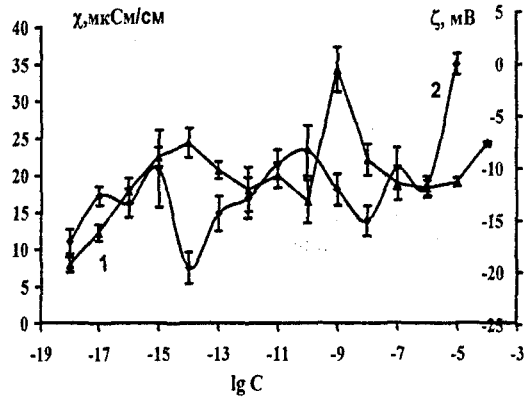


Рис. 11. Зависимость удельной электропроводности (1) водных растворов и ζ-потенциала (2) от концентрации **2**, 25°С

концентрациях, и т.д.), указывает на существование определенной закономерности: изменения биоэффектов наблюдаются в той же области концентраций, в которой происходят изменения параметров наноассоциатов и физико-химических свойств растворов; экстремальные значения биоэффектов, параметров частиц и характеристик раствора обнаруживаются в рамках одинаковых интервалов концентраций или при одинаковых концентрациях вещества.

В качестве примера на рис. 12 представлены концентрационные зависимости размера наноассоциатов, образующихся в растворе мелафена, и «биоэффекта» - скорости переноса электронов на конечном участке дыхательной цепи митохондрий печени, инкубированных в среде, содержащей мелафен в указанных на рисунке концентрациях.

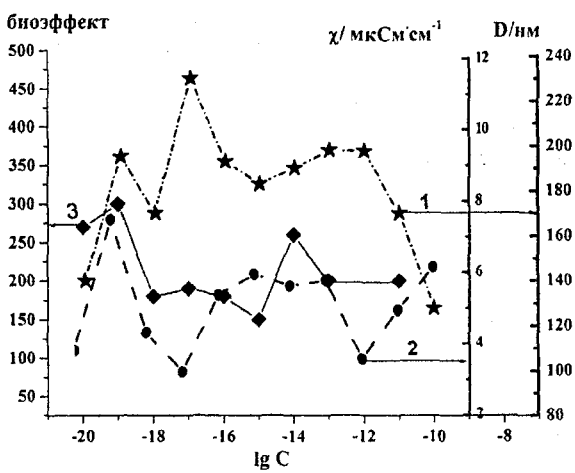
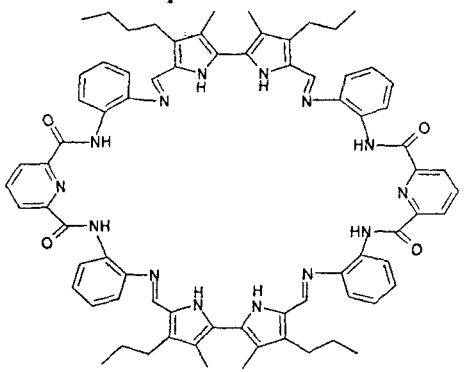


Рис. 12. Зависимость размеров (1) наноассоциатов, удельной электропроводности (2) и скорости переноса электронов на конечном участке дыхательной цепи митохондрий печени (3) * от концентрации 1

Как видно из данных рисунка 12, начиная с концентрации мелафена 10^{-10} моль/л и ниже, обе нелинейные концентрационные зависимости изменяются прямо пропорционально. Присутствие **1** в среде инкубации в концентрациях $2\cdot10^{-12}$, $2\cdot10^{-18}$-$2\cdot10^{-21}$ повышает скорости окисления NAD-зависимых субстратов дыхательной цепи митохондрий печени крыс приблизительно на 40%*. В этих же интервалах концентраций значительно изменяются параметры наноассоциатов в растворах **1** (рис. 12, рис. 7-9). Наблюдаемая взаимосвязь концентрационных зависимостей параметров наноассоциатов, удельной электропроводности и биоэффектов растворов **1-3** свидетельствует об определяющей роли образования и перестроек наноассоциатов в возникновении нелинейных концентрационных зависимостей физико-химических свойств и биоэффектов растворов БАВ низких и сверхнизких концентраций.

3.2 Самоорганизация растворов липофильного вещества в области низких концентраций

В качестве липофильнного соединения было исследовано макроциклическое гибридное пиридинпиррольное соединение (**4**), которое является селективным рецептором сульфат- и фосфат-анионов а также регулятором энергообмена растительных клеток. Все исследования проведены в растворах, содержащих 1об. % ДМФА.



4

Для получения информации о возможных процессах агрегации в растворах **4** получены УФ-спектры поглощения в интервале концентраций $2\cdot10^{-6}$-$2\cdot10^{-5}$ моль/л. Анализ УФ-спектров серии разбавленных растворов **4** выявил наличие нелинейной зависимости между концентрацией и молярным коэффициентом поглощения (k) в максимумах полос 278 и 346 нм, которое может быть следствием процессов агрегации в растворах этого соединения.

