

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
ТВЕРСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

Адамян Анна Нориковна

**ПРОЦЕССЫ САМООРГАНИЗАЦИИ В ВОДНЫХ РАСТВОРАХ
L-ЦИСТЕИНА С УЧАСТИЕМ СОЛЕЙ СЕРЕБРА,
ВОДОРАСТВОРИМЫХ ПОЛИМЕРОВ И ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ
ОБЛУЧЕНИЯ**

Специальность 1.4.4. – Физическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата химических наук

Научный руководитель
доктор химических наук, профессор,
заслуженный работник высшей школы РФ

Пахомов Павел Михайлович

Тверь – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список условных сокращений	6
ВВЕДЕНИЕ	7
Глава 1. Процессы самоорганизации в растворах и супрамолекулярные гели (литературный обзор)	18
1.1. Аминокислота L-цистеин: строение, свойства, области применения	18
1.2. Соли серебра и области их использования	20
1.3. Основные положения супрамолекулярной химии	22
1.3.1. Принципы супрамолекулярной химии	22
1.3.2. Понятие, строение и свойства супрамолекулы в супрамолекулярной химии	24
1.3.3. Процессы самоорганизации в растворах с участием низкомолекулярных соединений, приводящие к формированию супрамолекулярных цепей	25
1.3.4. Процессы самоорганизации в водных растворах с участием L-цистеина катионов металлов	27
1.4. Общие сведения о гелях	29
1.4.1. Классификация гелей	29
1.4.2. Способы синтеза гелей	31
1.4.3. Особенности процесса гелеобразования	35
1.4.4. Гидрогели, их свойства и методы получения	37
1.4.5. Применение гелей и гидрогелей	38
1.5. Супрамолекулярные гели (СМГ) на основе водных растворов простейших серосодержащие аминокислот и нитрата серебра	39
1.5.1. Получение СМГ на основе низкоконцентрированного водного раствора L-цистеина и нитрата серебра (цистеин-серебряный раствор – ЦСР)	41

	1.5.2. Методы исследования ЦСР и СМГ	45
	1.5.3. Процессы самоорганизации и гелеобразования в ЦСР	46
	1.5.4. Строение, свойства и возможное применение СМГ	50
	1.6. Использование УФ излучения для дезинфекции продуктов и получения НЧС	51
	1.7. Гидрогели на основе водорастворимых полимеров	53
Глава	2. Объекты и методы исследования	56
	2.1. Используемые химические реактивы и объекты исследования	56
	2.2. Методика приготовления ЦСР и СМГ	56
	2.2.1. Получение смешанных водных растворов и гелей при использовании ЦСР и водорастворимых полимеров	60
	2.2.2. Методика облучения образцов дневным светом и УФ излучением	61
	2.3. Физико-химические методы исследования процессов самоорганизации и гелеобразования, строения и свойств полученных образцов	64
	2.3.1. Изучение структуры ЦСР и СМГ методом УФ спектроскопии	64
	2.3.2. Изучение состава и строения ЦСР и СМГ методом Фурье-ИК спектроскопии	64
	2.3.3. Измерение размера рассеивающих частиц методом динамического светорассеяния (ДСР) и определение их дзета-потенциала	66
	2.3.4. Визуализация наночастиц в ЦСР методом анализа траектории наночастиц	67

	2.3.5. Анализ строения ЦСР и СМГ методом просвечивающей электронной микроскопии, совмещенной с методом электронографии	68
	2.3.6. Изучение морфологии ЦСР и СМГ методом сканирующей электронной микроскопии, совмещенной с методом рентгеноспектрального электронно-зондового анализа (элементный анализ)	68
	2.3.7. Исследование структуры и динамики СМГ методом спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР)	69
	2.3.8. Оценка вязкости ЦСР и СМГ методом вибрационной вискозиметрии и оценка прочности ЦСР и СМГ	70
	2.3.9. Измерение кислотности и проводимости ЦСР и СМГ методом кондуктометрии и рН-метрии	70
Глава	3. Процессы самоорганизации и гелеобразования в водном растворе L-цистеина и ацетата серебра	73
	3.1. Способ синтеза супрамолекулярного гидрогеля на основе водного раствора L-цистеина и ацетата серебра	73
	3.2. Процессы самоорганизации и гелеобразования в ЦСР с различными солями-инициаторами гелеобразования	75
	3.3 Процессы самоорганизации в цистеин-серебряном дейтерированном растворе	93
Глава	4. Исследование влияния дневного света, УФ облучения и водорастворимых полимеров на строение и физико-химические свойства ЦСР и СМГ	99
	4.1. Влияние дневного света на характер самоорганизации и строение ЦСР и СМГ	99

4.2. Изменение строения, свойств и характера самоорганизации в ЦСР и СМГ под воздействием УФ излучения	104
4.3. Процессы самоорганизации в ЦСР при введении поливинилового спирта (ПВС) и карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ)	111
4.3.1. Процессы самоорганизации в ЦСР при введении ПВС	112
4.3.2. Процессы самоорганизации в ЦСР при введении КМЦ	119
4.4. Процессы самоорганизации в ЦСР при введении полигексаметиленгуанидин гидрохлорила (ПГ)	122
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	129
ВЫВОДЫ	130
Публикации в изданиях, рекомендованных ВАК России	132
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК	135

Список условных сокращений:

ЦСР – цистеин-серебряный раствор;

СМГ - супрамолекулярный гидрогель;

НЧС – наночастицы серебра;

МС – меркаптид серебра;

ПВС – поливиниловый спирт;

КМЦ – карбоксиметилцеллюлоза;

ПГ - полигексаметиленгуанидин гидрохлорид;

УФ – ультрафиолетовый;

ИК – инфракрасный;

ПЭМ – просвечивающая электронная микроскопия;

СЭМ – сканирующая электронная микроскопия;

ДСР – динамическое светорассеяние.

ЯМР – ядерный магнитный резонанс

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Настоящая работа посвящена изучению строения и свойств супрамолекулярных систем на основе водных растворов L-цистеина, солей серебра и водорастворимых полимеров.

Супрамолекулярная химия — один из наиболее актуальных разделов современной химии. Ж.-М. Лен является основоположником супрамолекулярной химии и за ее развитие в 1987 г. получает Нобелевскую премию [1-3]. Процессы самоорганизации (самосборки), протекающие в природе с образованием супрамолекулярных систем, являются основной движущей силой в супрамолекулярной химии и привлекают внимание многих ученых мира. Во большинстве случаев механизм процессов самоорганизации до конца не изучен. Супрамолекулярные системы — это системы, в которых молекулы объединяются в более крупные структуры благодаря слабым нековалентным взаимодействиям, таким как водородные связи, ван-дер-ваальсовы силы, ионные и другие взаимодействия [4-6]. Интерес к этим системам связан с их потенциальными применениями в различных областях, таких как оптические материалы, катализ, лекарства и т.д. [7,8].

Одной из таких супрамолекулярных систем являются супрамолекулярные гели (СМГ), пространственная сетка которых построена за счет слабых взаимодействий между низкомолекулярными соединениями (гелеобразователями) [9,10]. Широко в природе представлены природные полимерные гидрогели (желатин, агар и др.). Однако большой интерес сегодня вызывают СМГ на основе простейших аминокислот и других биосоединений. Так, например, в 2004 г. на кафедре физической химии был открыт СМГ на основе низко концентрированного водного раствора L-цистеина и нитрата серебра, обладающий тиксотропными свойствами [9]. Данное явление можно назвать парадоксальным, ведь концентрация дисперсной фазы в воде составляет всего 0,01% по массе. Удивительно, как может такое малое количество

молекул растворенного вещества, хаотично двигаясь относительно друг друга на больших расстояниях, «находить» друг друга и организовывать большие агрегаты, а затем, и цепочки из этих агрегатов, тем самым структурируя воду. Гелеобразование в водном растворе L-цистеина и солей серебра служит примером процессов самоорганизации в растворах. Результатом этих процессов являются СМГ, в которых наряду с пластической формосохраняемостью часто наблюдается явление тиксотропии.

Гидрогели на основе низко концентрированных водных растворов L-цистеина и солей серебра (цистеин-серебряные растворы – ЦСР) являются удобной модельной системой для изучения процессов самоорганизации и механизма гелеобразования в наноструктурированных системах на основе низкомолекулярных соединений, особенно принимая во внимание простоту их синтеза и возможность модификации. Изучение процесса гелеобразования в растворах с низким содержанием растворенных веществ является важной и интересной научной проблемой ввиду того, что физика подобных систем еще недостаточно изучена.

С другой стороны, ранее было обнаружено [9], что ЦСР и СМГ на их основе обладают высокими антимикробными свойствами, что представляет практический интерес. Кроме того, по сравнению с антибиотиками, у медицинских препаратов, содержащих серебро, имеется существенное преимущество: отсутствует резистентность к различным микроорганизмам.

В последнее время, в связи с высоким спросом на медицинские препараты, которые имеют широкий спектр антибактериальных и противогрибковых свойств и обладают нетоксичными для человека и одновременно четко выраженными противомикробными свойствами, исследования в направлении создания новых бактерицидных материалов чрезвычайно актуальны.

Хорошо известно [11], что серебро обладает высокими бактерицидными свойствами. Серебро в медицине может использоваться в

виде коллоидного раствора из нано- и микрочастиц металлического серебра или серебряной воды, в которой серебро представлено в ионной форме (Ag^+) [12].

В свою очередь аминокислота L-цистеин широко распространена в природе. Цистеин может синтезироваться в организме млекопитающих из серина с участием метионина как источника серы, а также АТФ и витамина В6. Цистеин способствует обезвреживанию некоторых токсических веществ и защищает организм от повреждающего действия радиации, т. е. имеет антиоксидантные свойства. При этом его антиоксидантное действие усиливается при одновременном приеме витамина С и селена. Нередко данную аминокислоту используют в качестве вспомогательного средства при лечении некоторых заболеваний: гриппа, ангины, простуды, болезней печени и т.д. L-цистеин является уникальной аминокислотой, в состав которой входит три функциональных группы: амино-, тиольная и карбоксильная группы. Именно благодаря наличию тиольной SH-группы в L-цистеине имеется возможность связывать такие металлы, как серебро, золото [13]. Данное свойство дает возможность получать гидрогели с участием этих металлов [10].

Большой интерес вызывает также возможность использовать гелевую сетку в качестве материала для транспортировки (доставки) лекарственных веществ в «больную» точку организма.

Изучение структурирования растворов важно также для разработки новых технологий, в частности биотехнологий [14]. Так, к примеру, гели имеют все шансы исполнять роль структурной почвы для биомедицинских веществ и работать в качестве интенсивной матрицы на биологическом уровне.

Степень разработанности темы исследования.

Супрамолекулярные гели на основе водных растворов L -цистеина и нитрата серебра исследовались ранее на кафедре физической химии

Тверского государственного университета под руководством профессора Пахомова П.М. Так в диссертационных работах В.М. Спиридоновой [15] «Супрамолекулярные гидрогели на основе L-цистеина и нитрата серебра: получение, структура и физико-химические свойства» и О.А. Барановой [16] «Физико-химические аспекты самоорганизации супрамолекулярной системы на основе водного раствора L-цистеина и нитрата серебра» были установлены концентрационные и температурные диапазоны формирования ЦСР и СМГ, изучено их строение и свойства, установлена микробиологическая активность для ряда грамположительных и грамотрицательных бактерий. Было установлено, что для получения СМГ на основе ЦСР смешивают водные растворы L-цистеина и нитрата серебра, обеспечивая при этом определенный избыток ионов серебра. Образующиеся гидрогели обладали тиксотропными свойствами, т.е. при легком встряхивании переходили в состояние раствора, а в состоянии покоя снова становились гелями. Однако не было известно, образуются ли СМГ с другими растворимыми солями серебра (например, ацетатом серебра), как влияет анион соли на процессы самоорганизации.

Ранее было обнаружено, что при длительном нахождении ЦСР и СМГ на свету они приобретали желтую окраску, однако механизм этого явления не был исследован. Наряду с созданием эффективных жидких бактерицидных материалов представляет интерес получение бактерицидных пленок, волокон и тканей на основе ЦСР и СМГ.

В связи с этим была сформулирована цель данной работы.

Целью работы являлось комплексное изучение процессов самоорганизации и гелеобразования в водных растворах L-цистеина и солей серебра, а также при добавлении в ЦСР водорастворимых полимеров и под воздействием облучения (дневной свет и УФ излучение).

Для достижения данной цели были поставлены следующие **задачи**:

1. Исследовать возможность синтеза СМГ на основе водных растворов L-цистеина и ацетата серебра. Сравнить процессы самоорганизации и

гелеобразования в ЦСР с использованием ацетата и нитрата серебра. Провести комплексное исследование структуры и свойств ЦСР и СМГ с помощью различных физико-химических методов.

2. Изучить процессы самоорганизации и гелеобразования в ЦСР на основе дейтерированной воды.
3. Установить возможности получения растворов, гидрогелей и пленок на основе ЦСР и водных растворов полимеров (поливиниловый спирт – ПВС, карбоксиметилцеллюлоза – КМЦ и полигуанидин - ПГ).
4. Выяснить влияние облучения (дневной свет и УФ излучение) на процесс самоорганизации и гелеобразования в ЦСР с участием различных солей серебра (нитрат, ацетат и нитрит серебра).
5. Изучить бактерицидные свойства, а также биологическую активность ЦСР по отношению к клеткам карциномы молочной железы.

Научная новизна диссертационной работы заключается в том, что в ней впервые экспериментально получены СМГ на основе водного раствора L-цистеина и ацетата серебра (ЦСР), исследованы строение и свойства ЦСР и СМГ. В результате комплексных физико-химических исследований установлено, что избыток ионов серебра по отношению к L-цистеину для образования геля составляет 1.21-1.33. Показано, что при таком избытке серебра в растворе формируются супрамолекулярные цепи из молекул меркаптида серебра (МС). Молекула МС в растворе представляет цвиттер-ион. Процесс образования супрамолекулярных цепей («созревание» ЦСР) при комнатной температуре составляет от 3 до 6 часов. Введение в созревший ЦСР незначительного количества ($\leq 0.01\%$) инициатора гелеобразования (соли металлов – сульфаты, хлориды, вольфраматы, молибдаты и др.) вело к, практически, мгновенному образованию пространственной сетки СМГ. Показано, что на строение и морфологию СМГ существенное влияние оказывает заряд катиона и аниона. Установлена возможность получения ЦСР и СМГ с использованием D₂O.

Исследовано влияние облучения (УФ излучение и дневной свет) на созревший ЦСР и СМГ. Показано, что под действием облучения происходит восстановление $Ag(I)$ до $Ag(0)$ и образование наночастиц серебра (НЧС), покрытых молекулами МС и олигомерами супрамолекулярных цепей. При этом ЦСР и СМГ окрашивались сначала в желтый, а затем коричневый цвет. СМГ постепенно разрушался.

Установлена хорошая смешиваемость водных растворов ЦСР с водными растворами ПВС, КМЦ и ПГ. Получены прочные пленки при содержании ПВС и КМЦ в смешанном растворе 1-2%. Из-за низкой молекулярной массы ПГ пленки получить не удалось.

Доказаны хорошие антибактериальные и цитостатические свойства новых ЦСР и СМГ. Обнаружено, что смешанный раствор на основе L-цистеина, ацетата серебра и ПГ обладал воздействием на более широкий круг бактерий, так как ПГ дополнительно сам обладает антибактериальными свойствами.

Теоретическая и практическая значимость работы. Водные системы (ЦСР и СМГ) представляют собой удобные объекты для проведения всесторонних физико-химических исследований с целью выяснения механизмов, происходящих в них процессов самоорганизации и гелеобразования. Полученные результаты важны именно для понимания процессов самоорганизации и гелеобразования в наноструктурированных системах на основе низкомолекулярных соединений. Установлена хорошая смешиваемость ЦСР с водорастворимыми полимерами (ПВС и КМЦ) и возможность получения на их основе пленок. В работе доказано формирование НЧС в ЦСР и СМГ при облучении образцов дневным светом и УФ излучением.

С практической точки зрения выполненные исследования интересны в целях дальнейшего использования ЦСР, СМГ и пленок на их основе в биомедицинских целях. Выяснено, что ЦСР и СМГ обладают противомикробными свойствами, оказывают разрушительное действие на

грамположительные и грамотрицательные бактерии, грибок. Также установлено, что СМГ обладают противоопухолевым свойством, в частности показали биологическую активность против клеток карциномы молочной железы. В связи выше перечисленными свойствами полученные системы могут быть использованы в медицине, косметологии и фармацевтике. Высокая чувствительность ЦСР и СМГ к УФ излучению и дневному свету может найти применение в фотоэлектронике.

Методология и методы исследования. Методология работы основывается на комплексном использовании современных физико-химических методов исследования: оптическая, электронная и атомно-силовая микроскопия, электронография, энерго-дисперсионная рентгеновская спектроскопия (элементный анализ), ИК и УФ спектроскопия, спектроскопия ЯМР, динамическое и электрофоретическое светорассеяние, анализ траектории наночастиц, вискозиметрия, кондуктометрия, рН-метрия, антибактериальные и цитостатические испытания.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Главной структурной единицей созревшего ЦСР, полученного с использованием более безопасной для организма человека соли ацетата серебра и L-цистеина, является меркаптид серебра (в растворе цвиттер-ион). Механизм самоорганизации в ЦСР обусловлен способностью серебра замещать водород в тиольной группе L-цистеина с образованием МС. При определенном избытке ацетата серебра по отношению к L-цистеину из молекул МС за счет донорно-акцепторного взаимодействия образуются супрамолекулярные цепи (созревание раствора). Добавление в созревший ЦСР инициатора гелеобразования (соли различных металлов) приводит к связыванию супрамолекулярных цепей за счет водородных связей и солевых мостиков в пространственную сетку и быстрому образованию СМГ. ЦСР и СМГ имеют высокие антибактериальные и цитостатические свойства.

2. В растворе L-цистеина и ацетата серебра на основе дейтерированной воды также происходит процесс самоорганизации с образованием супрамолекулярных цепей, но из-за большей энергии водородного связывания в растворах с D₂O образуются кластеры и агрегаты из супрамолекулярных цепей большего размера. В случае с обычной водой возможна локализация ацетатной заряженной группы в ядре супрамолекулярного кластера.

3. ЦСР хорошо совместим с водными растворами биосовместимого ПВС и биосовместимого, биоразлагаемого полисахарида (КМЦ). При концентрации полимера в растворе менее 0.1% возможно получение супрамолекулярного тиксотропного геля, а при концентрациях полимера более 0.5% образуются устойчивые физические гели макромолекулярной природы и появляется возможность получения пленочного материала. Иными словами, супрамолекулярная природа пространственной сетки геля сменяется макромолекулярной. Рассматриваемые смешанные водные растворы предполагается использовать для получения биоактивных пленочных материалов.

4. Под воздействием дневного света и УФ облучения в ЦСР и СМГ ионная форма серебра восстанавливается в металлическую и образуются НЧС. При этом НЧС имеют металлический сердечник и корону из молекул МС. Формирование НЧС в ЦСР и СМГ сопровождается окрашиванием системы сначала в желтый, а затем в коричневый цвет и разрушением супрамолекулярных цепей в созревшем растворе и геле.

5. Совместимость ЦСР с водным раствором бактерицидного олигомера ПГ и образование пространственной сетки гидрогеля уже без использования соли-инициатора путем связывания длинных молекул ПГ молекулами МС. Применение таких гидрогелей в медицине в качестве антибактериальных и противогрибковых средств расширяет круг поражаемых микробов.

Публикации. Основные результаты работы изложены в 15 публикациях, входящих в перечень ВАК, из них 7 работ в изданиях,

индексируемых в базах данных WoS, Scopus. Материалы диссертации поддержаны двумя патентами РФ. Полученные в диссертации результаты докладывались автором на 32 всероссийских и международных конференциях по профилю выполнявшихся исследований.