Таблица 2. Концентрация растворов **4** и молярный коэффициент поглощения (k) в максимумах полос 278, 346 нм

Концентрация, моль/л	k_{278}	k_{346}
$2\cdot10^{-5}$	40800	30500
$1\cdot10^{-5}$	49500	39300
$5\cdot10^{-6}$	58800	41250
$2\cdot10^{-6}$	47250	35500

Изучение растворов **4** методом динамического светорассеяния подтвердило образование в области концентраций 10^{-5}-10^{-7} моль/л агрегатов, размер которых по мере уменьшения концентрации линейно падает от 90 до 45 нм, а ζ-потенциал от -30 до -12 мВ (рис. 13). В этом интервале концентраций также практически линейно уменьшается и удельная электропроводность растворов. Дальнейшее уменьшение концентрации

**Концентрационная зависимость «биоэффекта» приведена с разрешения авторов по данным работы: И.В. Жигачева, Л.С. Евсеенко, Е.Б. Бурлакова, С.Г. Фаттахов, А.И. Коновалов//ДАН.-2009.-Т.427.-№5.-С.693-695.*

от $1 \cdot 10^{-7}$ моль/л до 10^{-14} моль/л приводит к изменению характера концентрационных зависимостей параметров наночастиц и удельной электропроводности растворов, которые в этом интервале концентраций сходны с концентрационными зависимостями, обнаруженными в растворах **1-3**. Размер ассоциатов и ζ-потенциал в области низких концентраций ($1 \cdot 10^{-14}$ - 10^{-7} моль/л) нелинейно изменяются от 60 до 140 нм и от -2 мВ до -10 мВ, соответственно. Существенная разница в характере концентрационных зависимостей, а также значениях параметров наноассоциатов,образующихся в интервалах концентраций выше и ниже $1 \cdot 10^{-7}$ моль/л, указывает на их различную природу. При концентрации $3 \cdot 10^{-7}$ - $1 \cdot 10^{-5}$моль/л соединение **4**, вероятно, образует агрегаты, состоящие из гидратированных молекул **4**. Можно предположить, что при концентрации $1 \cdot 10^{-14}$-$1 \cdot 10^{-7}$ моль/л в образование наноассоциатов, инициируемое гидратированными молекулами **4**, решающий вклад вносят упорядоченные структуры воды.

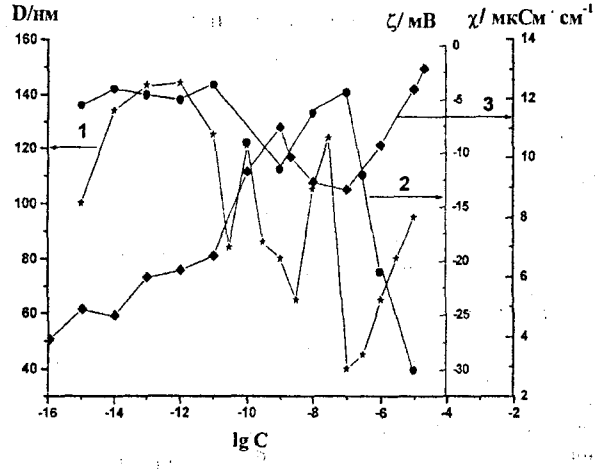


Рис. 13. Зависимость размера (1) и ζ-потенциала (2) наноассоциатов, образующихся в водных растворах **4**, а также удельной электропроводности (3) растворов от концентрации **4**, 25°С

Исследование взаимосвязи физико-химических свойств и параметров наноассоциатов, проведенное методом корреляционного анализа, показало, что в области концентраций 10^{-15} –10^{-5} моль/л коэффициент корреляции зависимости $\chi=f(\zeta)$ равен – 0,657 (с учетом знака ζ-потенциала), т.е. между удельной электропроводностью растворов **4** и ζ-потенциалом наноассоциатов существует взаимосвязь, которая носит нелинейный характер. В интервале обычных концентраций 10^{-7} – 10^{-5} моль/л зависимость между удельной электропроводностью растворов и ζ-потенциалом наноассоциатов практически линейна (коэффициент корреляции равен - 0.944) (рис. 14), в то время как в интервале низких концентраций 10^{-15} – 10^{-9} моль/л зависимость прослеживается гораздо менее отчетливо (коэффициент корреляции равен - 0.469). Отличие в коэффициентах корреляции зависимости $\chi=f(\zeta)$ в различных интервалах концентраций свидетельствуют в пользу того, что в этих интервалах концентраций в водных растворах **4** образуются ассоциаты, отличающиеся по своей природе.

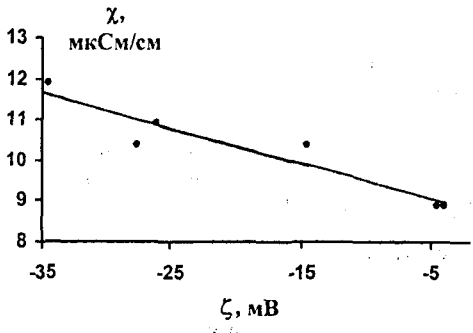


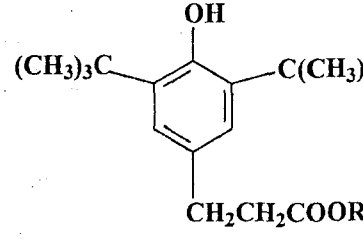
Рис. 14. Зависимость удельной электропроводности растворов **4** от ζ-потенциала наноассоциатов в области концентраций от 10^{-5} до 10^{-7} моль/л

Наличие нелинейных концентрационных зависимостей параметров наноассоциатов и физико-химических свойств растворов **4** в области низких концентраций позволило спрогнозировать биоэффект растворов **4** низких концентраций, который был проверен при изучении физиолого-биохимических параметров клеток корней пшеницы, инкубированных в растворах **4**[**]. Установлено, что водные растворы **4** влияют на энергообмен отсеченных корней пшеницы вплоть до концентрации 10^{-14} моль/л, оказывая «противоположный по знаку эффект» в интервалах обычных и низких концентраций. Растворы **4** ингибируют потребление кислорода клетками при обычных концентрациях ($1\cdot10^{-5}$, $1\cdot10^{-8}$ моль/л) и стимулируют при низких ($1\cdot10^{-13}$ моль/л). Обнаруженное нами расхождение параметров и природы ассоциатов, формирующихся в обычной и низкой концентрациях, вполне может быть причиной, обуславливающей противоположный физиологический эффект растворов **4** в указанных интервалах концентраций.

3.3. Самоорганизация растворов амфифильных веществ в широкой области концентраций

К выбранным амфифильным соединениям относятся ихфан С-10 (**5**) и ихфан С-8 (**6**), для которых ранее показаны биоэффекты в области низких концентраций, известное ПАВ ЦТАБ (**7**) и новое соединение - триэтиламмониевая соль 2-гидрокси-4-додецил-2-оксо-6-хлорбензо-[e]-1,2-оксафосфоринина (ФОПАВ, **8**).

Изотерма поверхностного натяжения, концентрационная зависимость удельной электропроводности указывают на то, что в области обычных концентраций **5** представляет собой катионное ПАВ, критическая концентрация мицеллообразования (ККМ)



5: R=$CH_2CH_2N^+(CH_3)_2C_{10}H_{21}Br^-$

6: R=$CH_2CH_2N^+(CH_3)_2C_8H_{17}Br^-$

[**] *Выражаю благодарность н.с. КИББ КазНЦ РАН к.б.н. Валитовой Ю.Н. за проведение работ по изучению влияния растворов соединения 4 на энергообмен отсеченных корней пшениц.*

которого составляет $8 \cdot 10^{-4}$ моль/л, размер мицелл в точке ККМ равен 100 нм, ζ-потенциал + 37 мВ (рис. 15).

Изучение растворов этого соединения в широкой области концентраций (10^{-18} – 10^{-2}моль/л) показало, что на концентрационных зависимостях существуют области локального снижения поверхностного натяжения (σ) и повышенных значений электропроводности (χ) (рис. 15). При сопоставлении концентрационных зависимостей физико-химических свойств растворов **5** и размеров наноассоциатов становится понятным, что появление локальных минимумов на изотерме поверхностного натяжения и экстремумов на зависимости удельной электропроводности, также как и в случае **1**, связано с образованием и изменением размеров ассоциатов.

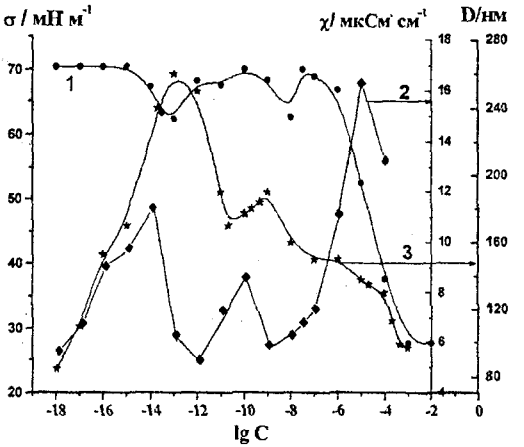


Рис. 15. Изотерма поверхностного натяжения (1), зависимость удельной электропроводности растворов (2), размера наноассоциатов (3) от концентрации **5**, 25°С

Проводя комбинированный анализ концентрационных зависимостей D, ζ-потенциала ассоциатов, поверхностного натяжения, удельной электропроводности растворов, можно получить определенное представление о природе ассоциатов в области сверхнизких, низких и обычных концентраций растворов.

На основании характера изменения концентрационных зависимостей σ, χ, D, ζ-потенциала всю область концентраций **5** можно условно разделить на несколько перекрывающихся интервалов. В первом интервале обычных концентраций от 10^{-5} моль/л до 10^{-2} моль/л происходит резкое изменение изотермы поверхностного натяжения растворов и ζ-потенциала от практически нулевых значений до десятков мВ со знаком «+» (рис. 15, 16). Во втором интервале от 10^{-7}-10^{-6} до 10^{-5}-10^{-4} моль/л поверхностное натяжение растворов **5** выходит на уровень величины σ для бидистиллированной воды, ζ-потенциал возрастает от нулевых значений до 5-7 мВ со знаком «-», размеры увеличиваются от 100 до 140 нм. В третьем интервале от 10^{-18} до 10^{-7}-10^{-6} моль/л происходит локальное снижение σ, нелинейное изменение D, χ, ζ-потенциала.

Совокупность полученных данных свидетельствует о том, что в области концентраций 10^{-5} - 10^{-2} моль/л в растворе **5** формируются предмицеллярные агретаты и мицеллы (ассоциаты из ионов ПАВ и связанных с ними противоионов), а в области 10^{-18}-10^{-6} моль/л образуются ансамбли, природа которых отлична от мицелл. В зависимости от концентрации раствора размер таких ансамблей, аналогичный размеру

наноассоциатов **1-4**, образующихся в области низких и сверхнизких концентраций, немонотонно изменяется от 80 до 230 нм, ζ-потенциал от -14 мВ до -5 мВ. Образование наноассоциатов **5**, так же как и **1-4**, вероятно, инициируется гидратированными ионами или молекулами **5** при участии упорядоченных структур воды. Также как и в растворах **1-4**, в случае растворов **5** в области низких и сверхнизких концентраций наблюдается синхронное изменение концентрационных зависимостей ζ-потенциала наноассоциатов и удельной электропроводности (χ) растворов (рис. 16).