Личный вклад автора. Все основные результаты диссертации получены автором самостоятельно. Результаты исследований обсуждались с научным руководителем. Автор впервые самостоятельно синтезировал и изучил условия получения ЦСР и СМГ на основе L-цистеина и ацетата серебра, исследовал строение физические и химические свойства СМГ. Получение композиционных растворов, гидрогелей и пленок с использованием ЦСР и водорастворимых полимеров также осуществлялось диссертантом самостоятельно. Результаты, полученные с использованием методов электронной микроскопии, антибактериальные и цитостатические исследования осуществлялись совместно с соавторами опубликованных статей.

Достоверность и обоснованность результатов обеспечена анализом литературных данных, последовательностью постановки исследовательских задач, комплексным использованием современных физико-химических методов регистрации и обработки экспериментальных данных, согласованностью полученных результатов с исследованиями других авторов.

Апробация результатов работы

Исследования по теме диссертационной работы выполнялись при поддержке РФФИ (проекты №20-33-90096 «Синтез супрамолекулярных гидрогелей на основе L-цистеина, ацетата серебра и водорастворимых полимеров, проявляющих антибактериальную и цитостатическую активность» и №18-33-00146 «Серосодержащие аминокислоты как прототипы новых низкомолекулярных загустителей»). Работа над диссертационной работой была поддержана также стипендией Президента РФ (2021). Адамян А.Н. - лауреат выставки «Истории о выдающихся

изобретательницах: Тверские женщины – изобретатели» (Тверь, 2020) и победитель специализированного конкурса на XVII специализированной выставке «Изобретатель-рационализатор 2022» (Тверь, 2020).

Основные результаты диссертационной работы представлялись и докладывались на: XXV, XXVII и XXX Российской молодежной научной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, 2015, 2017, 2020); XXIII – XXVIII Каргинских чтениях (Тверь, 2016 –2022); VIII Международном симпозиуме «Design and synthesis of supramolecular architectures» (Казань, 2016); VII Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы естественнонаучной подготовки педагогов» (Астрахань, 2016); XVIII Симпозиуме по межмолекулярному взаимодействию и конформациям молекул (Ярославль, 2016), Международном симпозиуме «Molecular mobility and order in polymer systems» (Санкт-Петербург, 2017); V Научной конференции Армянского химического общества «Актуальные задачи фундаментальной и прикладной химии» с международным участием (Ереван, 2017), VII Всероссийской Каргинской конференции «Полимеры – 2017» (Москва, 2017); IX Научной конференции молодых ученых «Инновации в химии: достижения и перспективы» (Москва, 2018); 8-й Международная научной конференции «Химическая термодинамика и кинетика» (Тверь, 2018.); Международных научных конференциях студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов» (Москва, 2019, 2020, 2021); Восьмой Каргинской конференции. Полимеры в стратегии научно-технического развития РФ «Полимеры — 2020» (Москва, 2020); XIX международная конференция по химии и физикохимии олигомеров «Олигомеры-2022» (Суздаль, 2022). XIX Международная научно-практическая конференция «Новые полимерные композиционные материалы. Микитаевские чтения». Нальчик, 3-8.07.2023.

Благодарности. Автор выражает глубокую благодарность и признательность своему научному руководителю заведующему кафедрой

физической химии, д.х.н., проф. П.М. Пахомову за многолетнюю поддержку и помощь при работе над проектами и диссертацией, а также зав. Лабораторией спектроскопии ЦКП ТвГУ к.х.н. С.Д. Хижняк за наставничество, обучение умениям и навыкам, необходимым при выполнении научной работы. Автор также признателен к.х.н. Д.В. Вишневецкому (ТвГУ) за обсуждение результатов эксперимента. к.ф.-м.н. А.И. Ивановой и к.ф.-м.н. С.С. Абрамчуку (МГУ) за проведение исследований полученных образцов методами сканирующей и просвечивающей электронной микроскопии, д.б.н. В.М. Червинцу (ТГМУ) и к.б.н. А.Р. Мехтиеву (ИБМХ им. В.Н. Ореховича) за исследование антибактериальной и цитостатической активности полученных образцов.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, основных результатов и выводов, списка литературы (включающего 144 наименования), а также списка опубликованных по теме диссертации работ. Диссертация содержит 150 страниц, включая 15 таблиц и 84 рисунка.

ГЛАВА 1. ПРОЦЕССЫ САМООРГАНИЗАЦИИ В РАСТВОРАХ И СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ГЕЛИ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

1.1 Аминокислота L-цистеин: строение, свойства, области применения

Аминокислота L-цистеин является протеиногенной аминокислотой, которая играет важную роль в жизни организмов. Ее химическая формула $C_3H_7NO_2S$, молярная масса 121,16 г/моль. L-цистеин содержит тиольную группу (-SH) и благодаря этому является важным компонентом белков, ферментов и антиоксидантов.

Структурно аминокислота L-цистеин представляет собой аминокислоту с боковой цепью, состоящей из углерода, серы и водорода. Функциональная группа аминокислоты содержит карбоксильную группу (-COOH) и аминогруппу (-NH₂), которые являются ключевыми компонентами в формировании белков и других биомолекул [17].

Цистеин (α -амино- β -тиопропионовая кислота; 2-амино-3-меркаптопропановая кислота) — это алифатическая серосодержащая аминокислота.

Уникальность этой кислоты обусловлена наличием в ней тиольной SH-группы, помимо карбоксильной и амино-групп. Данная кислота оптически активна и существует в виде L- и D- изомеров (рис. 1.1).

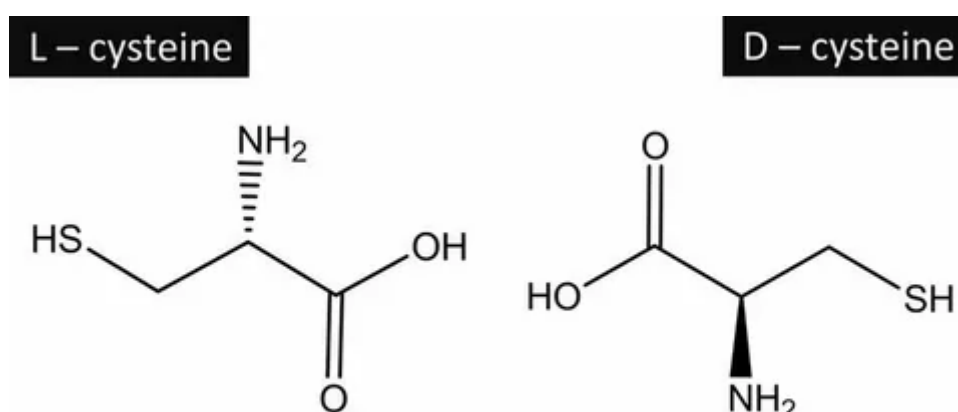


Рис.1.1. Оптические изомеры цистеина.

L-цистеин входит в состав белков и пептидов, играет важную роль в процессах формирования тканей кожи. Имеет важное значение для дезинтоксикационных процессов [18,19].

L-цистеин, как и другие аминокислоты, в воде образуют цвиттер-ион (рис.

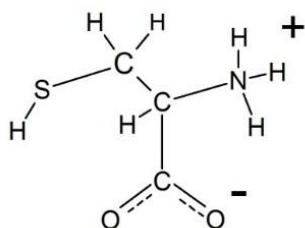


Рис.1.2. Цвиттер-ион цистеина в воде.

1.2.).

Физические свойства аминокислоты: бесцветные кристаллы, температура плавления гидрохлорида 178 °С; удельное вращение в ледяной уксусной кислоте $[\alpha] +130$; легко растворима в воде; при 25°С рКа = 1,71 (COOH), 8,33

(NH₂), 10,78 (SH); pI = 5,07. В щелочной среде цистеин неустойчив и разлагается на H₂S, NH₃ и пировиноградную кислоту. Цистеин легко окисляется на воздухе, образуя цистин, дает комплексы с ионами металлов. При окислении цистеина может также образовываться цистеиновая кислота HO₃SCH₂CH(NH₂)COOH, декарбоксилирование цистеина приводит к цистамину HSCH₂CH₂NH₂. Цистеин легко ацилируется и алкилируется по группе SH, но S-ацильные производные неустойчивы, особенно в щелочной среде, и претерпевают S,N- ацильную перегруппировку [20,21].

L-цистеин – заменимая аминокислота. Он может синтезироваться в организме млекопитающих из серина с участием метионина как источника серы, а также АТФ и витамина В6. В некоторых микроорганизмах источником серы для синтеза цистеина может быть сероводород.

Способствует обезвреживанию некоторых токсических веществ и защищает организм от повреждающего действия радиации, т. е. имеет антиоксидантные свойства. При этом его антиоксидантное действие усиливается при одновременном приеме витамина С и селена.

L-цистеин помогает вырабатывать коллаген, который необходим для поддержания упругости кожных покровов. L-цистеин предотвращает

появление преждевременных морщинок. Также она помогает укрепить ногти и локоны. Не менее важна аминокислота и для мышц. Она присутствует в составе структурного белка и помогает наращивать мышечную массу. Нередко данную аминокислоту используют в качестве вспомогательного средства при лечении некоторых заболеваний: гриппа, ангины, простуды, болезней печени и т.д. Она помогает устранить последствия атеросклероза, снизить уровень холестерина в крови и т.д. [21].

Как говорилось ранее, L-цистеин является уникальной аминокислотой, в состав которой входит три функциональных группы: амино-, тиольная и карбоксильная. Видимо благодаря наличию именно этих функциональных групп L-цистеин имеет свойства образовывать гели.

В настоящий момент благодаря возможности L-цистеина и его производных связывать такие металлы, как серебро и золото при помощи тиольной группы, в этих серосодержащих соединениях заинтересованы ряд зарубежных и отечественных авторов. Так, например, исследователей интересует процесс самоорганизации в растворах с участием подобных соединений [20-32]. Для подтверждения уникальности L-цистеина, ученые также изучают другие аминокислоты близкие по строению к L-цистеину, например, L-серин и L-метионин [28].

1.2. Соли серебра и области их использования

Ионы серебра имеют широкий спектр действия на организм человека. Ионы серебра также используются в качестве катализаторов в химических реакциях и в других технологиях. В качестве катализатора, ионы серебра могут ускорять химические реакции, уменьшить температуру реакции и увеличить выход продукта.

В промышленности ионы серебра используются в производстве лаков, пластмасс, стекла и других продуктов. Их также используют в электронике, в частности, для создания тонкопленочных транзисторов и защиты электрических контактов от коррозии.

Важнейшими соединениями серебра при этом являются соли серебра. Растворимых в воде солей серебра не так много, в связи с этим спектр использования различных солей ограничивается этим фактором. Однако роль солей серебра в фармакологии и медицине неоспорима [33].

Ионы серебра выступают в роли защитников, уничтожая болезнетворные бактерии, вирусы, грибки. Их действие распространяется более чем на 650 видов бактерий (для сравнения – спектр действия любого антибиотика 5–10 видов бактерий). Интересно, что полезные бактерии при этом не погибают, а значит не развивается дисбактериоз, столь частый спутник лечения антибиотиками.

Серебряная вода применяется: в хирургической, в глазной в ЛОР, в педиатрии и в других областях медицины [31,32]. Также известно бытовое применение серебра (серебряной воды) (консервирование напитков, соков, компотов, обеззараживание питьевой воды, полив комнатных растений), дезинфекция посуды, овощей, фруктов, дезинфекция нательного и постельного белья, раковин, ванн и т.д. [12].

Помимо применения в медицине соли серебра широко используются во многих других отраслях, включая:

1. Фотография: соли серебра использовались в качестве светочувствительных агентов в фотографии.
2. Серебрение: серебрение - процесс нанесения слоя серебра на поверхность металла или стекла. Соли серебра используются в этом процессе.
3. Электроника: соли серебра используются в производстве электроники, в том числе в качестве проводящих материалов.
4. Химическая промышленность: некоторые соли серебра используются как катализаторы в различных химических реакциях.

Самыми распространёнными водорастворимыми солями серебра являются: AgNO_3 , Ag_2SO_4 , AgClO_4 , CH_3COOAg .

1.3. Основные положения супрамолекулярной химии

1.3.1. Принципы супрамолекулярной химии

Супрамолекулярная химия – это наука об изучении некоординационных слабых взаимодействий между молекулами, которые регулируют формирование сложных структурных систем. Например, одним из способов создания супрамолекулярных систем является использование химических соединений, которые имеют способность формировать сложные структуры на основе молекулярного распознавания свойств.

Супрамолекулярная химия – изучает организованные ансамбли более высокого уровня сложности, такие как ассоциаты двух (и более молекул), удерживаемые слабыми нековалентными связями [2,6,34-37]. То есть, супрамолекулярная химия занимается изучением ансамблей из низкомолекулярных соединений и механизмов самоорганизации этих соединений за счет межмолекулярных нековалентных взаимодействий.

Принципы супрамолекулярной химии основаны на использовании различных типов слабых взаимодействий, таких как водородная связь, гидрофобное взаимодействие, взаимодействие ароматических групп и металлических координационных соединений [38]. Эти взаимодействия могут служить как основой для формирования сложных иерархических структур, которые обладают уникальными свойствами [39].

Для супрамолекулярных структур характерны ряд свойств:

1. Наличие нескольких связывающих центров у хозяина. Например, атомы кислорода в краунэфирах за счет неподеленных электронных пар [40];

2. Комплементарность – геометрические структуры и электронные свойства хозяина и гостя взаимно дополняют друг друга. Комплементарность обеспечивает хозяину селективность связывания гостей. В супрамолекулярной химии — это явление называют «молекулярным распознаванием»;

3. Комплексы с большим числом связей между комплементарными хозяином и гостем обладают высокой структурной организацией.

Супрамолекулярные структуры очень широко распространены в живой природе [34,41-44]. Все реакции в живых организмах протекают с участием ферментов, которые являются идеальными молекулами-хозяевами. Ферменты – это катализаторы белковой природы. Селективность активного центра каждого фермента обусловлена тем, что центр устроен так, что в него может попасть только то вещество, которое соответствует ему по размерам и энергии. Другим примером супрамолекулярных биохимических структур служат молекулы ДНК, в которых две полинуклеотидные цепи комплементарно связаны друг с другом посредством множества водородных связей. Каждая цепь является одновременно и гостем, и хозяином для другой цепи.

Самосборка (самоорганизация) — это процесс, в котором небольшие молекулярные компоненты самопроизвольно соединяются вместе, образуя намного более крупные и сложные супрамолекулярные агрегаты [39,42]. В этом процессе основную роль играют межмолекулярные силы взаимодействия между компонентами, которые позволяют им организоваться в определенном порядке и создать структуру более высокого уровня. Примерами самосборки являются формирование кристаллических решеток, создание биомолекул и формирование гидрогелей [38].

Типичные образцы водородных связей в супрамолекулярной самосборке показаны на рис. 1.3. на примере смеси циануровой кислоты и метаминна, которые в соотношении 1:1 образуют кристалл с плотной сеткой водородных связей. [39]

Одним из важнейших классов супрамолекулярных соединений являются супрамолекулярные гидрогели [34]. Гидрогели - это трехмерные сети полимеров, которые способны взаимодействовать с водой и взаимодействовать с другими молекулами через слабые силы взаимодейст-

вия. Супрамолекулярные гидрогели, в свою очередь, имеют способность

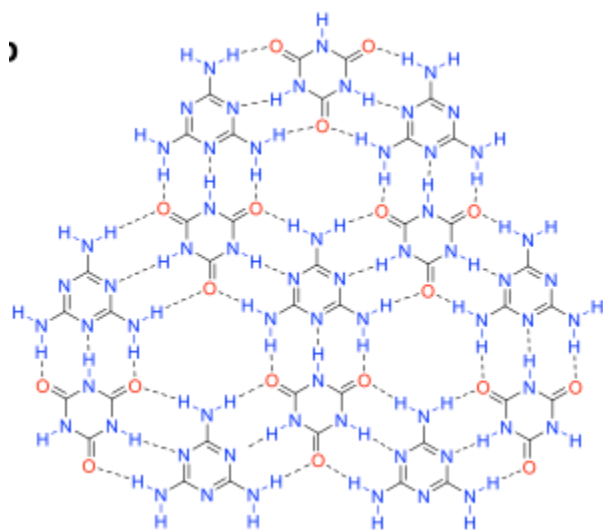


Рис.1.3. Сеть водородных связей в кристаллах циануровой кислоты и меламина [39].

формировать сложные структуры благодаря включению в их состав слабых взаимодействий.

1.3.2. Понятие, строение и свойства супрамолекулы в супрамолекулярной химии

Супрамолекулы – хорошо определенные, дискретные олигомолекулярные образования, которые возникают за счет межмолекулярной ассоциации нескольких компонентов в

соответствии с некоторой программой, работающей на основе принципов молекулярного распознавания. Примером образования супрамолекулы является теория молекулярного распознавания типа гость-хозяин [42] и взаимодействие посредством нековалентной связи, схема которой представлена на рис.1.4.

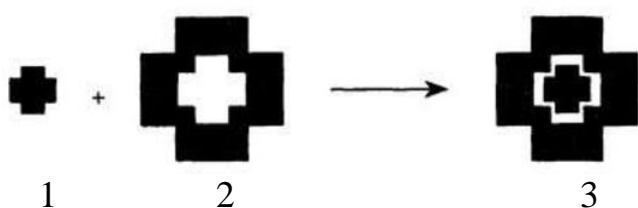


Рис. 1.4. Схематическое представление получения супрамолекулы (3). Идея молекулярного распознавания типа гость (1) – хозяин (2) и взаимодействия посредством нековалентной связи [42].

Супрамолекулы — это многомолекулярные ассоциаты, образованные слабыми межмолекулярными взаимодействиями, такими как водородные связи, ван-дер-ваальсовы взаимодействия и гидрофобное взаимодействие

[36,42]. Они отличаются от полимеров тем, что являются временными и динамическими структурами, которые могут изменять свою форму и свойства в зависимости от условий окружающей среды [36,42].

Строение супрамолекулы состоит из нескольких компонентов, каждый из которых взаимодействует с другими компонентами своей окружающей среды. Эти компоненты могут быть органическими молекулами, белками, металлическими ионами и другими. Супрамолекулярные взаимодействия могут происходить между различными компонентами, а также между различными точками на одной молекуле [42].

Свойства супрамолекулы определяются ее химической структурой, компонентами и окружающей средой. Они могут включать в себя способность распознавать другие молекулы, образовывать кристаллы, гели, аэрозоли и другие структуры, а также проявлять каталитическую активность. В таких случаях образуются супрамолекулярные ассамблеи. [42].

Супрамолекулярная химия изучает свойства супрамолекул и силы, управляющие их образованием и поведением в окружающей среде. Она имеет широкие приложения в области материаловедения, биологии, катализа и нанотехнологий [34,44-46].

1.3.3. Процессы самоорганизации в растворах с участием низкомолекулярных соединений, приводящие к формированию супрамолекулярных цепей

Супрамолекулярная химия представляет собой многомерную область, изучающую взаимодействие молекул и создающую объекты, возникающие в результате таких взаимодействий. Самоорганизация в растворах является одним из наиболее интересных аспектов супрамолекулярной химии. Если молекулы товарищей сосредотачиваются в растворе, они могут образовывать взаимодействующие структуры, атомы в которых могут сильно различаться [40]. Эти структуры обладают более сложными свойствами, чем просто молекулярные соединения. Низкомолекулярные соединения, являющиеся строительными блоками для создания этих объектов, могут использоваться во многих технологиях, таких как медицина, фотоэлектроника, катализ и др. [47-52].