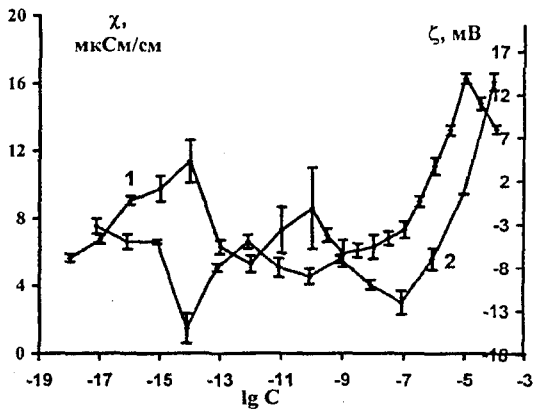


Рис. 16. Зависимость удельной электропроводности водных растворов **5** (1) и ζ-потенциала ассоциатов (2) от концентрации **5**, 25°С

Исследование взаимосвязи физико-химических свойств и параметров наноассоциатов, проведенное методом *корреляционного анализа* показало, что в области концентраций 10^{-17} –10^{-4} моль/л коэффициент корреляции зависимости $\chi=f(\zeta)$, вычисленный по данным экстремальных значений ζ-потенциала и удельной электропроводности, равен - 0.810 (с учетом знака ζ-потенциала). Также как и в случае гидрофильного соединения **1**, возникновение максимальных значений удельной электропроводности растворов в области низких и сверхнизких концентраций обусловлено, главным образом, появлением высоких значений электрокинетического потенциала наноассоциатов.

Сопоставление концентрационных зависимостей *ζ-потенциала наноассоциатов*, удельной электропроводности растворов **5** и биоэффекта (изменения структуры мембран эритроцитов, инкубированных в среде содержащей **5** в указанных концентрациях)[***], показало, что эти параметры взаимосвязаны: в области невысоких значений ζ-потенциала и электропроводности раствора (10^{-8}-10^{-11} моль/л) зафиксировано отсутствие изменений микровязкости мембран («зона молчания»), а в области повышенных значений ζ-потенциала и удельной электропроводности (10^{-4}-10^{-7}, 10^{-12}-10^{-15} моль/л) – увеличение микровязкости мембран эритроцитов (рис. 17). Выявленная взаимосвязь концентрационных зависимостей параметров наноассоциатов, физико-химических свойств растворов **1-5** и их биоэффектов указывает на определяющую роль параметров ассоциатов, образующихся в водных растворах этих соединений, в возникновение нелинейных зависимостей биоэффектов.

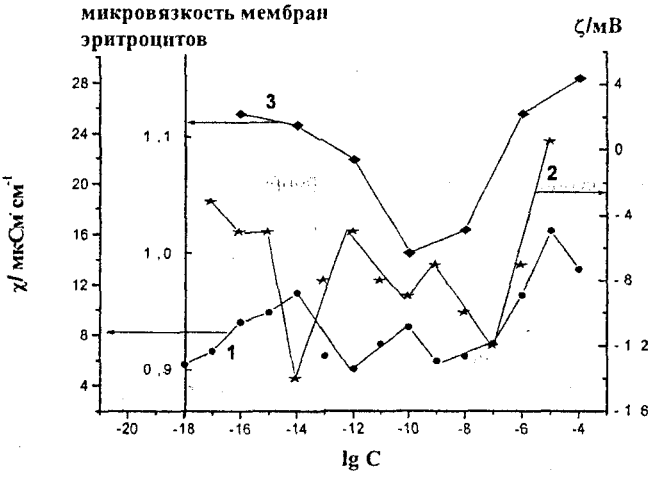
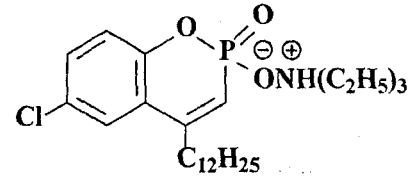


Рис. 17. Зависимость удельной электропроводности (1) водных растворов **5**, ζ-потенциала наноассоциатов (2), микровязкости мембран эритроцитов*** (3), от концентрации **5**

При изучении **6**, являющегося аналогом **5**, показано, что незначительное изменение структуры этих соединений приводит к существенным различиям в размерах и ζ-потенциале наноассоциатов, но практически не сказывается на ККМ растворов. Наноассоциаты систем **6** имеют гораздо больший размер и меньший ζ-потенциал, что, вероятно, является решающим фактором в проявляемой ими каталитической активности (см. раздел 3.4).

Изучение свойств растворов нового амфифильного фосфакумарина – триэтиламмониевой соли 2-гидрокси-4-додецил-2-оксо-6-хлорбензо[*e*]-1,2-оксафосфори-нина (**8**) показало, что **8** является коллоидным ПАВ, ККМ которого равна $7 \cdot 10^{-5}$ моль/л, размер и ζ-потенциал мицелл в области ККМ 90 нм и -76 мВ, соответственно (рис. 18, 20)



8

Установлено, что в отличие от рассмотренных выше веществ растворы соединения **8** характеризуются линейной концентрационной зависимостью удельной электропроводности растворов в области концентраций $10^{-15} - 10^{-7}$ моль/л (рис.19). Образования ассоциатов в растворах этого соединения ниже концентрации 10^{-6} моль/л зафиксировать не удалось. Полученные данные подтверждают наш вывод о том, что нелинейные концентрационные зависимости удельной электропроводности в области низких и сверхнизких концентраций растворов связаны с перестройкой образующихся в растворе ассоциатов, в отсутствие которых уменьшение концентрации вещества в растворе сопровождается линейным снижением удельной электропроводности.

****Концентрационная зависимость «биоэффекта» приведена с разрешения авторов по данным работы: О.М. Алексеева, Л.Д. Фаткуллина, Ю. А. Ким, Е. Б. Бурлакова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2007. - т. 143. - №4. - С. 402-406.*

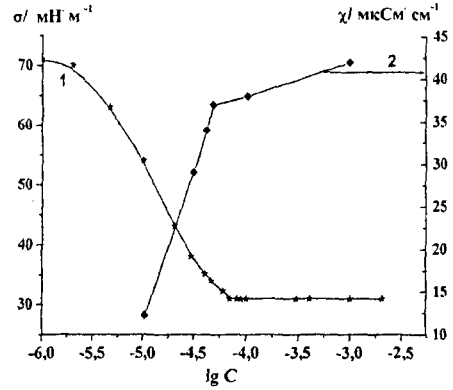


Рис. 18. Изотерма поверхностного натяжения (1), зависимость удельной электропроводности (2) водных растворов **8** от концентрации, 25°С

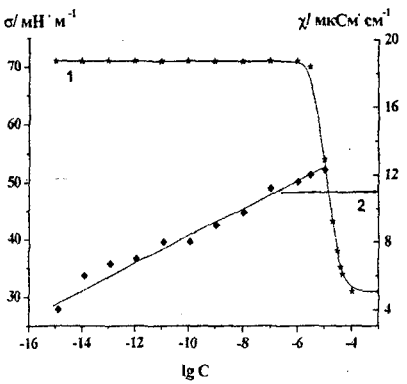


Рис. 19. Изотерма поверхностного натяжения (1), зависимость удельной электропроводности (2) водных растворов **8** от концентрации, 25°С

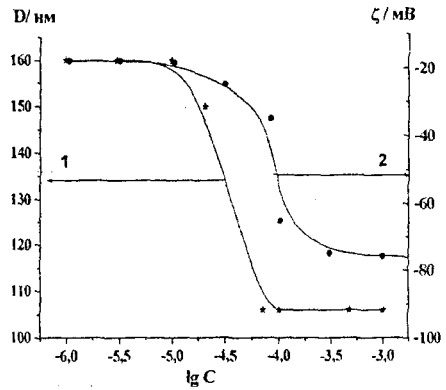


Рис. 20. Зависимость размеров (1) и ζ-потенциала (2) ассоциатов в водных растворах **8** от концентрации, 25°С

3.4. Каталитическая активность супрамолекулярных систем на основе амфифильных веществ в широкой области концентраций

Известно, что многие катионные и функциональные ПАВ являются мицеллярными катализаторами гидролиза эфиров кислот фосфора. Обычно каталитическая активность мицеллярных систем изучается, начиная с ККМ и выше. В данной работе каталитическая активность супрамолекулярных систем на основе соединений **5, 6** и **7** в модельной реакции гидролиза О-4-нитрофенил-О-этилхлорметилфосфоната (**9**) изучена в широкой области концентраций 10^{-10}-10^{-2} моль/л.

На рис. 20 приведены зависимости наблюдаемых констант скорости реакции гидролиза **9** от концентрации водных растворов соединений **5-7**. По мере увеличения концентрации веществ кинетические кривые для всех трех систем возрастают вплоть до 10^{-5} моль/л, затем в области 10^{-4} моль/л снижаются и снова возрастают, выходя на плато при 10^{-3} - 10^{-2} моль/л.

Можно заметить, что области концентраций, в которых происходят изменения характера кинетических кривых, совпадают с указанными выше концентрационными областями существования наноассоциатов и мицелл. Параметры мицеллярно катализируемой реакции, рассчитанные по данным рис. 20 в области концентраций $1\cdot10^{-4}$-$1\cdot10^{-2}$ моль/л, приведены в таблице 3. Значительные ускорения реакции в мицеллярных системах **5, 6** по сравнению с водой (в 23 000 и 15 000 раз) говорят о том, что **5, 6** - высокоэффективные катализаторы гидролиза эфиров кислот фосфора, каталитическая активность которых в 70 и 50 раз превышает каталитическую активность известного катализатора эфиров кислот фосфора ЦТАБ.

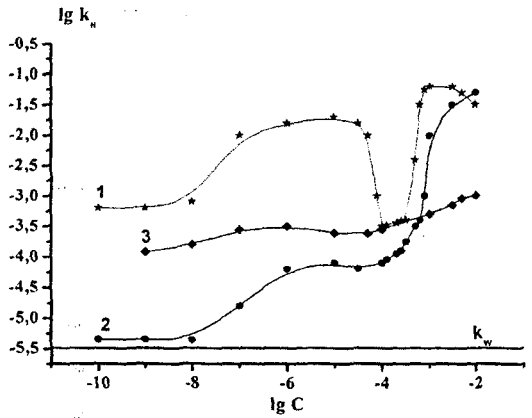


Рис. 20. Зависимость наблюдаемой константы скорости реакции гидролиза **9** от концентрации водных растворов **5** (1), **6** (2), **7** (3), pH=8.0, 25°C.