Процессы самоорганизации в растворах часто могут создавать ряд объектов, наиболее известные из которых - конгломераты или супрамолекулярные цепи. Самоорганизации низкомолекулярных соединений в растворах является сложным процессом, который может оказывать существенное влияние на механизм исследований в области супрамолекулярной химии. Примером супрамолекулярных низкоконцентрированных гелей является полимер, образованный низкомолекулярным германатом кальция в присутствии щелочи (рис. 1.5.) [53-54].

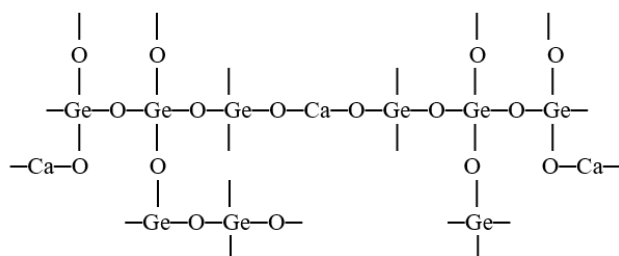


Рис. 1.5. Схема структуры геля, полученного полимеризацией германата кальция [53].

группу R, которая может быть выбрана таким образом, чтобы создать различные формы самоорганизации. В настоящее время аминокислоты уже используются в таких областях, как дизайн и создание наноструктур [47, 48].

Супрамолекулярные цепи, создаваемые в растворах низкомолекулярных соединений, например, солями серебра, могут иметь различные формы и размеры в зависимости от условий, при которых они образуются. В результате изменения молекулярных компонентов или добавления новых компонентов могут образоваться новые цепочки с другими свойствами. Такой подход позволяет создавать новые супрамолекулярные цепочки с различными свойствами [30].

Процессы самоорганизации в растворах с участием низкомолекулярных соединений — это важная область супрамолекулярной химии, которая может существенно влиять на создание объектов и

Примером низкомолекулярных соединений, обладающих компонентами, способными к самоорганизации, являются также аминокислоты. Аминокислоты имеют аминогруппу, карбоксильную группу и

технологий в различных областях. Супрамолекулярные цепи — это структуры, которые образуются в растворах благодаря слабым межмолекулярным взаимодействиям. Первоначально раствор содержит отдельные молекулы, которые благодаря своим свойствам (например, гидрофобности или гидрофильности) образуют супрамолекулярные комплексы, которые затем могут привести к образованию длинных цепочек. Супрамолекулярные цепи обладают рядом интересных свойств, таких как:

- высокая способность к самоорганизации;
- высокая растворимость в различных растворителях;
- возможность изменять свою форму и размер под воздействием различных факторов, например, изменения рН или температуры;
- способность к молекулярному распознаванию, что может быть использовано, например, для разработки датчиков или устройств для доставки лекарственных препаратов [45,46].

1.3.4. Процессы самоорганизации в водных растворах с участием L-цистеина и катионов металлов

Процессы самоорганизации в водных растворах с участием катионов металлов являются важной областью в современной супрамолекулярной химии. Эти процессы являются результатом сложного взаимодействия между растворенными катионами металлов и другими компонентами раствора. Одним из важных примеров является процесс образования металлокомплексов. Металлокомплексы представляют собой структуры, состоящие из металлического ионного центра, окруженного соединениями-лигандами (обычно органическими молекулами, содержащими атомы кислорода, азота или серы) [49-51].

Металлокомплексы в водных растворах могут образовываться самоорганизующимися процессами, при которых катионы металлов взаимодействуют с лигандами, образуя комплексные структуры [52,53].

Одним из примеров супрамолекулярной организации в водных растворах с участием катионов металлов является процесс образования

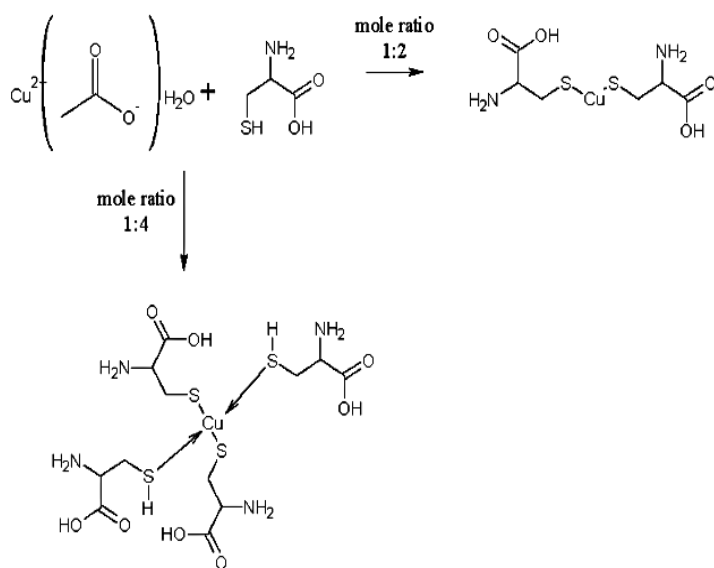


Рис.1.6. Структура Cu(II)-цистеиновых комплексов в мольном соотношении 1:2 и 1:4 [55].

мицелл. Мицеллы

представляют собой агрегаты молекул в растворах, которые образуются в результате

самоорганизации низкомолекулярных соединений. В растворах мицеллы формируются

из анионных или катионных поверхностно-активных ве-

ществ, которые обладают гидрофобными и гидрофильными свойствами [52].

В целом, процессы самоорганизации в водных растворах с участием катионов металлов имеют огромный потенциал для создания новых материалов и компонентов для различных технологий и областей применения.

Одним из примеров взаимодействия в растворах с участием L-цистеина и катионов металлов является пример возможного сродства L-цистеина к катионам кадмия. Так, в процессе самоорганизации для Cd-цистеиновых комплексов данные согласуются с существованием кластеров Cd-S, таким образом, предполагая преобладающую роль тиольной группы в связывании Cd с аминокислотой [54].

Комплексы Cu(II)-цистеин в мольном соотношении 1:2 и 1:4 (Cu-цистеин) синтезированы безрастворным методом при комнатной температуре. Химический состав синтезированных комплексов установлен методом элементного анализа. Анализ ИК спектров подтвердил наличие

всех функциональных групп, и связывание происходило почти исключительно за счет мостиковых связей серы на тиоле цистеина [55]. На рис. 1.6. показаны полученные комплексы.

Раствор L-цистеина также дает комплексы с катионами никеля, кобальта, а в газовой среде L-цистеин способен связываться и катионами щелочных и щелочноземельных металлов, таких как Li^+ , Na^+ , K^+ , Be^{2+} , Mg^{2+} , and Ca^{2+} образуя различные цистеиновые комплексы [56,57].

L-цистеин также способен снизить токсичное воздействие ионов свинца (II) и уранила (II) путем связывания с ними, снижая при этом уровень этих ионов металлов в биологических системах. [57]. Известны также комплексы L-цистеина и серебра, образующие кластеры [22].

1.4. Общие сведения о гелях

1.4.1. Классификация гелей

Гель (от англ. gel) - это относительно стабильная и прозрачная полимерная система, которая образуется благодаря сжатию свободной жидкости в твёрдую матрицу с высоким содержанием жидкости, образующей непрерывную фазу. В гелях, молекулы полимера распределены равномерно по всему объёму, благодаря чему гели обладают многими уникальными свойствами. Гели – структурированные дисперсные системы, которые имеют трёхмерную сетку. Именно наличие пространственной сетки придает гелям некоторые свойства твердых тел: способность сохранять форму, упругость и пластичность, а также прочность [56-62].

Существует разные способы классификации гелей. Одна из возможных классификаций, рассмотренная в работе [62], которой придерживаемся мы в настоящей работе, приведена ниже (рис. 1.7).



Рис.1.7. Одна из возможных классификаций гелей [62].

Момент времени, когда реакционная смесь теряет текучесть вследствие сшивки растущих полимерных цепей, называется точкой (порогом) гелеобразования - гель-точкой [60, 61].

Классификация гелей может быть также осуществлена по нескольким критериям:

- по типу дисперсной среды: органические гели, водные гели (гидрогели), аэрогели и другие;
- по природе твердой фазы: полимерные гели, гидросоли, коагелы, феррогели и другие [63-67].

Бедные жидкостями сухие студни называются ксерогелями (рис. 1.8). Богатые дисперсионной средой гели называются лиогелями: например, растворы мыл и моющих средств, кисель, студень и др.

Ксерогели после внесения их в растворитель могут набухать и превращаться в лиогели.



Рис 1.8. Электронные микроскопические снимки ксерогеля из октанола-1 (прозрачный гель), волокна 20, 5 и 2 мкм для a, b, c соответственно [68].

Еще одним способом классификации гелей является их структура. Существуют следующие типы гелей:

1. Линейные гели – это гели, которые не имеют ветвлений и обладают одной цепью, которая может быть закрыта в кольцо. Примером линейных гелей являются нитроцеллюлозные гели.

2. Разветвленные гели – это гели, которые имеют множество ветвей, которые могут быть координированными или не координированными. Примером разветвленного геля является гель из метилакриловой кислоты.

3. Сетчатые гели – это гели, которые образуют трехмерную сетчатую структуру. Сетчатый гель может быть образован как одним мономером, так и с помощью перекрестной связи между разными мономерами.

Перечисленные классификации являются условными, существуют множество признаков, по которым можно классифицировать гели, так как они являются уникальными представителями органической и неорганической химии, изучение которых продолжается [65- 75].

1.4.2. Способы синтеза гелей

Различают физические и химические методы получения гелей. Например, супрамолекулярные гели получают физическим методом. В его основе лежит создание условий, при которых из веществ дисперсионной среды образуется гель (изменение температуры, pH, подбор

соответствующего растворителя и др.) т.е. растворенное вещество приобретает способность формировать внутренние супраструктуры.

Рис. 1.9 демонстрирует процесс сшивания олигомерных цепей в сплошную пространственную сетку с образованием химического геля под воздействием облучения (так называемая фотополимеризация).

Во многих случаях введение сшивок в систему цепей ведет к расслоению между цепями и растворителем. Каждая сшивка заставляет цепи сближаться и, таким образом, приводит к эффективному притяжению между цепями.

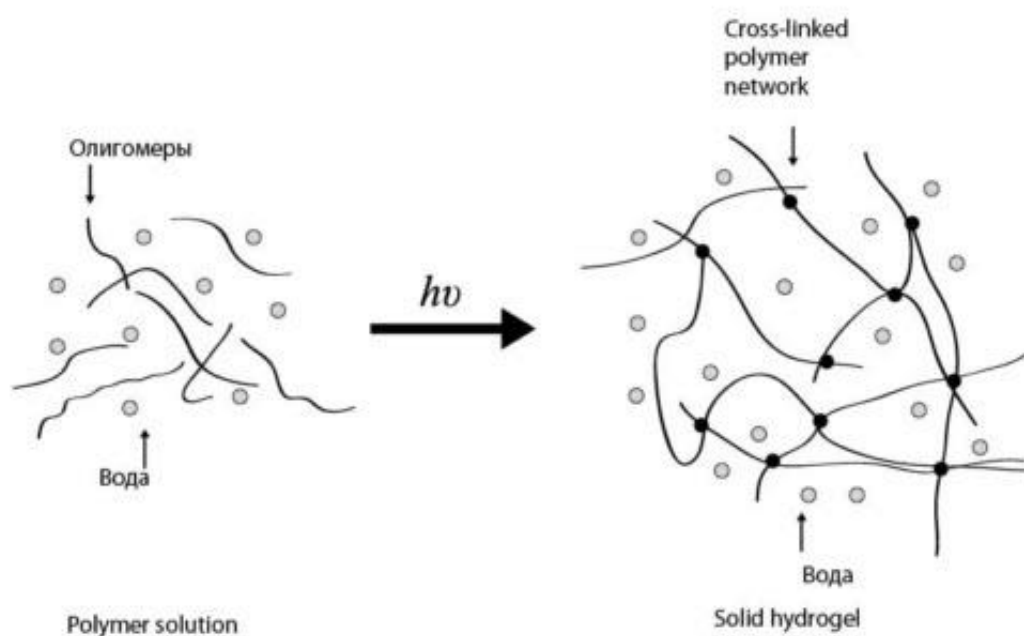


Рис. 1.9. Схема формирования химического гидрогеля в процессе облучения водного раствора из олигомерных цепей [76].

Реакции полимеризации, поликонденсации и двойного обмена являются химическими методами получения гелей. Часто студни образуются в результате ферментативных и бактериологических процессов (получение кефира, простокваши, створаживание молока).

В зависимости от типа полимеров, методов получения, свойств и применений, гели могут быть классифицированы по различным критериям.

Некоторые методы получения гелей включают:

1. Термическую полимеризацию – для получения гелей используется тепловая полимеризация мономера.

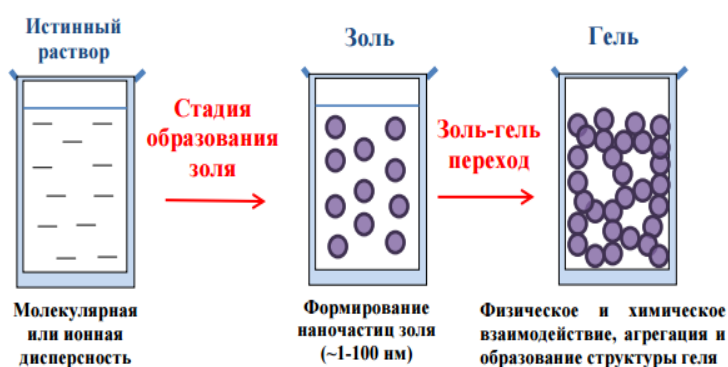
2. Фотохимическую полимеризацию – для получения геля используется полимеризация мономера при помощи света.

3. Холодное гелеобразование – гель получают путем замораживания или охлаждения раствора полимера.

4. Химическое кросс-связывание – гель может быть получен путем кросс-связывания мономеров. Например, агарозный гель – это гель, который используется в биологических исследованиях и получается путем кросс-связывания макромолекул агарозы.

5. Гелеобразование в присутствии ионов – гель получают путем внесения ионов в раствор полимера, которые вызывают образование геля [65].

Один из распространённых методов получения гелей является золь-



гель технология.

Сущностью метода является образование золя (коллоидного раствора) с последующим получением геля. Такой способ часто используется для

Рис.1.10. Схема перехода истинного раствора в золь с последующим переходом в гель [67].

получения оксидов металлов, например, кремния и

титана. Процессы, происходящие в золь-гель системе представлены на рис.1.10 [67]. Существует мицеллярная теория золь-гель процесса, в соответствии которой золь состоит из мицелл и интермицеллярной жидкостью. Мицелла – это структурная коллоидная единица, которая представляет собой частицу дисперсной фазы, окруженную двойным электрическим полем [61]. Интермицеллярная жидкость – дисперсионная среда, которая может состоять из неэлектролитов, электролитов, поверхностно активных веществ (ПАВ) и других компонентов.

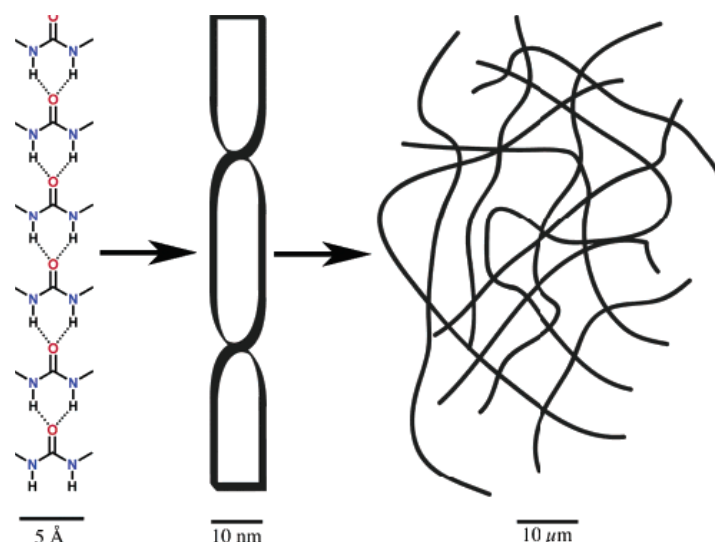


Рис. 1.11. Первичные, вторичные и третичные структуры при самосборке и образовании физического геля [77].

Среди различных теорий по золь-гель переходу имеются теории перколяции боковых цепей разработанные А. Кониглио, которые хорошо подходят для описания связанности мономеров при золь-гель переходе [61].

Чтобы лучше понять механизм гелеобразования, в гелях, как и в белках, часто выделяют первичные, вторичные и третичные структуры (рис. 1.11) [77].

Из высокомолекулярных веществ [76] можно получить эластичные гели. Различают такие способы, как физический, химический, оптический, электрохимический и прочие методы получения [78]. Супрамолекулярные гели можно получить из низкомолекулярных соединений, молекулы которых соединяются между собой благодаря межмолекулярному взаимодействию. Многие супрамолекулярные гели способны восстанавливать свою пространственную сетку при механическом разрушении. Данное явление носит название тиксотропии [79,80].

Таким образом, взаимодействие между частицами приводит к возникновению связей между ними и образованию в системе трехмерной сетчатой структуры.

По сравнению с силами, действующими внутри молекул, эти связи (часто водородные или межмолекулярные) относительно слабы, они довольно легко разрываются, когда система подвергается сдвигу в течение длительного времени (рис. 1.12). Эти процессы протекают самопроизвольно и типичны для гелей желатина, агар-агара, смеси цистеина с солями серебра.

Явление тиксотропии используется в быту и технике. Например, масляные краски представляют собой суспензии минеральных пигментов в олифе. При покраске происходит разжижение краски, затем она застывает, образуя твердую пленку [8].

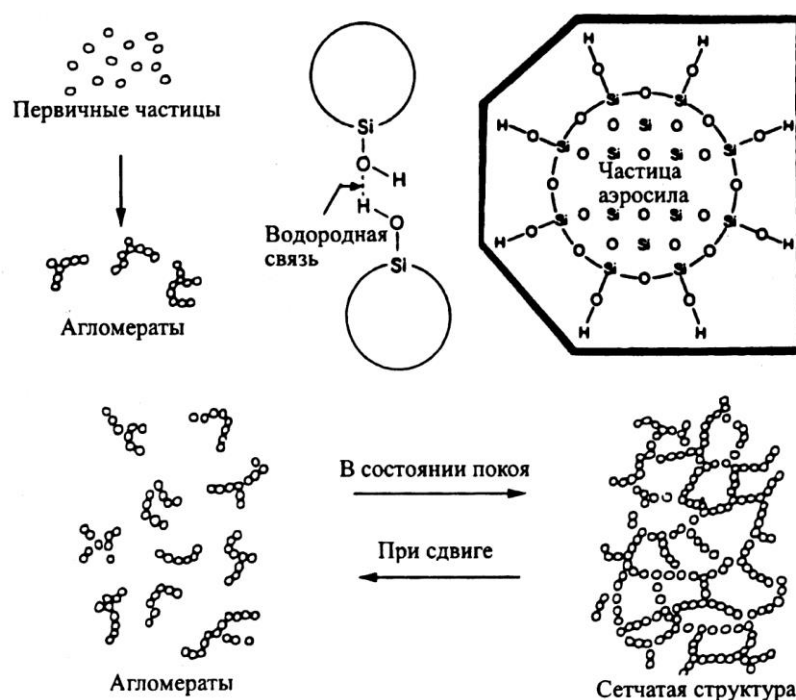


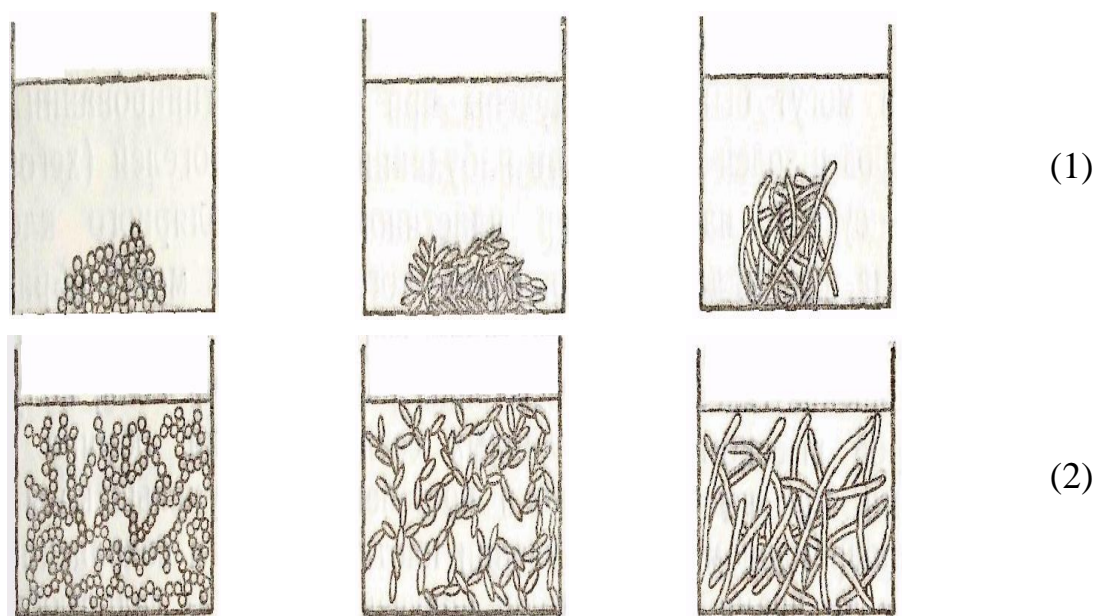
Рис. 1.12. Взаимодействие частиц в тиксотропных дисперсиях [79].