Таблица 3. Параметры реакции гидролиза О-4-нитрофенил-О-этилхлорметилфосфоната, катализируемой мицеллярными системами на основе соединений **5, 6** и **7** в области концентраций $1\cdot10^{-4}$ – $1\cdot10^{-2}$ моль/л, pH=8,0, 25°C

Соединение	k_m, c^{-1}	$K_{св}$, л/моль	ККМ, моль/л	k_m / k_w^*
5	$9{,}6\cdot10^{-2}$	900	$3{,}9\cdot10^{-4}$	23000
6	$6{,}0\cdot10^{-2}$	820	$7{,}7\cdot10^{-4}$	15000
7	$1{,}3\cdot10^{-3}$	370	$6{,}1\cdot10^{-4}$	320

* k_W – константа скорости гидролиза субстрата в воде, pH=8,0, 25°C

Каталитическая активность мицелл **5** в 1.5 раза выше, чем мицелл **6**. В домицеллярной области концентраций изученных соединений ($1\cdot10^{-10}$-$1\cdot10^{-4}$ моль/л), т.е. в области существования наноассоциатов, супрамолекулярная система на основе **5** приблизительно на два порядка активнее, чем система на основе **6**, и на порядок, чем система **7** (рис. 20). Несмотря на низкие концентрации **5**, **6**, **7** эффективность процесса гидролиза О-4-нитрофенил-О-этил-хлорметилфосфоната в системах высока. В системах на основе **5**, **7** и **6** при концентрации 10^{-6} моль/л, при которой величины наблюдаемых констант скорости максимальны, ускорения реакции по сравнению со скоростью гидролиза **9** в воде составляют три, два и один порядок, соответственно.

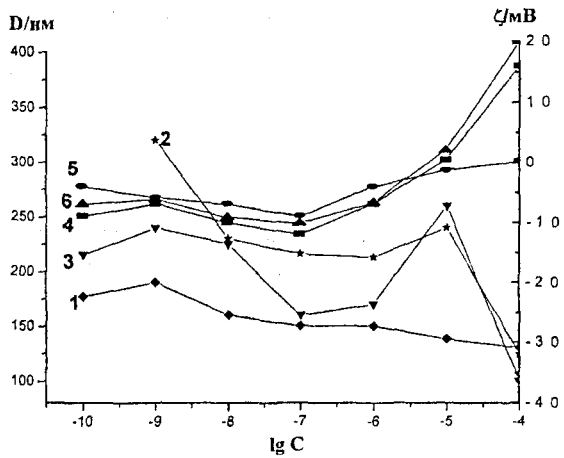


Рис. 21. Изменение размеров (1-3) и ζ-потенциалов (4-6) наночастиц, образующихся в системах на основе **5** (1, 4), **6** (2, 5) и **7** (3, 6) в зависимости от концентрации, 25°С

Кинетические кривые соответствуют изменению D и ζ-потенциала наноассоциатов (рис. 21): в системе на основе **5**, обладающей самой высокой реакционной способностью, размер наноассоциатов меньше, а ζ-потенциал больше, чем в системе на основе **6**. Например, при 10^{-7} моль/л размеры и ζ-потенциал наноассоциатов составляют 150 нм и -12 мВ и 220 нм и -9 мВ для систем **5** и **6**, соответственно. Параметры наноассоциатов в системе на основе **7**, также как и каталитическая активность, занимают промежуточное положение между **5** и **6**. Обнаруженная взаимосвязь свидетельствует о том, что для достижения высокой каталитической активности систем в низкой области концентраций необходимо оптимальное соотношение размера и заряда наноассоциатов, которое в рассматриваемых случаях достигается для систем **5** в интервале $1\cdot10^{-7}$-$1\cdot10^{-6}$ моль/л. Как видно из данных рис. 20 и 21, в области низких концентраций небольшие изменения параметров наноассоциатов приводят к существенным различиям в реакционной способности систем.

Основные результаты и выводы

1. На примере исследованного круга соединений установлено, что образование в высокоразбавленных (10^{-20} – 10^{-6} моль/л) водных растворах наноразмерных ассоциатов, способных при уменьшении концентрации вещества перестраиваться, нелинейно меняя размеры и электрокинетический потенциал, обуславливает появление нелинейных концентрационных зависимостей физико-химических свойств, что позволяет рассматривать такие растворы как самоорганизованные дисперсные системы. Водные растворы триэтиламмониевой соли 2-гидрокси-4-додецил-2-оксо-6-хлорбензо[е]-1,2-оксафосфоринина, в которых образования наноассоциатов в области концентраций ниже 10^{-6} моль/л зафиксировать не удалось, характеризуются в интервале концентраций (10^{-15} – 10^{-7} моль/л) линейной зависимостью удельной электропроводности растворов.

2. С использованием метода корреляционного анализа показано, что максимальные значения удельной электропроводности растворов дигидрата меламиновой соли дигидроксифосфиновой кислоты, макроциклического пиридин-пиррольного соединения, децил-диметил-{2-[3-(4-гидрокси-3,5-дитретбутил)фенилпропионилокси]-этил}-аммонийбромида в области низких и сверхнизких концентраций обусловлены главным образом увеличением электрокинетического потенциала образующихся в растворах наноассоциатов.

3. Супрамолекулярные системы на основе катионных поверхностно-активных веществ (ПАВ) ихфан С-8, ихфан С-10, ЦТАБ проявляют высокую каталитическую активность в реакции гидролиза О-4-нитрофенил-О-этилхлорметилфосфоната в области концентраций 10^{-7} – 10^{-6} моль/л ПАВ, сравнимую с каталитической активностью этих систем в интервале мицеллярных концентраций (10^{-3} – 10^{-2} моль/л). Установлено, что эффективность исследованных каталитических систем в области низких концентраций зависит от параметров наноассоциатов, строения и концентрации растворов ПАВ.

4. Выявлена концентрационная взаимосвязь между нелинейным изменением биоэффектов, параметров наноассоциатов и физико-химических свойств растворов биологически активных веществ различной природы в области низких и сверхнизких концентраций: экстремальные значения биоэффектов, параметров ассациатов и характеристик раствора обнаруживаются практически в одинаковых интервалах концентраций.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

Статьи:

1. Коновалов, А.И. Супрамолекулярные системы на основе дигидрата меламиновой соли бис(оксиметил)фосфиновой кислоты (мелафена) и поверхностно-активных веществ. Сообщение 1. Строение и самоассоциация мелафена в воде и хлороформе [Текст] / А.И. Коновалов, И.С. Рыжкина, Л.И. Муртазина, А.П. Тимошева, Р.Р. Шагидуллин, А.В.Чернова, Л.В. Аввакумова, С.Г. Фаттахов // **Изв. АН. Сер. хим.** – 2008. - №6. - С.1207-1214.

2. Рыжкина, И.С. Свойства супрамолекулярных наноассоциатов, образующихся в водных растворах низких и сверхнизких концентраций биологически активных ве-

ществ [Текст]/ И.С. Рыжкина, Л.И. Муртазина, Ю.В. Киселева, академик А.И. Коновалов // **Доклады АН**. – 2009.- Т. 428. - № 4. - С. 487-491.
3. Рыжкина, И.С. Супрамолекулярные системы на основе амфифильных производных биологически активных фенолов: самоорганизация и реакционная способность в широкой области концентраций [Текст] / И.С. Рыжкина, Л.И. Муртазина, Ю.В. Киселева, академик А.И. Коновалов // **Доклады АН.** -2009.- Т. 428. - № 5. – С. 628-632.
4. Пальмина, Н. П. Водные растворы фенозана калия: влияние на структуру биологических мембран и электропроводность [Текст] / Н. П. Пальмина, Т. Е. Часовская, И. С. Рыжкина, Л. И. Муртазина, академик А. И. Коновалов // **Доклады АН**.- 2009. – Т. 429. - № 1. - С. 128-131.
5. Валитова, Ю.Н. Действие анионофора на физиолого-биохимические параметры клеток корней пшеницы [Текст] / Ю. Н. Валитова, Ю.М. Каргаполова, С.Ю. Краснобаева, Ф.В. Минибаева, Л.И. Муртазина, И.С. Рыжкина, Е.А. Катаев // Биология: традиции и инновации в XXI веке. Материалы I Всероссийского конгресса студентов и аспирантов-биологов «Симбиоз Россия-2008» с международным участием 6-10 июля 2008г. Изд-во КГУ. - 2008. - С. 54-57.

Тезисы докладов:

6. Муртазина, Л.И. Супрамолекулярные системы на основе новых амфифильных производных бензо[е]-1,2-оксафосфоринининов и поверхностно-активных веществ / Л.И. Муртазина, И.С. Рыжкина, А.В. Немтарев, В.Ф. Миронов, А.Т. Губайдуллин, А.И. Коновалов // XIV Всероссийская конференция «Структура и динамика молекулярных систем». - Тезисы докладов. - Выпуск XIV. - Казань: Казанский государственный университет им. В.И. Ульянова-Ленина. - 2007. - С. 161.
7. Киселева, Ю.В. Мицеллообразующие свойства дезоксихолата натрия в присутствии биологически-активных веществ различной природы / Ю.В. Киселева, Л.И. Муртазина, И.С. Рыжкина, А.П. Тимошева, Е.А. Катаев, А.И. Коновалов //XIV Всероссийская конференция «Структура и динамика молекулярных систем». - Тезисы докладов. - Выпуск XIV. - Казань: Казанский государственный университет им. В.И. Ульянова-Ленина. - 2007. - С. 109.
8. Ryzhkina, I.S. Supramolecular systems based on melafen and surfactants / I.S. Ryzhkina, L.I. Murtazina, A.P.Timosheva, Yu.V. Kiseleva, S.G. Fattakhov, A.I. Konovalov // XVIII Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. - Тезисы докладов. – Москва. – 2007. - Т.5. - С.111.
9. Муртазина, Л.И. Ассоциация мембранотропных макроциклических соединений и их взаимодействие с ПАВ / Л.И. Муртазина, И.С. Рыжкина, Е.А. Катаев, Ю.Н. Валитова, А.И. Коновалов // XIX Всероссийский Симпозиум «Современная химическая физика». - Тезисы докладов. - Пансионат МГУ «Буревестник». - 2007. - С. 378.
10. Ryzhkina, I.S. Supramolecular systems based on new hybrid membranotropic macrocycle and surfactants / I.S. Ryzhkina, L.I. Murtazina, E.A. Kataev, Yu.N. Valitova, A.I. Konovalov // XIth International Seminar on Inclusion Compounds ISIC-11. – Abstracts. - Kyiv. - 2007. - P. 154.6.
11. Муртазина, Л.И. Взаимосвязь физико-химических свойств и биоэффектов водных растворов мелафена в сверхнизких концентрациях /Л.И. Муртазина, И.С. Рыжкина, С.Г. Фаттахов, Е.Д. Шерман, А.И. Коновалов // IV Международный симпозиум «Механизмы действия сверхмалых доз». - Тезисы докладов. - М.: РУДН. - 2008г. - С.74.
12. Муртазина, Л.И. Каталитическая и мембранная активность супрамолекулярных систем на основе макроциклов амидо-иминного типа в области низких концентраций / Л.И. Муртазина, И.С. Рыжкина, Ю.Н Валитова, С. Ю. Краснобаева, Е.А. Катаев.