1.4.3. Особенности процесса гелеобразования

Гелеобразование – это превращение легкоподвижной или вязкотекучей жидкости в твердообразное тело – гель, обладающее эластичностью, упругостью и пластичностью. Методы гелеобразования характерны для получения гелей коллоидно-дисперсных систем и растворов высокомолекулярных соединений (ВМС). Гелеобразование представляет

собой своеобразную коагуляцию, в результате которой образуется осадок, содержащий дисперсионную среду и дисперсную фазу [59-67].

Гелеобразование представляет собой своеобразную коагуляцию, в результате которой образуется осадок, содержащий дисперсионную среду и дисперсную фазу (рис.1.13) [59]. Оно типично для систем, в которых имеется тесная связь между частичками дисперсной фазы и дисперсионной среды. Структурообразование в дисперсных системах происходит в результате сцепления частиц дисперсной фазы. Структурообразование в жидких дисперсных системах называют гелеобразованием.



1. Рис. 1.13. Схема объединения частиц различной формы при коагуляции и желировании: (1) – коагуляция, (2) – желирование [59].

Этот процесс приводит к образованию пространственного структурного каркаса и возникновению структурной вязкости или отверждению системы. Иными словами, гелеобразование – это переход коллоидной системы из свобододисперсного состояния (золя) в связнодисперсное состояние (гель). При этом процессе только часть поверхности частиц теряет стабильность и слипается. В результате частицы образуют пространственную сетку, в петлях которой находится дисперсионная среда. Наличие такой жидкостной прослойки между частицами обуславливают

меньшую прочность структуры, но зато придают ей пластичность, а в некоторых случаях и эластичность [30, 81-82].

Факторы, влияющие на процесс гелеобразования:

1. Концентрация гелеобразователя. С повышением концентрации дисперсной фазы возрастает число контактов и скорость их возникновения.

2. Размеры частиц. Чем они меньше при постоянной массовой концентрации дисперсной фазы, тем больше образуется контактов.

3. Форма частиц. Гелеобразование облегчается, если частицы анизодиаметричны, т.е. частицы, имеющие различающиеся размеры по разным направлениям (нити, ленточки, пластины и т.д.).

4. Температура. При повышении температуры скорость гелеобразования увеличивается. Однако в результате повышения интенсивности броуновского движения гели могут переходить даже в неструктурированные жидкости.

5. Механическое воздействие. Обычно перемешивание препятствует образованию геля. Однако в некоторых случаях скорость образования геля можно значительно увеличить, если сосуд медленно вращать. Это явление получило название реопсии. Однозначного объяснения этого явления нет, но некоторые ученые считают, что причиной реопсии является возникновение в системе турбулентности, ускоряющей установление контактов между частицами [61, 69].

1.4.4. Гидрогели, их свойства и методы получения

Коллоидные гели, в которых дисперсной средой является вода, называют гидрогели. По своей сути гидрогели гидрофильны благодаря многочисленным полярным группам, или же иногда амфифильны (состоят из гидрофильных и лиофильных структур). Кинетика поглощения воды могут контролироваться за счет выбора химической структуры, степени сшивания [59,67]. В зависимости от целевого конечного применения, поглощение воды может быть от десятых процента до увеличения объема в

несколько сотен раз. Как и большинство полимеров, гидрогели можно вспенивать, что позволяет усилить поглощение влаги за счет капиллярности. Для определенного гидрогеля, разбухание и стабильность зависят от содержания ионов в воде [78-80].

Свойства гидрогелей [61, 81]:

1. Гидрофильность
2. Деформация под нагрузкой
3. Взаимодействие с солями
4. Изменение объема при изменении pH

Основные методы получения гидрогелей:

1. Метод свободно-радикальной полимеризации
2. Метод общей ионной полимеризации
3. Метод обратимого сачка
4. Метод обратимой коагуляции

1.4.5. Применение гелей и гидрогелей

Гидрогели являются универсальными материалами, включающими целый ряд химических структур, используемых для широкого диапазона применений в таких отличающихся друг от друга секторах, как производство подгузников, гидроразбухающая герметизация для общественных работ, водоблокирование для проводов и кабелей, создание искусственных сред для сельского хозяйства и садоводства, устройства для доставки действующего вещества лекарственных препаратов, умные полимеры, способные реагировать на различные воздействия, гидрофильные покрытия, полимерные добавки [68-82].

Регулируя состав гелей, можно получать разнообразные хирургические материалы, для создания искусственной кожи, искусственных органов. Потенциальные возможности гидрогелей в медицине неограниченны. Ученые продолжают исследования гидрогелей и

делают все больше открытий в этой области. Так, гели и гидрогели имеют широкое применение в различных областях:

1. Медицина: гидрогели используются в медицине для создания повязок и лекарственных препаратов, включая транспортные системы для доставки лекарств. Они также используются в иммобилизации белков и ферментов.

2. Косметика: гелевые продукты часто используются в косметике, такие как гели для душа, шампуни и лосьоны для тела.

3. Промышленность: гидрогели используются в качестве абсорбентов в водоудерживающих материалах. Они могут также использоваться в производстве лубрикантов и покрытий.

4. Пищевая промышленность: гели используются в качестве загустителей и стабилизаторов. Например, в производстве желе, мармелада, и пасты для зубов.

5. Техника: гели могут использоваться в химических датчиках и сенсорах.

6. Электроника: гидрогели могут использоваться в электронике для создания электрокондуктивных материалов и устройств.

1.5. Супрамолекулярные гели (СМГ) на основе водных растворов простейших серосодержащие аминокислот и нитрата серебра

Так называемые «гели на основе низкомолекулярных соединений» получают из соединений с небольшой молярной массой (меньше 3000). На микроуровне эти гели представляют собой вытянутые волокноподобные структуры, связанные между собой множественными нековалентными взаимодействиями (водородные связи, Ван-дер-Ваальсовы взаимодействия, π - π стекинг и т.д.) [82-95].

Супрамолекулярные гели на основе водных растворов простых серосодержащих аминокислот и нитрата серебра являются областью

активных исследований в супрамолекулярной химии. Эти гели образуются благодаря слабым связям между молекулами аминокислот, которые образуют нановолокна, и присутствию ионов серебра, которые служат мостиками между нановолокнами, образуя трехмерную структуру геля [82-95]. Такие гели могут использоваться в качестве катализаторов, сенсоров и для создания новых материалов. Они также могут быть использованы как переносчики или контролируемо-высвобождающие материалы для лекарственных препаратов и косметических продуктов.

К настоящему времени известно большое количество супрамолекулярных гелей, которые нашли свое применение в электронной оптике и фотонике, медицине (например, направленная доставка лекарственных препаратов) и индустрии смазочных материалов, пищевой промышленности и фармацевтике, катализе и выращивании совершенных оптических кристаллов. Число вновь синтезированных супрамолекулярных гелей и областей их использования с каждым годом неуклонно растет [83-89]. Сами супрамолекулярные гели могут выполнять различные функции, при этом они часто выступают как «smart» или умные материалы [96-97]. Под действием различных факторов (нагрев-охлаждение, облучение, деформация, изменение pH среды и др.) супрамолекулярные гели могут изменять свою окраску, форму, прочность, оптические и другие свойства.

В последние два десятилетия наблюдается достаточно интенсивное исследование макроскопических тел, построенных из наноразмерных частиц. Изучение таких объектов находится в русле интересов коллоидной химии, супрамолекулярной химии и физики неупорядоченных систем [94-97]. Макротела могут быть разной природы. Например, аморфные твердые вещества, периодические коллоидные структуры, гели, супрамолекулярные полимеры. В качестве наночастиц можно выделить: кластеры, мицеллы, полимолекулярные ассоциаты, глобулы [12,98].

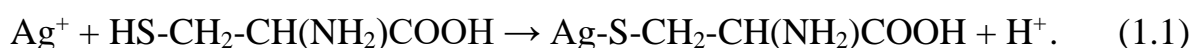
1.5.1. Получение СМГ на основе низко концентрированного водного раствора L-цистеина и нитрата серебра (цистеин-серебряный раствор – ЦСР)

Авторами [8-9,15-16,29-30,82,90-93] впервые открыта и исследована новая гелеобразующая система на основе водных растворов цистеина и азотнокислого серебра, в которой наблюдался процесс гелеобразования при малом содержании исходных веществ.

Для получения цистеин-серебряного раствора (ЦСР) смешивают водные растворы L-цистеина и нитрата серебра, обеспечивая при этом определенный молярный избыток ионов серебра.

Начиная с концентрации L-цистеина $5 \cdot 10^{-4}$ М можно наблюдать, что сразу после смешивания растворов имеет место помутнение водной системы. Очевидно, что в этот момент отмечается образование взвеси малорастворимого в воде меркаптида серебра (МС), являющегося продуктом взаимодействия ионов серебра с цистеином.

Следует отметить, что реакция взаимодействия солей серебра с меркаптогруппой является достаточно известной. Для цистеина она может быть записана в виде уравнения реакции



Имеются теоретические и экспериментальные основания полагать, что молекулы МС могут ассоциироваться в линейные олигомерные цепочки типа -Ag-S---Ag-S-. Действительно, атомы серы в молекуле МС имеют две неподеленные пары электронов, и при образовании олигомерной цепочки электроны одной из этих пар могут обобществляться с вовлечением свободных орбиталей иона серебра.

На образование –S–Ag связи указывает отсутствие в ИК спектре геля полосы валентных колебаний S–H группы при 2544 см^{-1} , которая наблюдается в цистеине (рис. 1.14).

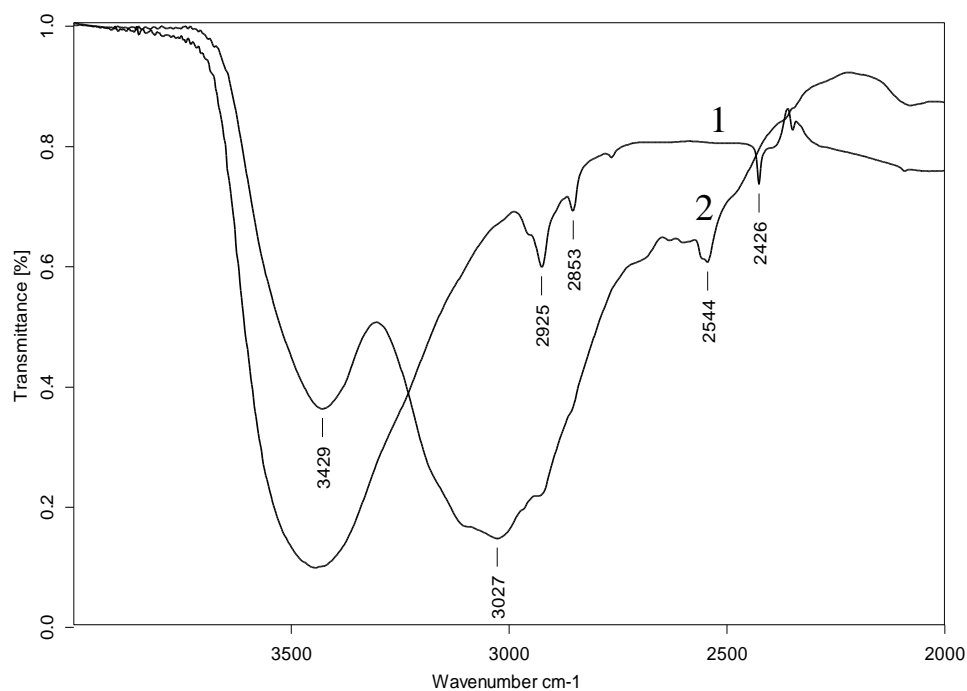


Рис. 1.14. ИК спектр поглощения геля (1) и цистеина (2) в области 2000-4000 cm^{-1} [9]

При взаимодействии цистеина с ионом Ag^+ образуется меркаптид серебра [9,15], который при наличии избытка ионов серебра не выпадает в осадок, а образует растворимые ассоциаты, т.е. димеры, тримеры, тетрамеры и т. д. Эти низкомолекулярные ассоциаты имеют несколько точек роста, т.е. таких атомов, с которыми могут координироваться атомы других малых частиц, давая начало роста фрактального кластера (рис. 1.14). Например, при ассоциации двух молекул МС и иона серебра может образоваться димерная частица (рис. 1.15а). Эта частица имеет 4 атома, способных к возникновению координационных связей: два атома Ag , атомы S и N . Обозначим эти атомы номерами 1, 2, 3 и 4 (рис. 1.15а) и представим димер в виде формальной схемы (рис. 1.15б). Рост агрегата (кластера) возможен при образовании связей 1–3, 2–3, 1–4, 2–4. Одна из возможных структур, получающихся при росте, показана на рис. 1.15б. Такая структура характерна для фрактального кластера [9]. Важным свойством фрактального кластера является его ветвистая структура, причем по мере роста кластера падает средняя плотность вещества в объеме, занимаемом кластером т.е. по мере роста размеров кластера увеличивается объем дисперсной среды, связанной кластером. Очевидно, что на первой

стадии гелеобразования образуется большое число невзаимодействующих кластеров, которые находятся в динамическом равновесии с олигомерными частицами. Эти два класса частиц (олигомеры и фрактальные кластеры) должны регистрироваться методом динамического светорассеяния.

Фрактальный кластер растет, присоединяя малые частицы, что приводит к их исчезновению. Из-за неравноценности связей кластеры также могут частично разрушаться и перегруппировываться, что должно отражаться во флуктуации их размеров. Дальнейший рост кластеров приводит к их взаимодействию по поверхности раздела и слиянию, т.е. образованию одного большого кластера, заполняющего весь объем раствора, иными словами – к образованию геля.

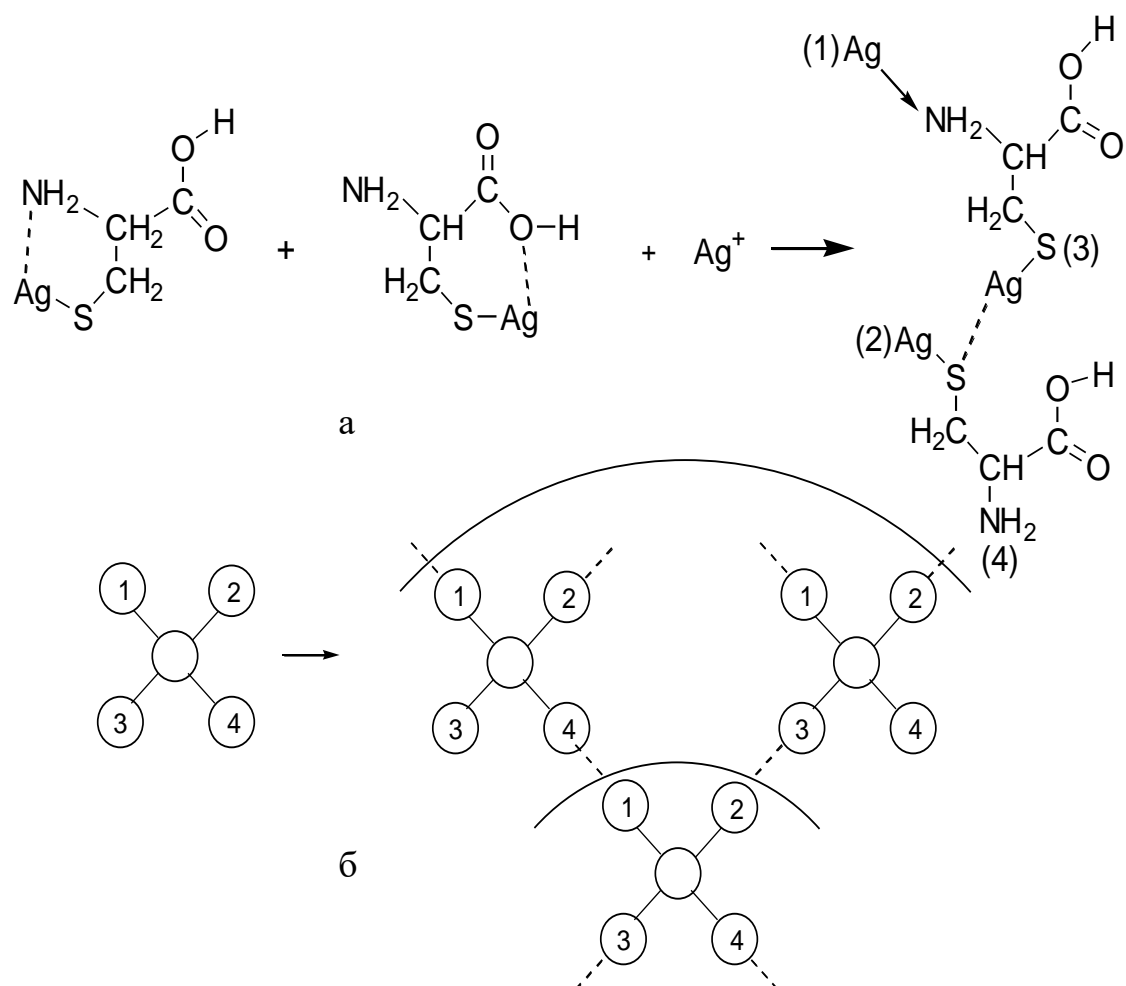


Рис. 1.15. Схема образования димера меркаптида серебра (а) и фрактального кластера (б) [9].

В заключение можно сказать, что в системе, образованной смешиванием водных растворов L-цистеина и нитрата серебра, в области концентраций превышающих 0.27 мМ (по цистеину) и при определенном концентрационном соотношении компонентов, после протекания ряда химических процессов (созревания системы) образуется слабокислый раствор, основной спектральной характеристикой которого является наличие двух полос поглощения, одна из которых расположена в области 310 нм, другая имеет полосу поглощения с максимумом 390 нм.

Авторы работ провели исследования данной системы при помощи комплекса физико-химических методов, результаты которых представлены в монографии и ряде статей [8-9,23,29-30,82,90-93].

Для получения гидрогелей в ЦСР добавляли электролиты соли-инициаторы гелеобразования [8]. В табл. 1.1 приведены анионы, стимулирующие гелеобразование.

Таблица 1.1.

Анионы-гелеобразователи в ЦСР.

Характеристика анионов	Типы анионов
однозарядные	Cl^- , Br^- , HSO_4^- , SCN^- , IO_3^- , IO_4^-
двухзарядные	SO_4^{2-} , SO_3^{2-} , $\text{S}_2\text{O}_8^{2-}$, WO_4^{2-} , MO_4^{2-}

Вероятно, отрицательно заряженные анионы играют роль скрепок, соединяющих молекулярные цепочки, в структуре которых имеются катионы серебра. На рис.1.16 показана схема пространственной сетки СМГ, образованной иницированием соли электролитов.

Получение авторами ЦСР и гелей дало толчок к развитию данного направления. Исследования гелеобразования авторами продолжается по сей день.

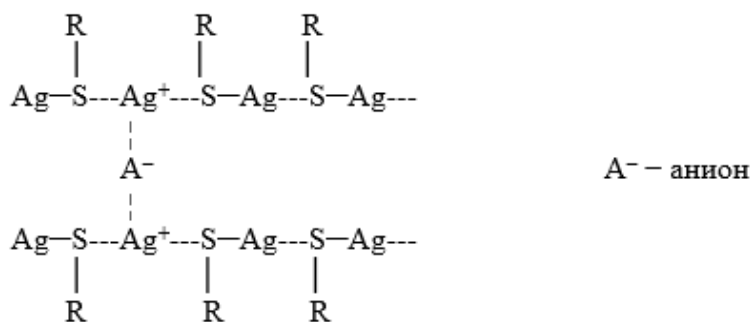


Рис.1.16. Схематическое представление сетки СМГ с участием анионов солей-инициаторов гелеобразования.

1.5.2. Методы исследования ЦСП и СМГ

Разработка методов получения и исследования гидрогелей — активно развивающаяся область современной науки и техники. Некоторые методы исследования гидрогелей:

1. Визуальные методы сканирующей и просвечивающей электронной микроскопии, а также атомно-силовая микроскопия широко используются для изучения морфологии растворов и супрамолекулярных гидрогелей.

2. Для характеристики вязкостных и механических свойств растворов и гелей применяются вискозиметрические методы.

3. Метод ИК спектроскопии используется для изучения молекулярной структуры гидрогелей. С помощью ИК спектроскопии можно идентифицировать функциональные группы в органических молекулах и межмолекулярные связи между супрамолекулярными цепями в гидрогелях.

4. Рассеяние света является эффективным инструментом для изучения размеров частиц и их агрегации в растворах.

5. Метод УФ спектроскопии эффективен при анализе полос поглощения, отвечающих за комплексы с переносом заряда и плазмонный резонанс свободных электронов на поверхности наночастиц металлов.

6. Метод высокочувствительной дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) используют для изучения термодинамических свойств супрамолекулярных гидрогелей.

7. Метод ядерного магнитного резонанса также широко используются для анализа процессов самоорганизации и гелеобразования.

Для исследования ЦСР и СМГ на основе L-цистеина и солей серебра авторы монографии [8], помимо указанных выше методов, также использовали методы электронографии для идентификации наночастиц серебра, рентгеновскую спектроскопию для определения элементного состава образующихся наночастиц, динамическое светорассеяние (ДСР) для оценки размера наночастиц и нанокластеров, определение дзета-потенциала для характеристики заряда на поверхности наночастиц, рН-метрию, кондуктометрию, а также методы компьютерного моделирования и др.

1.5.3. Процессы самоорганизации и гелеобразования в ЦСР

Для получения ЦСР смешивают водные растворы L-цистеина и нитрата серебра, при этом соль серебра бралась в избытке. Начиная с концентрации L-цистеина $5 \cdot 10^{-4}$ М можно наблюдать, что сразу после смешивания растворов имеет место помутнение водной системы. Очевидно, что в этот момент происходит реакция замены атома водорода в тиольной группе цистеина на атом серебра. Образуются молекулы меркаптида серебра (данные ИК спектроскопии), которые в водном растворе представляют цвиттер-ион. Выделяющиеся ионы водорода H^+ в воду подкисляют раствор (данные рН-метрии). Затем происходит созревание раствора от 3 до 6 часов: из молекул МС формируются супрамолекулярные цепи (данные УФ спектроскопии). Наконец, в созревший ЦСР добавляется незначительное количество ($\sim 10^{-5}$ М) электролита (сульфаты, хлориды или другие соли металлов) что инициирует процесс гелеобразования. Образующиеся СМГ обладали тиксотропными свойствами, т.е. при легком встряхивании переходили в состояние раствора, а в состоянии покоя снова становились гелями [9].

Авторами монографии [8] было установлено также, что важнейшей структурной особенностью ЦСР является формирование в растворе

положительно заряженных фрагментов пространственной сетки, распределенных в водной фазе. Предположительно фрагменты сетки построены из пересекающихся цепочек кластеров, которые, в свою очередь, формируются из супрамолекул МС. ЦСР при концентрациях 3,0 мМ (по содержанию L-цистеина) может быть переведен в гелеобразное состояние двумя способами: добавлением в раствор определенных анионов или изменением диэлектрической постоянной среды с помощью водорастворимых органических растворителей. Гелеобразное состояние может быть реализовано также увеличением концентрации исходных компонентов. При этом важнейшее значение для реализации условий гелеобразования имеет зарядовое состояние структурных элементов пространственной сетки, обусловленное процессами протонирования аминокрупп и диссоциации карбоксильных групп L-цистеина.

Простота синтеза и модификации ЦСР и СМГ делает возможным изучение данных образцов расчетными методами компьютерного моделирования с целью прогнозирования свойств, а также выяснения строения и структуры ЦСР И СМГ [8]. Так, например, методами квантовой механики выяснили, что наиболее энергетически выгодной конформацией

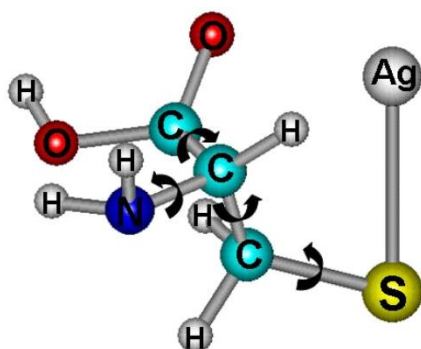


Рис. 1.17. Структурная модель молекулы меркаптида серебра. Стрелками показаны оси вращения основных фрагментов молекулы [99].

одиночной молекулы МС, является конформация представленная в виде структурной модели на рис. 1.17, которая была выбрана в результате минимизации её потенциальной энергии U .

Поиск минимума U производился посредством последовательных вращений фрагментов молекулы вокруг ковалентных связей С–S, С–С и С–N, схематически показанных черными стрелками на рис. 1.17. Все энергетические характеристики и распределение парциальных зарядов на

атомах рассчитывались в рамках полуэмпирического метода молекулярных обитателей ZINDO/1, который входит в состав программного пакета Hyperchem 8.0.

Визуализация полученных цепных агрегатов показывает (рис. 1.18), что они обладают высокой степенью упорядоченности, а именно

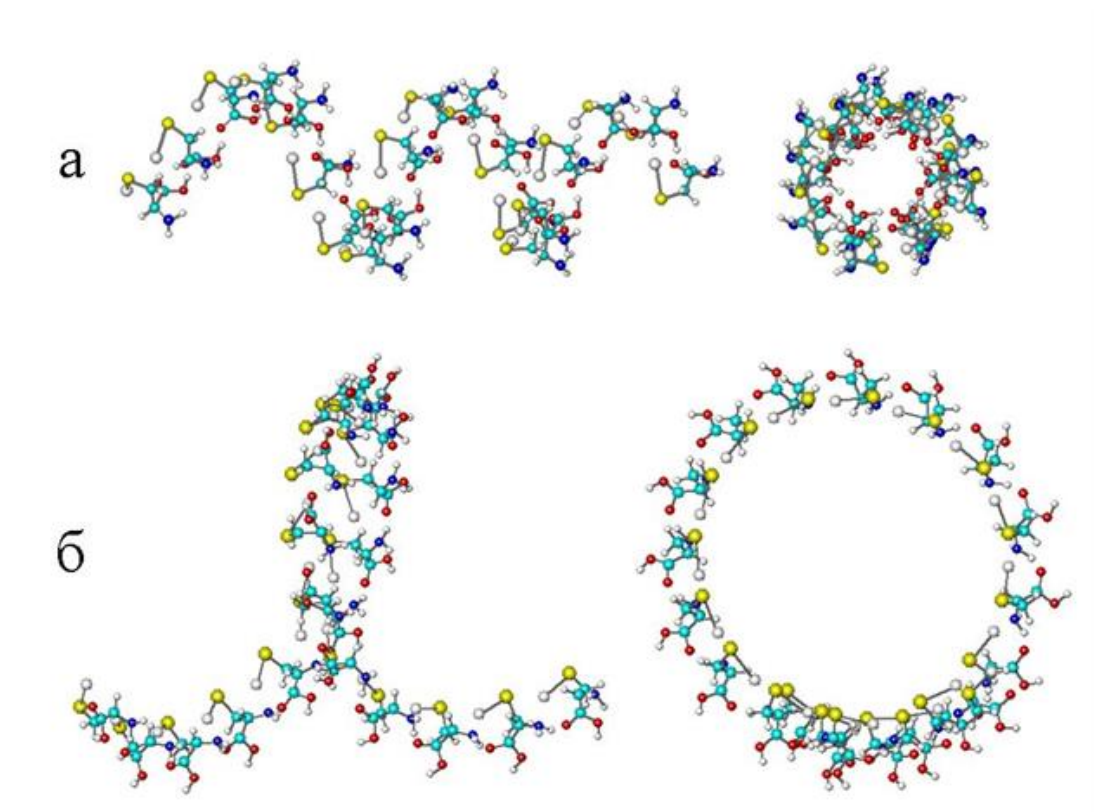


Рис. 1.18. Визуализация в двух проекциях супраполимера, образованного из 20 молекул меркаптида серебра для двух случаев их взаимного упорядочения: *A* (а) и *B* (б). Обозначения атомов такие же, как на рис. 1.17 [99].

правильными спиралеобразными конформациями. Это позволяет классифицировать их как супрамолекулярные полимеры. В случае *A* агрегат имеет диаметр $D_A = 13.8 \text{ \AA}$ и шаг спирали $H_A = 11.4 \text{ \AA}$, в случае *B* диаметр в два раза больше – $D_B = 28.1 \text{ \AA}$ и $H_B = 25.9 \text{ \AA}$. В основе формирования этих агрегатов, в дополнение к связям между атомами серы и серебра формируются водородные связи между амино- и карбоксильными группами. В зависимости от того, по какой схеме происходит образование водородных связей, могут формироваться агрегаты различной структуры. В

агрегатах типа *A* спираль более сжатая, поскольку межмолекулярная связь осуществляется карбоксильными группами. Это делает «плечо» связи более коротким, поэтому молекулы МС располагаются в пространстве теснее, так как эти связи оказываются внутри спирали (рис. 1.18, тип а). В агрегатах второго типа (рис. 18, тип б) межмолекулярные связи осуществляются через более пространственно разнесённые группы атомов $-C(O)OH$ и $-NH_2$, что делает спираль менее закрученной.

Необходимо отметить, что в реальном растворе формирование супрамолекулярных агрегатов (СА) может протекать смешанным образом: за счёт присоединения новых молекул как к карбоксильным, так и к аминогруппам. В результате структура супраполимеров может иметь менее упорядоченную структуру. Тем не менее анализ строения СА позволяет сделать предположение относительно причин их ветвления в растворе и их уникальной способности связывать воду. Действительно, как видно из рис. 1.18, полярные группы, которые не принимают участия в образовании межмолекулярных сшивок, ориентированы в радиальных направлениях по отношению к оси симметрии агрегатов. Такая структура позволяет свободным группам $-C(O)OH$ и $-NH_2$ служить центрами агрегации за счёт присоединения новых молекул МС, что и может быть причиной формирования пространственной сетки в растворе. Кроме того, свободные группы $-C(O)OH$ и $-NH_2$ могут формировать водородные связи с молекулами воды, что, возможно, является причиной уникальной способности связывать воду гидрогелем при относительно низком содержании низкомолекулярных компонентов. Поскольку энергия нековалентных связей является недостаточно сильной (~ 25 ккал/моль), СА могут распадаться при внешнем (механическом) воздействии на исходные молекулы МС.

Таким образом, квантово-механические расчеты показали принципиальную возможность формирования супрамолекулярных агрегатов из молекул МС за счет связей с участием трех функциональных

групп $-S-Ag$, $-C(O)H$ и $-NH_2$. Однако данный уровень моделирования не позволяет изучить стабильность выявленных агрегатов в условиях водного раствора, т.е. с учетом влияния теплового движения молекул воды и взаимодействия с низкомолекулярными ионами, присутствующими в ЦСР.

1.5.4. Структура, свойства и возможное применение СМГ

Сравнительно недавно авторами были начаты исследования по поиску, синтезу и изучению супрамолекулярных структур в разбавленных водных растворах серосодержащих аминокислот в присутствии солей металлов [8-9,100]. Эти исследования привели к открытию новых гелеобразующих систем, приготовленных на основе некоторых солей серебра и природной аминокислоты L-цистеина. Отличительной особенностью этих систем является то обстоятельство, что гелеобразование происходит в результате взаимодействия между достаточно простыми по структуре низкомолекулярными исходными компонентами. Вместе с тем, структурообразование в этих системах может наблюдаться при очень малых концентрациях компонентов.

Высокая антимикробная активность серебра в форме катионов и наночастиц хорошо известна [12]. Наряду с давно уже применяемым водным раствором $AgNO_3$, в медицинскую практику внедряются мази и кремы, содержащие комплексные соединения серебра (I) с полимерными и мономерными лигандами [12,98]. Идет активный поиск новых перспективных для применения в медицине препаратов на основе серебряных комплексов биолигандов [12].

ЦСР обладает антимикробным действием, поэтому ЦСР и СМГ на его основе могут использоваться для создания материалов, имеющих антимикробные свойства [8,100]. Такие материалы могут применяться в медицине, при производстве бактерицидного текстиля и в других областях.

СМГ на основе ЦСР обладают следующими свойствами:

- высокой пористостью и поглощают большое количество влаги;

- антимикробной активностью;

Важной особенностью, характерной для СМГ является свойство тиксотропии. Если пройти предел текучести в режиме возрастания напряжения, а затем уменьшить напряжение сдвига ниже τ_y , то кажущаяся

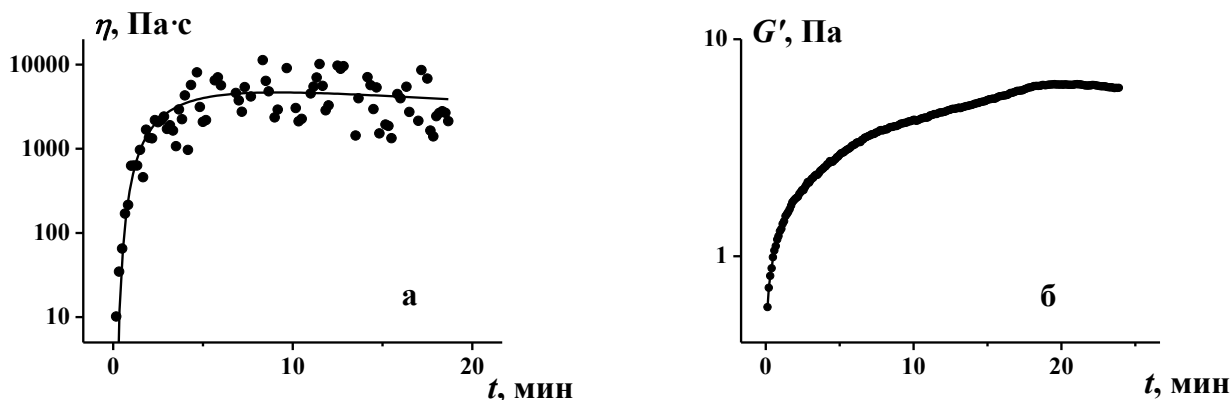


Рис. 1.19. Тиксотропное восстановление реологических свойств геля, полученного при введении Na_2MoO_4 ($c = 9.52 \cdot 10^{-4}$ моль/л). Измерение кажущейся вязкости при напряжении сдвига $\tau = 0.1$ Па (а) и динамического модуля накопления при угловой частоте $\omega = 6.28 \text{ с}^{-1}$ и амплитуде деформаций 1% (б) [90].

вязкость сохранит свое низкое значение как при $\tau > \tau_y$ в течение нескольких минут. Но через некоторое время вязкость вернется к своему верхнему уровню. Это проиллюстрировано примером, показанным на рис. 1.19. Как видно, скорость тиксотропного восстановления зависит от параметра, который используется для характеристики этого процесса, причем скорость формирования структуры отличается, по крайней мере, в 10 раз.

1.6. Использование УФ излучения для дезинфекции продуктов и получения НЧС

Человек всегда использовал солнечный свет для борьбы с микроорганизмами, окружающими его в повседневной жизни. Под воздействием ультрафиолетового излучения (УФ-излучения) происходит фотодеградация бактерий, вирусов и других патогенных микроорганизмов. Это делает УФ-излучение эффективным методом дезинфекции продуктов [101].

Применение УФ-излучения для дезинфекции продуктов находит широкое применение в пищевой промышленности, в медицинских учреждениях и в бытовых условиях. УФ-лампы предназначены для дезинфекции воздуха, поверхностей и жидкостей.

Для обеззараживания продуктов УФ-излучение используется в форме специальных камер, где продукты подвергаются воздействию УФ-излучения заданной длины волны и интенсивности. В зависимости от конкретных задач дезинфекции могут использоваться различные типы УФ-излучения, различные концентрации продуктов и различные длительности облучения [102].

Известно, что серебро может восстанавливаться под действием света из солей серебра, при этом образуя металлическое серебро. При этом источником излучения могут быть солнечные лучи, микроволны или УФ излучение. Известны также экологические способы синтеза наночастиц.

Использование УФ излучения для получения наночастиц серебра - это процесс, в ходе которого, используя УФ лучи, получают малые частицы серебра, размер которых составляет несколько нанометров. Этот метод является одним из самых эффективных способов получения наночастиц серебра и широко используется в научных и инженерных исследованиях [11,103]. Процесс основан на использовании коллоидных растворов серебра, которые облучаются УФ светом, что приводит к разрушению связей в молекулах раствора и освобождению атомов серебра, которые затем конденсируются в наночастицы.

Использование ультрафиолетового излучения для получения наночастиц серебра является одним из быстрых и простых способов. В литературе можно найти много исследований, посвященных этой теме, и примеров применения этой методики в различных областях, таких как биомедицина, катализ, наноэлектроника, электрокатализ.

Например, авторы [103] описывают получение наночастиц серебра путем облучения раствора ионов серебра ультрафиолетовым излучением. В

данной работе авторы использовали зеленый подход, то есть использовали растительные экстракты в качестве стабилизатора для получения более стабильных наночастиц. В данной статье описывается простой зеленый метод синтеза наночастиц серебра, используя ультрафиолетовое излучение. Полученные наночастицы серебра были характеризованы с помощью электронной микроскопии, спектроскопии СВЧ, ультрафиолетовой и видимой спектроскопии. Размеры наночастиц колебались в диапазоне от 10 до 35 нм, средний размер составлял 25 нм.

Таким образом, использование УФ излучения для получения наночастиц серебра — это простой, быстрый и эффективный способ, который может быть использован в различных областях.

1.7. Гидрогели на основе водорастворимых полимеров

Медицине и биотехнологии известны многие полимеры, активно используемых в этих областях [104-107].

Одним из водорастворимых полимеров, широко используемых в медицинских целях, является поливиниловый спирт (ПВС). ПВС получают из винилацетата. В медицине он часто используется в виде гидрогелей, которые обладают высокой водоудерживающей способностью и биосовместимостью [105].