А.И. Коновалов // IV Международный симпозиум «Механизмы действия сверхмалых доз». - Тезисы докладов. - М.: РУДН – 2008. - С.75.

13. Муртазина, Л.И. Влияние мембранотропных макроциклов амидо-иминного типа на каталитическую активность Р-содержащих ПАВ /Л.И. Муртазина, И.С. Рыжкина, Ю.Н. Валитова, А.В. Немтарев, Е.А. Катаев, А.И. Коновалов // Международная научно-практическая конференция «Достижения супрамолекулярной химии и биохимии в ветеринарии и зоотехнии». - Тезисы докладов. – Москва. – 2008. - С. 7.

14. Murtazina, L.I. Supramolecular systems based on new amido-imine-type hybrid macrocycles: association and membranotropic properties / L.I. Murtazina, I.S. Ryzhkina I.S., A.P. Timosheva, A.V. Chernova, A.I. Konovalov, Yu.N. Valitova, Yu.M. Kargapolova, S.Yu Krasnobaeva, E.A. Kataev // 1st International Symposium «Supramolecular and nanochemistry: toward applications». - Book of Abstracts. - Kharkov. - 2008. – P. 2-7.

15. Муртазина, Л.И. Супрамолекулярные каталитические системы на основе новых (Р-,N)-содержащих поверхностно-активных веществ и амфифильных каликс[4]резорцинаренов / Л.И. Муртазина, И.С. Рыжкина, А.В. Немтарев, В.Ф. Миронов, А.И. Коновалов // XV Всероссийская конференция «Структура и динамика молекулярных систем». - Тезисы докладов. - Йошкар-Ола. - 2008. - С. 148.

16. Муртазина, Л.И. Ассоциация и мембранная активность новых гибридных макроциклов амидо-иминного типа в области низких концентраций / Л.И. Муртазина, И.С. Рыжкина, А.П. Тимошева, А.В. Чернова, А.И. Коновалов, Ю.Н. Валитова, Ю.М. Каргаполова, С.Ю. Краснобаева, Е.А. Катаев // Научная конференция «Органическая химия для медицины». - Тезисы докладов. - г. Черноголовка. – 2008. - С. 165.

17. Рыжкина, И.С. Физико-химические свойства растворов препарата мелафен в области низких концентраций / И.С. Рыжкина, А.И. Коновалов, Л.И. Муртазина, А.П. Тимошева, А.В.Чернова, С.Г. Фаттахов, О.М. Алексеева // Научная конференция «Органическая химия для медицины». – Тезисы докладов. - г. Черноголовка. – 2008. - С. 221.

18. Konovalov, A.I. The features of self-organization of individual and mixed solutions of some amphiphilic biological active compounds in large concentration region /A.I. Konovalov, I.S. Ryzhkina, L.I. Murtazina, Yu. V. Kiseleva, D.N. Manzhukova // XVII International Conference on Chemical Thermodynamics in Russia. – Abstracts. – Kazan. – 2009. – V.1. – P. 124.

19. Коновалов, А.И. Новые подходы к исследованию растворов биологически активных веществ в области низких и сверхнизких концентраций: структурообразование, физико-химические свойства, биоэффекты / А.И. Коновалов, И.С. Рыжкина, Л.И. Муртазина // Научно-практическая конференция «Биологически активные вещества: фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения». – Тезисы докладов. - Новый Свет, Крым. – 2009. – С. 319.

20. Муртазина, Л.И. Наносистемы на основе алкилированного п-сульфонатокаликс[6]арена и фосфокумарина: образование и каталитическая активность в широкой области концентраций/ Л.И. Муртазина, И.С. Рыжкина, А.В. Немтарев, В.Ф. Миронов, С.Е. Соловьева, Л.М. Пилишкина, А.И. Коновалов // VII Международная научная конференция по лиотропным жидким кристаллам и наноматериалам. – Тезисы докладов. – Иваново. – 2009. – С. 134.

Отпечатано в ООО «Печатный двор».
г. Казань, ул. Журналистов, 1/16, оф.207
Тел: 272-74-59, 541-76-41, 541-76-51.
Лицензия ПД №7-0215 от 01.11.2001 г.
Выдана Поволжским межрегиональным
территориальным управлением МПТР РФ.
Подписано в печать 19.11.2009г. Усл. п.л 1,5
Заказ № К-6741. Тираж 120 экз. Формат 60х84 1/16.
Бумага офсетная. Печать - ризография.