Основным применением гидрогелей на основе ПВС в медицине является создание матриц для трансплантации клеток и тканей. Эти матрицы предназначены для удержания клеток и поддержания определенных условий обитания для их выращивания и развития. Гидрогели на основе ПВС также используются в качестве носителей для доставки лекарственных средств и белков. Благодаря своей молекулярной структуре они могут образовывать комплексы с различными молекулами и обеспечивать их стабильность и постепенное высвобождение [105].

Помимо медицинского применения, ПВС также используется в косметической промышленности для создания гидрогелей для ухода за

кожей и волосами. Они обладают увлажняющим и питательным эффектом, способны улавливать загрязнения и поверхностный жир, что делает их очень эффективными в очищении кожи.

В целом, гидрогели на основе ПВС представляют собой важный материал для медицины и косметики, благодаря своей уникальной структуре и функциональности.

Также важным полимером в медицине является карбоксиметилцеллюлоза. КМЦ – водорастворимый, биоразлагаемый и биосовместимый полимер, который используется в медицине в качестве нативного материала для создания гидрогелей и других биоматериалов [106]. Этот полимер является низкотоксичным, не имеет запаха, обладает отличными гидрофильными свойствами и инертен к значительному количеству реагентов и физико-химических условий. КМЦ активно используется для создания матриц для лекарственных препаратов, где она выполняет роль «носителя», что обеспечивает контролируемое и длительное высвобождение активных компонентов лекарства.

В дополнение к лекарственным свойствам, КМЦ также применяется в качестве средства для контроля очагов воспаления, для создания микросфер и гидрогелей для хроматографии, для адсорбции и удаления токсинов, а также для разработки гидрогелевых покрытий и мембран.

Исследования продолжаются в направлении выявления новых возможностей применения КМЦ в медицине, включая создание новых типов гидрогелевых препаратов для лекарственной терапии и инженерии тканей.

Существует множество исследований, посвященных гидрогелям на основе карбоксиметилцеллюлозы. В работе [106] описывают различные методы создания гидрогелей на основе КМЦ и их применение в медицине.

Другим интересным полимером является полигуанидин (ПГ). Данный катионный полиэлектролит сочетает в себе физико-химические и биоцидные свойства. ПГ— это полимер, используемый как антимикробное средство и

консервант в различных продуктах, включая дезинфицирующие средства, косметические и медицинские продукты. Так, например, в работе [107] оцениваются антибактериальные свойства ПГ, используемого в офтальмологии, как компонент в составе глазных капель. В связи с чем и представляет интерес при изучении способности взаимодействия с ЦСР.

ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Используемые химические реактивы и объекты исследования

В работе использованы реактивы: L-цистеин «Acros» 99%, D,L-цистеин, L-серин, нитрат серебра, ацетат серебра «Lancaster» 99%, нитрит серебра, сульфат серебра, ацетат цинка, ацетат кадмия, фосфат натрия, гидроксид натрия, электролиты (NaCl , Na_2SO_4 , MgCl_2 , MgSO_4 , AlCl_3 , $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$, NiCl_2 , CuCl_2 , MnCl_2 , MnSO_4 , CoCl_2 , NH_4Cl , Na_2MoO_4 , Na_2WO_4 , $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, Na_3PO_4), а также высокомолекулярные соединения: фотодитазин, полигексаметиленгуанидин гидрохлорид (ПГ), поливиниловый спирт (ПВС), карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ).

На основе данных реактивов были получены основные образцы исследования (водные растворы и гидрогели):

- Цистеин-серебряный раствор со следующими концентрациями ($C_{\text{L-cys}}=3.00$ мМ $C_{\text{Ag}^+}= 3.75$ мМ).
- Супрамолекулярный гидрогель ($C_{\text{L-cys}}=3.00$ мМ, $C_{\text{Ag}^+}= 3.75$ мМ, $C(\text{соли}) = 0,95$ мМ).
- L-цистеин+ацетат серебра + D_2O .
- L-цистеин+ацетат серебра+ПГ ($C_{\text{ПГ}} = 0.005\%$).
- L-цистеин+нитрат серебра+ПВС.
- L-цистеин+нитрат серебра + КМЦ.

2.2. Методика приготовления ЦСР и СМГ

Для поиска гелеобразующей системы использовались аминокислоты L-цистеин, D,L-цистеин, L-серин и соли - сульфат и ацетат серебра, ацетат цинка, ацетат кадмия. Исследовали следующие водные растворы и гели [108-110]:

1. L-цистеин – ацетат серебра.
2. L-цистеин – ацетат кадмия.

3. L-цистеин – ацетат цинка.
4. L-цистеин – сульфат серебра.
5. D,L-цистеин – ацетат серебра.
6. L-серин – ацетат серебра.

Методика приготовления этих растворов основывалась на методе синтеза ЦСР на основе L-цистеина и нитрата серебра [9]. Концентрация исходных компонентов составляла 0.01 моль/л.

Таблица 2.1
Состав исследуемых образцов.

Номер образца	1	2	3	4	5	6	7	8
Соотношение кислота/соль	1.00:0.80	1.00:1.00	1.00:1.08	1.00:1.17	1.00:1.25	1.00:1.33	1.00:1.50	1.00:1.67
Объем аминокислоты, мл	0.60	0.60	0.60	0.60	0.60	0.60	0.60	0.60
Объем соли, мл	0.05	0.60	0.65	0.70	0.75	0.80	0.90	1.00
H ₂ O, мл	0.90	0.80	0.75	0.7	0.65	0.60	0.50	0.40

В случае системы L-цистеин – ацетат серебра образцы 1-8 сразу после приготовления были мутными и опалесцирующими, при этом образцы 1-3 имели белый оттенок, образцы 4-8 слегка желтый оттенок.

В случае с D,L-цистеином и ацетатом серебра образцы 4-8 были мутными и имели желтоватый оттенок, однако со временем ни один образец не стал прозрачным. Во все образцы было добавлено минимальное количество (0.00051 мл) NaOH с концентрацией 0.02 мМ.

В случае с L-серином все образцы были прозрачные, бесцветные. Не получив гелеобразующую систему в соотношения 1.00:2.00 с Ag₂SO₄ с исходной концентрацией соли, равной 0.01 М, был проведен эксперимент по приготовлению раствора соотношения 1.00:1.25 с концентрацией 0.005 М, исходя из соображения мольного равновесия. Однако в результате все растворы оказались мутными и в дальнейшем выпадали в осадок. С

ацетатом цинка и кадмия также результат отрицательный: не удалось получить гелеобразующие системы.

Поскольку выяснилось, что из вышеперечисленных комбинаций при обычных условиях удалось лишь синтезировать ЦСР на основе L-цистеина и ацетата серебра, были сделаны серии образцов с целью выяснения концентрационного предела для образования ЦСР. Согласно этому эксперименту, синтез ЦСР производился в диапазоне соотношений от 1.00:1.23 до 1.00:1.33 с шагом 0.01, при этом варьировалось содержание соли. В таблице 2.2 показаны промежуточные соотношения объемов аминокислоты к соли серебра в ЦСР.

Таблица 2.2

Таблица промежуточных соотношений исходных объемов
L-цистеина к ацетату серебра в ЦСР.

Номер образца	1	2	3	4	5	6
Соотношение исходных объемов кислота/соль	1.00:1.23	1.00:1.25	1.00:27	1.00:1.29	1.00:1.31	1.00:1.33
V(L-Cys), мл	0.60	0.60	0.60	0.60	0.60	0.60
V(CH ₃ COOAg), мл	0.50	0.60	0.65	0.70	0.75	0.80
H ₂ O, мл	0.90	0.80	0.75	0.70	0.65	0.60

При этих соотношениях получились прозрачные растворы, имеющие слегка желтоватый оттенок. Также получены образцы ЦСР, согласно таблице 2.3, в которых варьировалось содержание L-цистеина и относительно этого рассчитывалось содержание ацетата серебра, учитывая исходное содержание аминокислоты и соли 1.00:1.25.

Таблица 2.3

Содержание L-цистеина, ацетата серебра и воды в ЦСР.

Номер образца	1	2	3	4	5
V(L-Cys), мл	0.600	0.650	0.700	0.750	0.800
V(CH ₃ COOAg), мл	0.750	0.813	0.875	0.938	0.100
H ₂ O, мл	0.650	0.538	0.43	0.313	0.200

Для синтеза и исследования гидрогелей на основе ЦСР готовился раствор по следующей схеме: 0.6 мл раствора L-Cys приливали к 0.65 мл воды, смесь перемешивали, затем добавляли 0.75 мл раствора CH_3COOAg (образец №5, табл. 2.3). В результате получали бледно-желтый опалесцирующий раствор, который при стоянии в течение ~6-12 ч при комнатной температуре, в темноте, становился прозрачным.

Гелеобразование в низко концентрированном водном растворе L-цистеина и ацетата серебра происходит в две стадии: первая стадия – это стадия образования МС и последующего созревания ЦСР, вторая стадия – это стадия образования гидрогеля путем добавления в ЦСР соли-инициатора гелеобразования [108, 109].

Согласно проведенным исследованиям авторами [110], для получения гидрогеля, аналогично гелям на основе L-цистеина и нитрата серебра, наиболее подходящими для гелеобразования солями-электролитами являются такие соли, как NaCl , Na_2SO_4 , MgCl_2 , MgSO_4 , AlCl_3 , $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$, NiCl_2 , CuCl_2 , MnCl_2 , MnSO_4 , CoCl_2 , NH_4Cl , Na_2MoO_4 , Na_2WO_4 , $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$.

Концентрации солей в образцах варьировались в пределах от 0.16 до 0.95 мМ. Выбирались соли с различным зарядом катиона из соображения хорошей растворимости и биосовместимости.

Визуальная оценка гелей происходила согласно таблице прочности по пятибалльной шкале от 0 до 5 баллов, где 0 – нет геля, 5 – прочный гель, при переворачивании не деформируется (табл. 2.4) [8,100].

Для получения прочного по 5-ти бальной шкале оценки геля к 1 мл раствора ЦСР добавлялось от 0.008 до 0.05 мл раствора электролита с концентрацией 0.02 М.

Конечная концентрация солей изменялась в пределах 0.20 – 0.95 мМ. Для дальнейшего исследования полученных гидрогелей добавлять одинаковое количество электролита, независимо от его природы, равное 0.05 мл по расчету на 1 мл ЦСР.

Таблица 2.4.

Пятибалльная шкала оценивания гелей.

Оценка (балл)	Описательная характеристика полученного геля
5	Гель прочный – при переворачивании не деформируется
4	Гель образует куполообразный мениск, но не стекает
3	Гель медленно ползет (стекает) по стенкам
2	Гель не прочный – легко срывается вниз
1	Гель очень слабый
0	Нет геля

2.2.1. Получение смешанных водных растворов и гелей при использовании ЦСР и водорастворимых полимеров

Для приготовления ЦСР использовалась следующая методика: готовились по отдельности растворы цистеина (10^{-2} М) и нитрата серебра (10^{-2} М). В пустой сосуд сначала наливали воду в определенном количестве, далее добавляли L-цистеин и, наконец, нитрат серебра. Полученный опалесцирующий раствор оставляли на сутки для созревания. В конечном итоге получали прозрачный с желтоватой окраской ЦСР. Созревание ЦСР контролировали с помощью методов УФ спектроскопии и динамического светорассеяния (ДСР). Растворы ЦСР+ПВС получали добавлением к раствору ЦСР водного раствора полимера [111-112]. Для желирования к полученной системе прибавляли водный раствор электролита Na_2SO_4 . а — ($C_{\text{Ag}^+} : C_{\text{L-цистеин}} = 1.27 : 1.00$, 0.01 мас.% в конечном растворе); б — созревший раствор ЦСР (прозрачный); в — гели, полученные после добавления ПВС разных концентраций (0.1, 0.5, 1.5, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0 мас. % в конечном растворе) и Na_2SO_4 (0.0001 мас.% в конечном растворе). В работе использовался ПВС с молекулярной массой $5 \cdot 10^4$ г/моль и

количеством остаточных ацетатных групп менее 2 % производства «Нева Реактив», Санкт-Петербург [109].

Для приготовления геля с КМЦ [113] брали созревший ЦСР, приготовленный способом, описанным выше, водный раствор КМЦ (2.0%) и 0.05 мл сульфата натрия, концентрацией 0.02 М. Через 30 минут после смешивания растворов происходило образование оптически прозрачного гидрогеля. Выяснилось, что введение электролита в систему (ЦСР+КМЦ) увеличивает вязкость полученного СМГ.

Для приготовления гидрогеля с ПГ [114-115] растворы готовили с начальной концентрацией 0.1, 0.5, 1.0, 1.5 и 2.0%, при этом объем полимера варьировался от 0.01 до 0.05 мл. Конечная концентрация ПГ в ЦСР изменялась от 0.001 до 0.1%. Все растворы готовили на дистиллированной воде при температуре 25 0С. В результате получали гидрогели и наблюдали за ними в течение 15 дней.

2.2.2. Методика подготовки образцов к исследованиям, методика облучения образцов дневным светом и УФ излучением

Не менее важна подготовка образцов к исследованиям. Однако не для всех физико-химических методов исследования нужны особые условия подготовки образцов, так УФ спектроскопия, рН- и кондуктометрия – это методы, которые не требуют особой подготовки образцов, ввиду простоты состава систем, однако для других методов исследования существуют обязательные принципы подготовки образцов.

Так для того, чтобы получить ИК спектры, образцы нужно обязательно переводить ЦСР и гели в безводные твердые порошки. Для этого гели замораживали. Существует два метода заморозки: 1 метод – заморозка в морозильной камере (~ -15 °С), при этом очевидно, что заморозка происходит постепенно; 2 метод – метод заморозки жидким азотом, при котором заморозка происходит резко и при температуре ~ - 196 °С.

Следующим этапом после заморозки являлось размораживание образца до комнатной температуры. Далее получившиеся осадки отделялись центрифугированием и сушились в сушильном шкафу при постоянно температуре, равной 25 °С.

После сушки из полученных порошков готовили таблетки. Состав таблеток: кристаллы KBr, $m = 0.72-0.74$ г, исследуемый образец (высушенные ЦСР и гели), $m = 0.0022-0.0024$ г.

Измельчение этой смеси происходило в мраморной ступке до состояния, подобного тальку. Далее полученный порошок прессовался с помощью пресс-формы и записывали спектр. После записи ИК спектра, таблетку разбивали и повторяли еще раз действия, описанные выше, для получения достоверных результатов и исключения ошибок.

Для микроскопических методов образцы изначально высушивались под действием вакуума или в эксикаторе. Для метода ДСР, а также для измерения дзета-потенциала растворы разбавлялись водой в 2-12 раз.

Для выяснения роли ионов водорода в процессе гелеобразования и для исследования ЦСР и гелей с помощью ИК спектроскопии и ЯМР, было принято решение по аналогичному методу получить ЦСР и гели на основе D₂O. Все компоненты были приготовлены с концентрацией, аналогичной экспериментам с дистиллированной водой. Получены ЦСР на основе L-цистеина и ацетата серебра и на основе L-цистеина и нитрата серебра для сравнения полученных результатов. Также приготовлены гидрогели при добавлении 0.05 мл NaCl и Na₂SO₄.

Облучение растворов ЦСР и СМГ осуществляли 2 способами: 1 - облучение дневным светом в лабораторных условиях [116,117], 2 - с помощью светодиодной лампы ROHS мощностью 9 Вт на длине волны 365 нм, отвечающей области мягкого длинноволнового УФ излучения [118]. Облучали образцы от 5 минут до 3-5 часов. Облучение дневным светом происходило в течение 1-3 дней в условиях лаборатории без доступа

прямых солнечных лучей, при этом оконное стекло не пропускало УФ излучение.

Антибактериальная активность материала определялась методом диффузии в агар на газоне тест культур: *Bacillus subtilis* 6633 – сенная палочка – сапрофитный микроб, является крупной бактериальной клеткой, которая положительно окрашивается по Грамму, растет и размножается в присутствии кислорода. *Staphylococcus aureus* P209 ATCC 25923 (золотистый стафилококк) – условно-патогенная бактерия, обитающая на различных объектах окружающей среды и в локусах человеческого организма. Микробы колонизируют кожный покров и слизистую оболочку внутренних органов. *E. coli* ATCC 25922 – кишечная палочка является представителем нормального бактериального состава (микрофлоры) человеческого желудочно-кишечного тракта, изменение количества кишечной палочки в сторону увеличения или уменьшения по сравнению с нормой расценивается как дисбактериоз первой степени. *Shigella sonnei* III №1908 – грамотрицательные, факультативно анаэробные, неподвижные, неспороносные бактерии, возбудитель дизентерийного шигеллёза. *Salmonella typhimurium* 5715 является грамотрицательной, палочковидной бактерией со жгутиками, с помощью которых этот микроорганизм передвигается. Названная бактерия - основная причина пищевого отравления (сальмонеллеза) у людей. *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 – грамотрицательная подвижная (монотрих) палочковидная бактерия. Обитает в воде и почве, условно патогенна для человека, возбудитель нозокомиальных инфекций у человека. *Candida albicans* ATCC 885-653 – диплоидный грибок (молочница) (форма дрожжеподобных грибов), способных к спариванию, но не в форме мейоза, возбудитель оппортунистических инфекций человека. Исследуемые образцы помещали микропипеткой объемом 20 мкл на засеянную тестовой культурой микроорганизмов поверхность оптимальной питательной среды и

культивировали при 37 °С в течение суток. Антибактериальную активность материала выражали в мм диаметра задержки роста.

2.3. Физико-химические методы исследования процессов самоорганизации и гелеобразования, строения и свойств полученных образцов

Для изучения растворов ЦСР и гидрогелей использовались такие физико-химические методы как УФ спектроскопия, ИК спектроскопия, рН- и кондуктометрия, метод ДСР, метод анализа траектории наночастиц, микроскопия.

2.3.1. Изучение структуры ЦСР и СМГ методом УФ спектроскопии

Метод УФ спектроскопии – это один из самых распространённых физико-химических методов исследования. Метод позволяет изучать структуру молекул по их абсорбции ультрафиолетового света (обычно в диапазоне от 190 до 400 нм). Он позволяет получить электронные спектры исследуемых образцов в ультрафиолетовом диапазоне длин волн [119].



Рис.2.1. Спектрофотометр “Evolution Array” фирмы “Thermo Scientific”.

Одним из главных преимуществ этого метода является его высокая точность. Как правило, при облучении УФ излучением вещества не разрушаются и не изменяют свои физические и химические свойства, что позволяет получать достоверные данные о химическом составе и структуре веществ.

Электронные спектры исследуемых образцов регистрировали на УФ спектрометре “Evolution Array” (фирма “Thermo Scientific”) в кварцевой кювете с толщиной слоя 1 мм (рис.2.1).

2.3.2. Изучение состава и строения ЦСР и СМГ методом Фурье-ИК спектроскопии

Важнейшим методом исследования является Фурье-ИК спектроскопия. Его основное назначение заключается в получении колебательных спектров исследуемых образцов. Данный метод один из

наиболее эффективных и распространённых методов изучения химического состава и строения вещества. Метод основан на взаимодействии инфракрасного света с веществом. ИК спектры поглощения вещества являются результатом энергетических переходов внутри вращательных и колебательных уровней основного электронного состояния молекулы.

Регистрация ИК спектров исследуемых образцов проводили с помощью Фурье-ИК спектрометра "Vertex-70" фирмы "Bruker" (рис. 2.2).



Рис.2.2. Фурье-ИК спектрометра "Vertex-70" фирмы "Bruker".

При помощи ИК спектроскопии можно очень быстро определить химическое строение и наиболее важные структурные

особенности вещества. Различные соединения, содержащие одну и ту же атомную группировку, имеют в ИК спектре полосы поглощения в одной и той же частотной области, эти полосы называются характеристическими полосами поглощения. Они дают возможность установить по спектру наличие определенных групп атомов в молекуле и тем самым установить химический состав вещества.

Количественный ИК спектральный анализ, также, как и количественный УФ спектральный анализ, имеет общий закон поглощения – закон Бугера-Ламберта-Бера, который выражается формулой:

$$I = I_0 \cdot e^{-kcd}, \quad (2.1)$$

где c – это концентрация поглощающих центров (осцилляторов или связей), k – коэффициент поглощения данного осциллятора, а d – толщина образца (длина пути, пройденного светом), при этом I_0 и I – это интенсивности падающего и прошедшего через вещество света.

На практике часто используют логарифмическую формулу записи закона Бугера-Ламберта-Бера:

$$D = \lg(I_0/I) = kcd. \quad (2.2)$$

Необходимым условием количественного спектрального анализа служат правильно подобранная аналитическая полоса поглощения и толщина поглощающего слоя, обеспечивающие необходимую чувствительность анализа и его точность.

2.3.3. Измерение размера рассеивающих частиц методом динамического светорассеяния и измерения дзета-потенциала

Этот метод позволяет определить размер частиц и молекул в ЦСР и полученных гелей, путем измерения диффузии частиц за счет броуновского движения и преобразует ее в размер и распределение по размерам с помощью соотношения Стокса – Эйнштейна:

$$D = \frac{k_B T}{6\pi\eta r}, \quad (2.3.)$$

где D – коэффициент диффузии, k_B – постоянная Больцмана, T – абсолютная температура, η – вязкость, r – радиус частицы.

Используя электрофоретическое рассеяние света для частиц, молекул и поверхностей, можно измерять дзета-потенциала.

Измерение интенсивности динамического и электрофоретического светорассеяния в исследуемых растворах осуществляли методом ДСР с использованием анализатора Zetasizer “Nano ZS” фирмы “Malvern” с He-Ne-лазером (633 нм) мощностью 4 мВт (рис. 2.3). Этот прибор оснащен анализатором молекулярной массы с использованием статического рассеяния света. А также имеется возможность измерения подвижности частиц. Кроме измерения молекулярной массы, метод позволяет измерить второй вириальный коэффициент и параметр взаимодействия макромолекул.



Рис. 2.3. Zetasizer “Nano ZS” фирмы “Malvern”

которого они перемещаются со скоростью, зависящей от их дзета-потенциала. Эту скорость измеряют с помощью запатентованной технологии МЗ-PALS (рассеяние света с фазовым анализом). Она позволяет рассчитать электрофоретическую подвижность, а из нее – дзета-потенциал и распределение дзета-потенциала.

2.3.4. Визуализация наночастиц в ЦСР методом анализа траектории наночастиц

Визуализацию и изучение нано размерных частиц в растворах позволяет метод анализа траекторий наночастиц. В его основе лежит наблюдение за Броуновским движением отдельных наночастиц. Их скорость зависит от вязкости, температуры жидкости, а также размера и формы частиц. Визуализацию наночастиц в ЦСР при помощи Nanoparticle



Рис. 2.4. Nanoparticle tracking analysis Nanosight «NS 300» фирмы «Malvern».

tracking analysis серии Nanosight «NS 300» фирмы «Malvern» (рис. 2.4.) Метод позволяет измерять размеры наночастиц в коллоидных растворах и суспензиях от 10 до 2000 нм. Данный метод также позволяет разделять частицы по их природе. Это возможно при помощи одновременного измерения интенсивности рассеянного света индивидуальной наночастицей. Также можно измерять еще один параметр: концентрацию каждой из фракций частиц.

2.3.5. Анализ строения ЦСР и СМГ методом просвечивающей электронной микроскопии, совмещенной с методом электронографии

Просвечивающий электронный микроскоп (ПЭМ) имеет электронную оптическую систему. Она позволяет использовать энергию от электронов, передаваемых и рассеянных через образец.

Микроскоп подходит для широкого спектра образцов, например, биологические образцы, полимеры и наночастицы. Микрофотографии образцов были получены с помощью просвечивающего электронного микроскопа (ПЭМ) LEO 912 AB OMEGA фирмы “Carl Zeiss” (рис. 2.5) в



Рис. 2.5. ПЭМ LEO 912 AB OMEGA фирмы «Carl Zeiss».

Центре коллективного пользования Московского госуниверситета им. М.В. Ломоносова. Образцы были предварительно нанесены на полимерную подложку из формвара.

Основные характеристики микроскопа:

- Ускоряющее напряжение: 60, 80, 100, 120 кВ;
- Область освещения: 1 – 75 мкм;
- Увеличение: от 80х до 500 000х;
- Разрешение изображения: 0.2 – 0.34 нм;
- Область измерения энергии неупругого рассеяния: 0–2500 эВ.

Важными ограничениями метода ПЭМ являются трудности приготовления образцов и возможность артефактов в определении структуры.

2.3.6. Изучение морфологии ЦСР и СМГ методом сканирующей электронной микроскопии, совмещенный с методом рентгеноспектрального электронно-зондового анализа (элементный анализ)

Недостатков ПЭМ частично лишен сканирующий электронный микроскоп (СЭМ). Этот микроскоп сканирует поверхность образца с помощью очень тонкого электронного луча диаметром в несколько ангст-

рем. Метод широко используется для изучения морфологии полимеров, шероховатых поверхностей, пористых образцов, биополимеров и др. Поверхность высушенных образцов сканировали при помощи растрового



Рис. 2.6. СЭМ JEOL JSM-6610LV.

микроскопа (СЭМ) JEOL JSM-6610LV (рис 2.6). Главная особенность этого микроскопа - в дополнение к обычному высоковакуумному режиму работы имеется еще низковакуумный режим работы. В таком режиме можно изучать непроводящие образцы без всякого препарирования, а затем проанализировать их с помощью энерго-дисперсионного спектрометра.

Характеристики СЭМ:

- пространственное разрешение: 3нм;
- ускоряющее напряжение: от 0,3 кВ до 30 кВ;
- увеличение: от х5 до х300000.

2.3.7. Исследование структуры и динамики СМГ методом спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР)

Исследование строения и свойств молекул и молекулярных систем, динамики внутри-межмолекулярных обменных процессов, реакционной способности новых классов органических, элементоорганических соединений и полимеров в растворах можно проводить с помощью ЯМР спектрометра Bruker AVANCE 600 (Германия, 2004 (рис.2.7).

Основные характеристики:

- напряженность магнитного поля: 9.4 Тесла;
- рабочая частота на ^1H — 400 МГц;
- датчик — широкополосный, инверсный с автоматической настройкой и Z-градиентом; 5 мм ампулы;



Рис. 2.7. Высокоэффективный сверхпроводящий ЯМР спектрометр Bruker AVANCE 600 (Германия).

- диапазон частот от 109Ag до 1H (18МГц ÷ 400МГц) — 1H, 13C, 15N, 19F, 29Si, 31P, 77Se, 195Pt, и др.; температурная приставка (+25°C - +100°C).

2.3.8. Оценка вязкости ЦСР и СМГ методом вибрационной вискозиметрии и оценка прочности ЦСР и СМГ

Визуальная оценка прочности гелей происходила согласно таблице с пятибалльной шкалой (табл. 2.4).

Вязкость ЦСР и других растворов определяли с помощью синусоидального вибровискозиметра SV-10 (AND, Япония), основанную на методе камертонной вибрации (рис. 2.8).

Характеристики вискозиметра:



Рис. 2.8. Вибровискозиметр SV-10 (AND, Япония).

- Высокая точность измерений;
- Широкий диапазон измерений;
- Возможность непрерывного измерения вязкости;
- Измерение вязкости ньютоновских и неньютоновских жидкостей (зелей, гелей, взвесей, жидкостей, содержащих пузырьки, текучих образцов);
- Возможность подключения к персональному компьютеру;
- Измерение температуры.

2.3.9. Измерение кислотности и проводимости ЦСР и СМГ методом кондуктометрии и рН-метрии

Метод кондуктометрии довольно простой, но эффективной: удобен в эксплуатации, соответствует требованиям GLP стандартов, измерения быстрые и точные. Электропроводность растворов ЦСР и гелей измерялось

на кондуктометре фирмы Mettler Toledo серии «SevenCompact» (рис. 2.9). Метод измерения схож с методом рН-метрии.

Измерение водородного показателя, который характеризует активность ионов водорода в растворах, также являлось важнейшей частью эксперимента, ведь для каждой системы характерен свой водородный показатель. Он также важен для понимания процесса гелеобразования. В основе данного метода лежит измерение величины ЭДС системы. Она пропорциональна активности водорода в растворе. Значения рН для всех образцов были получены при помощи рН-метра фирмы Mettler Toledo «SevenMulti» (рис.2.10.).



Рис. 2.9. Кондуктометр фирмы Mettler Toledo серии «SevenCompact».



Рис.2.10. рН-метр фирмы Mettler Toledo серии «SevenMulti».

Особенности данного прибора:

- возможность модернизации в двухканальную систему;
- хранение в памяти до 1000 результатов в формате GLP
- множество режимов измерений;
- графическое представление калибровочной кривой;
- имеет 9 точек калибровки;
- выбор разрешения 0.001 / 0.01 / 0.1.к.

Измерение происходило при помощи комбинированного рН-электрода профессиональной серии. Он имеет:

- полимерный корпус у электродов Expert;
- стеклянный корпус у электродов Power;
- полимерный или гелевый электролит;

- систему сравнения ARGENTHAL;
- датчик температуры.

Определение дзета-потенциала основано на измерении электрофоретической подвижности частиц с использованием эффекта Доплера.

ГЛАВА 3. ПРОЦЕССЫ САМООРГАНИЗАЦИИ И ГЕЛЕОБРАЗОВАНИЯ В ВОДНОМ РАСТВОРЕ L-ЦИСТЕИНА И АЦЕТАТА СЕРЕБРА

3.1. Способ синтеза супрамолекулярного гидрогеля на основе водного раствора L-цистеина и ацетата серебра

Как было указано в методике получения ЦСР, синтез гелей происходит в 2 стадии: первая стадия – стадия получения ЦСР показана на рис. 3.1. Свежеприготовленный ЦСР имеет светло-желтый оттенок (рис. 3.1-1), также он является опалесцирующим. Через 6 час раствор имеет чуть более яркий оттенок и становится прозрачным (рис. 3.1-2). Вторая стадия – стадия получения гидрогеля при добавлении соли-инициатора – хлорида натрия (рис. 3.1-3).



Рис. 3.1. Фотографии свеже-приготовленного ЦСР (1), «созревшего» ЦСР (2), геля с NaCl (3), осадка геля с NaCl через 20 дней стояния (4).

Со временем происходит разрушение гидрогелей, при этом гели с сульфатами металлов в качестве инициатора гелеобразования устойчивы во времени и не разрушаются, а гели с хлоридами металлов разрушаются (рис. 3.1-4) через 14-30 дней стояния в темноте, с образованием белого или слегка

желтоватого осадка [108].

Выяснилось, что разные электролиты образуют при одинаковой концентрации разные по прочности СМГ. Например, для получения прочных гелей по пятибалльной шкале с хлоридами более тяжелых металлов нужно меньше по концентрации электролита, чем с хлоридами более легких металлов. На рис. 3.2 показаны гели с хлоридами различных металлов с концентрацией добавленного электролита 0.95 мМ.

В случае с сульфатами металлов, а также с Na_2MoO_4 , Na_2WO_4 , $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, при такой же концентрации гели менее устойчивы и по пятибалльной шкале их можно оценить в 3-4 балла.



Рис.3.2. Фотография гелей с хлоридами 1- $ZnCl_2$; 2- NH_4Cl ; 3- $CoCl_2$; 4- $AlCl_3$; 5- $CuCl_2$; 6- $NiCl_2$.

Для них лучшие значения концентрации для образования крепкого геля являются 0.49-0.72 мМ.

Из наблюдений можно сделать вывод, что концентрация электролитов с однозарядным катионом ($NaCl$) должна быть выше, чем концентрация электролитов с двухзарядным катионом ($MgCl_2$, $NiCl_2$, $ZnCl_2$ и др.), а их концентрация в свою очередь должна быть выше, чем для электролитов с трехзарядным катионом ($AlCl_3$). Можно было бы предположить, что такая тенденция наблюдается с ростом количества анионов в растворе, однако существует определенные закономерности и для электролитов с двухзарядными катионами металлов: чем больше радиус катиона металла и способность его к комплексообразованию, тем ниже порог гелеобразования.

Разрушение гидрогелей до осадка с хлоридами металлов в качестве инициатора гелеобразования происходит с разной скоростью в зависимости от катиона и концентрации добавленной соли. Так, чем меньше добавлено электролита, тем медленнее происходит процесс разрушения гидрогелей до выпадения осадка. Кроме того, чем больше радиус катиона металла, тем оказывается менее устойчива система при одинаковой концентрации добавленной соли (электролита).

По цвету осадка можно также судить о разной вовлеченности хлорида в процесс гелеобразования. Цвет осадков отличался в зависимости от катиона и концентрации соли.



Рис. 3.4. Фотография образца ЦСР через 1 год стояния.

Важнейшим результатом продолжительного наблюдения за образцами ЦСР с различными соотношениями, показанными в методике, было выявлено несколько образцов ЦСР, которые в результате длительного стояния (около 1 года) переходили в гель без добавления в них электролита - инициатора гелеобразования (рис. 3.4).

При этом можно заметить, что часть ионов серебра восстановилась до серебра, цвет ЦСР также изменился – он стал более насыщенного желтого цвета. На стенках пробирки можно увидеть капли испарившейся и сконденсировавшейся воды, что может способствовать изменению конечной концентрации ЦСР.

Установлено, что ЦСР сохраняет гелеобразующую способность при хранении в темноте в течение длительного времени, не менее 7-8 месяцев.

3.2. Процессы самоорганизации и гелеобразования в цистеин-серебряном растворе с различными солями-инициаторами гелеобразования

Схему процесса гелеобразования (рис.3.5) можно представить в виде:

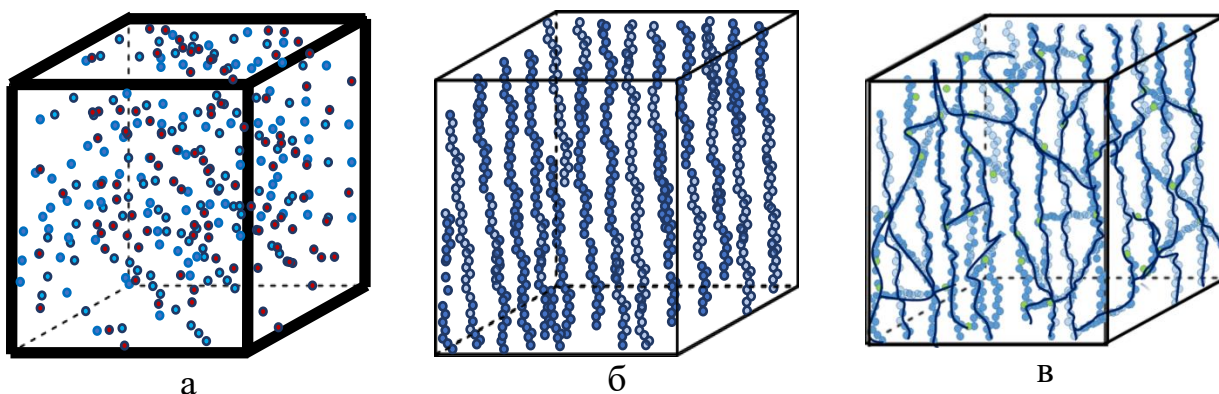


Рис. 3.5. Схематическое представление процесса гелеобразования: а) свежеприготовленный ЦСР на основе L-цистеина и ацетата серебра, б) ЦСР через ~6-8 часов, в) гель при добавлении электролита.

В процессе длительного наблюдения за СМГ, выяснилось, что гидрогели обладают тиксотропными свойствами, то есть способны многократно восстанавливаться после их механического разрушения [107].

Так, гели с Na_2SO_4 ($C = 0.95$ мМ) способны восстанавливаться многократно, а гели с хлоридами восстанавливаются ограниченное количество раз (3-5). Это связано с устойчивостью гидрогелей с сульфат-ионами и неустойчивостью с хлорид-ионами [109-110].

Тиксотропные свойства гидрогелей напрямую связаны с начальной вязкостью гидрогелей. Однако разрушенные гели не восстанавливаются до начальных значений вязкости, что наблюдается и визуально. Например, гидрогели с сульфат-ионами, оцененными нами на 4 балла по пятибалльной шкале, после разрушения восстанавливаются до 3 баллов, а гидрогели с хлорид-ионами способны восстановиться до исходного 4-х балльного состояния 1-3 раза.

В результате наблюдения за гидрогелями было сделано следующее заключение о тиксотропии: частое разрушение гидрогелей с хлоридами в качестве инициатора ведет за собой быстрое разрушение системы в целом, наблюдается постепенное помутнение гелей и как результат выпадает осадок белого (иногда с желтым оттенком в зависимости от концентрации соли и типа металла) цвета.

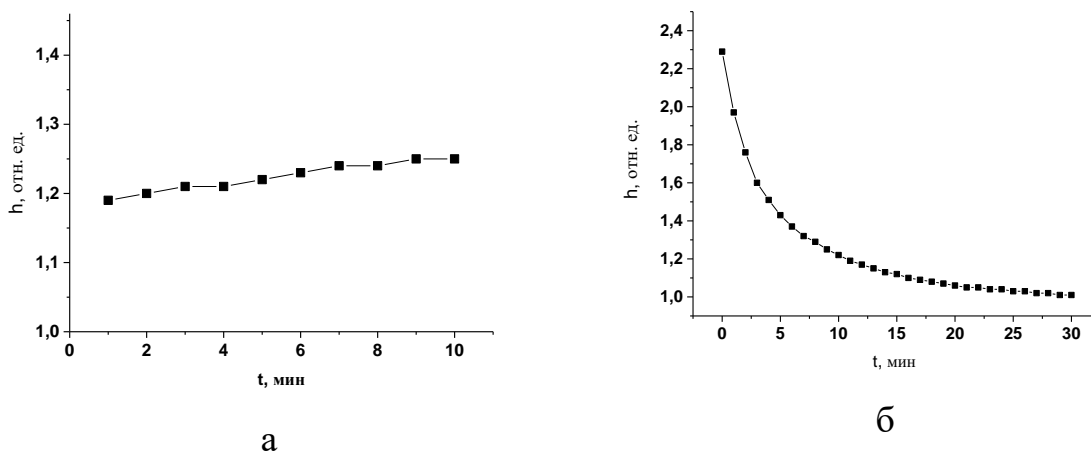


Рис. 3.6. Зависимость вязкости от времени: а – свежеприготовленный раствор L-Cys-AgAcet через 1 час после смешивания компонентов, б – гидрогель с Na_2SO_4 , время формирования геля – 1 час; $C_{\text{Cys}} = 3.0$ мМ, $\text{Ag}^+/\text{C}_{\text{Cys}} = 1.25$, $C_{\text{Na}_2\text{SO}_4} = 0.25$ мМ, $T = 25^\circ\text{C}$.

Рис. 3.6, представляющий результаты реологических испытаний свежеприготовленных ЦСР и геля с Na_2SO_4 , демонстрирует различия в

структурированности систем. Вязкость свежеприготовленной смеси постепенно возрастает, что свидетельствует об увеличении структурированности системы. Для геля с сульфатом натрия, сформированного в течение 1 часа, значение вязкости существенно выше, чем для ЦСР, что доказывает факт самоорганизации раствора в процессе образования гелей. Однако в условиях эксперимента (вибрации лепестков вискозиметра) вязкость геля уменьшается, что обусловлено разрушением гель-сетки.

Как показано на рис. 3.7. вязкость свежеприготовленных гелей падает в течение времени и состоянии покоя (рис.3.7а, б, кривые 1 и 2, соответственно). Через 1 день стояния вязкость ЦСР принимает постоянное значение для этой системы.

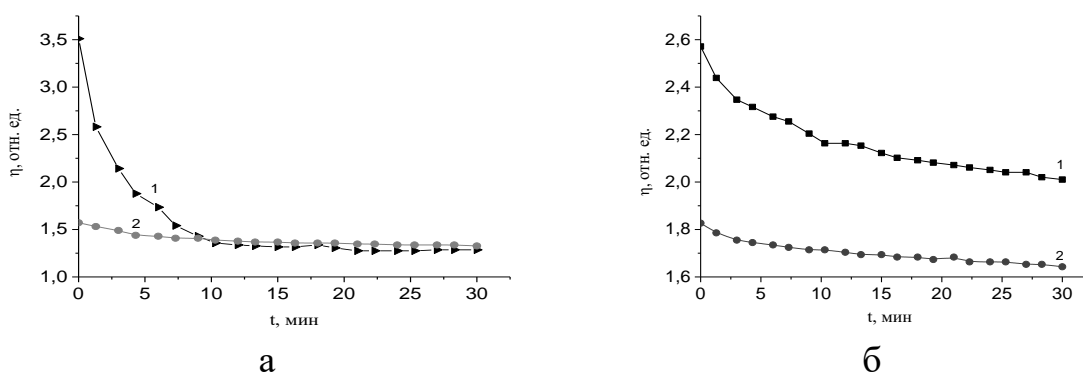


Рис.3.7. Зависимость значений вязкости геля с NaCl через 20 минут стояния (а-1) и через 1 день (а-2); геля с Na₂SO₄ через 20 минут стояния (б-1) и через 1 день (б-2).

Ранее было отмечено [8], что СМГ разрушаются от механического воздействия, а через некоторое время восстанавливаются обратно в состояние геля. СМГ на основе сульфатов металлов имеют особенность восстанавливаться многократно, в то время как гели с хлоридами менее устойчивы и восстанавливаются 1-2 раза после разрушения при этом по пятибалльной шкале

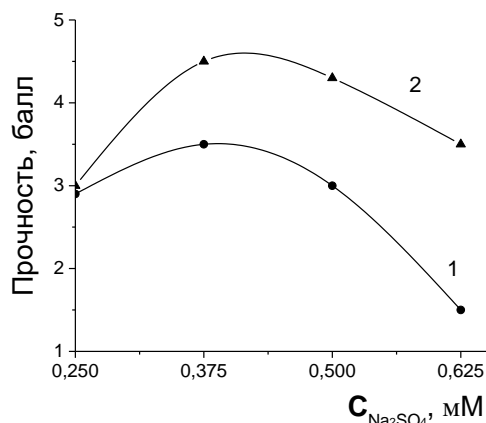


Рис. 3.8. Зависимость прочности геля в ЦСР от концентрации сульфат-иона через 18 ч после добавления сульфата. $C_{Cys}=0,75$ мМ (1), $C_{Cys}=1,5$ мМ (2).

оценка восстановленных гелей с хлоридами – 3 балла, а с сульфатами при тех же концентрациях гели восстанавливаются до 5 баллов. Из рис. 3.7. видно, что в процессе вибрационных испытаний гелей происходит их разрушение в результате колебательного действия лепестков вискозиметра, однако через 1 день в состоянии покоя гели снова восстанавливают свою повышенную вязкость.

Прочность гелей зависит от количества и концентрации добавленной соли-инициатора, при этом для формирования прочного геля с сульфатом натрия требуется меньшая концентрация добавленной соли по сравнению с хлоридом натрия. Данные по гелеобразованию в системе ЦСР в присутствии сульфат-иона представлены на рис. 3.8. Важно отметить, что кислотность растворов в диапазоне испытанных концентраций сульфата натрия оставалась практически постоянной, как это отражено в табл. 3.1, поэтому наблюдаемые закономерности обусловлены только влиянием сульфат-иона. Видно, что прочность гелей, при фиксированной концентрации сульфат-иона, увеличивается с ростом концентрации ЦСР, что закономерно, т.к. при большей концентрации число сеточных фрагментов, формирующих каркас гелевой структуры, в растворе возрастает. Из рис. 3.8. также следует, что прочность гелей сложным образом зависит от концентрации сульфат-иона. Эта зависимость носит экстремальный (куполообразный) характер. Первоначально, при увеличении концентрации сульфат-иона прочность гелей растет, затем, при достижении определенной концентрации, уменьшается с увеличением в растворе концентрации сульфат-ионов.

Роль анионов в иницировании гелеобразования имеет двойкий характер.

Таблица 3.1.

Кислотность среды гелей на основе ЦСР и сульфат-анионов в зависимости от концентрации электролита.

Концентрация SO_4^{2-} , мМ	0.25	0.38	0.5	0.63
pH (СМГ)	4.21	4.39	4.29	4.45

Во-первых, они действуют как скрепки, соединяющие разные положительно заряженные фрагменты пространственных сеток, что на начальной стадии приводит к повышению прочности геля. Во-вторых, двухзарядные анионы эффективно экранируют положительные заряды и уменьшают кулоновское отталкивание сеточных фрагментов, что также упрочняет гель.

Очевидно, что при росте концентрации сульфат-ионов, вследствие действия указанных факторов, происходит уплотнение сеточных структур и сплошная сетка разрушается. Из рис. 3.9 следует, что с течением времени происходит уменьшение прочности геля, что, вероятно, связано с разрушением пространственной сетки геля в результате

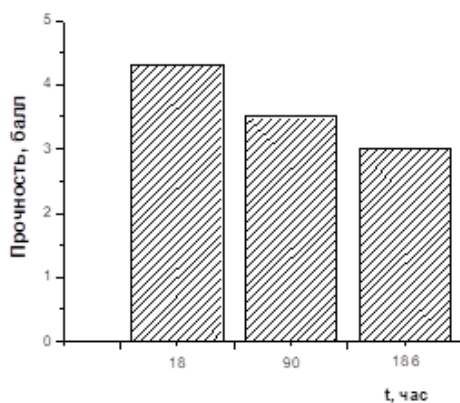


Рис. 3.9. Зависимость прочности геля на основе ЦСР от времени. $C_{\text{ЦСР}} = 1,5$ мМ (по цистеину), $C_{\text{SO}_4} = 0.5$ мМ.

комплексообразования на катионе натрия.

ЦСР, а также гели с добавлением NaCl и Na_2SO_4 , соответствуют кислой среде, что подтверждается данными pH-метрии [110]. Для исходного ЦСР величина pH имела значение 3.88, а для гидрогелей с разным содержанием электролита значения pH представлены в табл. 3.2.

Таблица 3.2.

Значения рН для гелей с добавлением различных солей-инициаторов.

Соль \ С, мМ	0,2	0,24	0,49	0,72	0,95
NaCl	4.17	4.21	4.27	4.28	4.28
Na ₂ SO ₄	3.93	3.97	3.99	4.03	4.03
AlCl ₃	4.21	4.20	4.17	4.13	4.07
Al ₂ (SO ₄) ₃	4.08	4.01	3.92	3.89	3.89

Зависимость рН гелей с хлоридами и сульфатами натрия и алюминия от концентрации добавленной соли показывает различный вклад катиона металла в процесс гелеобразования.

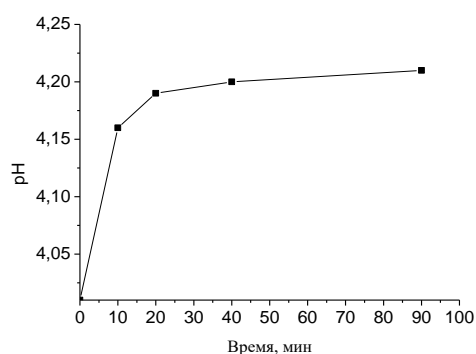


Рис.3.10. Кинетика изменения величины рН при добавлении к ЦСР 0.05 мл NaCl.

Кинетические изменения величины рН при добавлении в ЦСР NaCl иллюстрирует рис. 3.10. Видно, что через 20-30 мин после добавления соли устанавливается равновесное значение рН в геле, равное 4.20.

Повышение величины рН происходит за счет добавления соли в ЦСР. При сливании водных

растворов исходных компонентов образуется мутный коллоидный раствор, представляющий собой взвесь частичек МС, являющихся продуктом взаимодействия катиона серебра и тиольной группы цистеина. Раствор в результате образования МС подкисляется, поскольку атом водорода в тиольной группе замещается атомом серебра, а протон поступает в водную среду [8,100]. Спектральные исследования в ИК диапазоне образцов ЦСР и гелей показали, что взаимодействие L-цистеина и ацетата серебра происходит по тиольной группе, аналогично процессам с нитратом [9-100] и

нитритом серебра, о чем свидетельствует отсутствие в спектре ЦСР (рис. 3.11) полосы поглощения валентных колебаний SH-группы с максимумом $\sim 2551 \text{ см}^{-1}$. Образование МС – это первый этап в процессе взаимодействия тиолсодержащих соединений с ионом серебра [8,100].

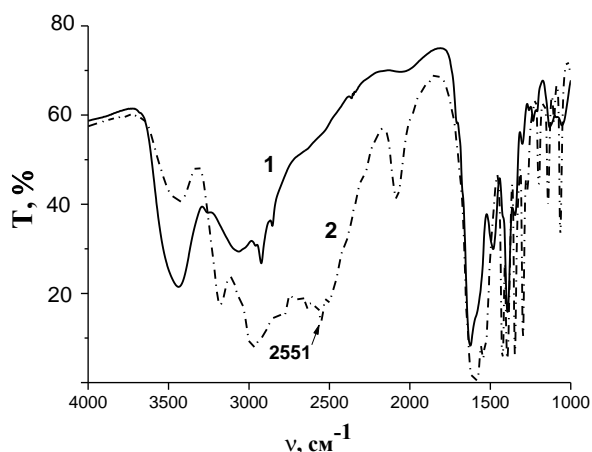


Рис. 3.11. ИК спектры пропускания высушенного образца ЦСР (1) и L-цистеина (2).

Особое внимание привлекают различия в спектрах гелей с сульфатом (спектр 1) и хлоридом натрия (спектр 2), которые проявляются в области колебаний COO^- , NH_3^+ , SO_4^{2-} групп. Положение карбоксильной группы в образцах гелей предполагает их участие в меж- и внутримолекулярном взаимодействии вероятно за счет водородного связывания, поскольку в спектрах гелей полоса $\nu(\text{C}=\text{O})$, Амид I, находится $\sim 1626 \text{ см}^{-1}$ (рис. 3.12), а в спектре цистеина ей соответствует полоса поглощения с максимумом $\sim 1650 \text{ см}^{-1}$ [119-120]. Широкая полоса поглощения в области валентных колебания $\sim 3104\text{-}2970 \text{ см}^{-1}$ соответствует $\nu(\text{NH}_3^+)$, а поглощение $\sim 1569 \text{ см}^{-1}$ характеризует $\delta(\text{NH}_3^+)$. Разная форма этих полос в спектрах гелей с сульфат- и хлорид-анионом свидетельствует о различной степени вовлеченности этих групп в межмолекулярное связывание. Сульфат-анион в спектре геля проявляется в диапазоне $\sim 1117\text{-}1050 \text{ см}^{-1}$, подтверждая нековалентный характер взаимодействия с супрамолекулярной полимерной цепочкой.

взаимодействие на этом этапе не зависит от типа соли серебра, важно лишь обеспечить его определенную концентрацию.

В ИК спектрах СМГ на основе хлорида и сульфата натрия также отсутствует полоса

поглощения с максимумом

В табл. 3.3 показана принципиальная разница в значениях волновых чисел в диапазоне 1550-1674 см^{-1} для СМГ с NaCl , MgCl_2 , AlCl_3 , Na_2SO_4 , MgSO_4 , $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$. У гелей с сульфатами, в отличие от гелей с хлоридами, отсутствует полоса со значением максимума 1674 см^{-1} , что также доказывает разную вовлеченность сульфат и хлорид-ионов в процесс геле-

Таблица 3.3.

Значения волновых чисел для гелей с добавлением различных солей-инициаторов (хлоридов и сульфатов натрия, магния, алюминия).

Диапазон, см^{-1}	Соли-инициаторы					
	NaCl	MgCl_2	AlCl_3	Na_2SO_4	MgSO_4	$\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$
1550-1570	1564	1557	1556	Одна широкая полоса		
1674	+			-		

образования. Также для гелей с хлоридами характерно расщепление полосы в диапазоне значений 1550-1570 см^{-1} . У гелей с сульфатами же в этом диапазоне присутствует одна широкая полоса.

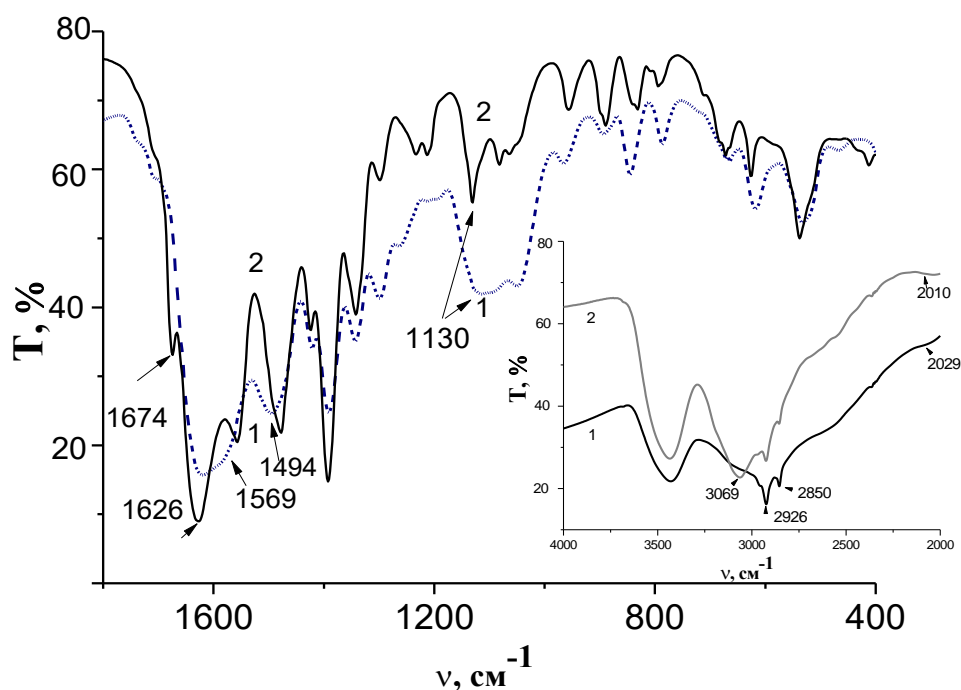


Рис. 3.12. ИК спектры пропускания высушенных образцов гелей на основе L-цистеина и ацетата серебра с добавлением Na_2SO_4 (1) и NaCl (2), $C_{\text{AgAcet}} = 3.75 \text{ мМ}$, $C_{\text{L-Cys}} = 3.0 \text{ мМ}$, $C_{\text{Na}_2\text{SO}_4} = C_{\text{NaCl}} = 0.25 \text{ мМ}$.

Более очевидное расщепление полосы для гелей с хлоридами наблюдается в диапазоне 1040-1130 см^{-1} , при этом у гелей с сульфатами происходит наложение полос. Аналогичные результаты и с хлоридами других металлов.

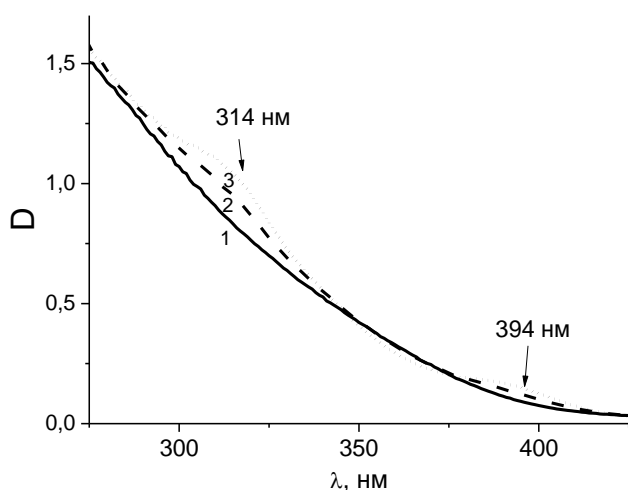


Рис. 3.13. Изменение электронных спектров ЦСР в зависимости от времени стояния: 1 – свежеприготовленная система, 2 – через 1.5 час, 3 – через 4 час; $C_{\text{Cys}}=3.0$ мМ, $C_{\text{Ag}^+}=3.75$ мМ, $T=22^\circ\text{C}$.

отсутствуют, спектр фактически соответствует опалесцирующему раствору ЦСР. Однако, спустя некоторое время, в спектре появляются две полосы

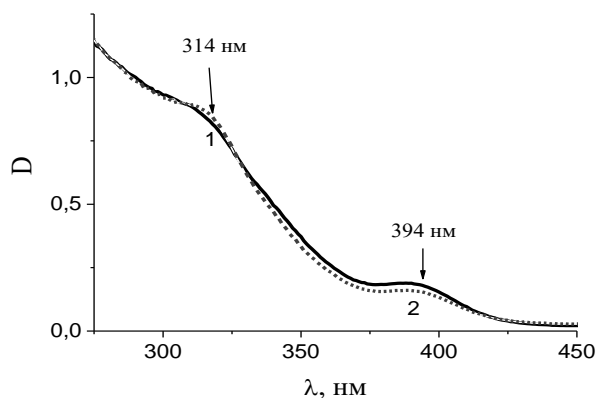


Рис. 3.14. Изменение электронных спектров геля с Na_2SO_4 в зависимости от времени: 1 – ЦСР, 2 – гель через 90 мин, $C_{\text{Na}_2\text{SO}_4}=0,95$ мМ, $T = 22^\circ\text{C}$.

Процессы самоорганизации в ЦСР и кинетику формирования супрамолекулярных агрегатов в ЦСР можно наблюдать, анализируя данные УФ спектроскопии. Согласно данным, представленным на рис. 3.13 (1), в спектре образца ЦСР сразу после смешивания исходных компонентов полосы поглощения в спектре

поглощения с максимумами ~ 314 и 394 нм (рис.3.13 (2) и (3)), интенсивность которых с течением времени возрастает. Происхождение этих полос, как и в случае системы на основе L-цистеина и нитрата серебра [23] связано с формированием супра-

молекулярных цепочек $(\cdots\text{Ag-S(R)}\cdots\text{Ag-S(R)}\cdots)_n$ (где R – остаток цистеина), за счет донорно-акцепторного взаимодействия молекул МС.

Избыточные ионы серебра создают дополнительные точки роста цепей и структурируют систему. Полоса поглощения с максимумом ~ 314 нм согласно [23] связана с переносом заряда от донорных атомов серы к акцепторным атомам серебра, а слабая полоса с максимумом ~ 394 нм, которую обычно ассоциируют с наночастицами серебра, модифицированными тиолсодержащими соединениями (цистеином, меркаптопропионовой кислотой) соответствует, в таком случае, связи Ag-S [121-122].

Метод УФ спектроскопии также подтверждает существенные отличия гелей с сульфатами и хлоридами металлов. Согласно данным УФ спектроскопии, представленным на рис. 3.14, в УФ спектре геля с Na_2SO_4 с течением времени сохраняются две полосы поглощения. Наблюдаются лишь несущественные изменения интенсивности этих полос поглощения в зависимости от времени стояния, что может быть связано с небольшим изменением состава образца и концентрации ЦСР. Так, видно, что в спектре геля интенсивность полосы 314 нм чуть выше, чем в спектре ЦСР. Это может быть связано с тем, что сульфат-ион участвует в процессе создания трехмерной сетки, о которой говорилось ранее, не внося в систему существенных изменений в процессе донорно-акцепторной реакции между серебром и серой в цистеине. Эти незначительные различия в спектрах могут быть обусловлены изменением электронной конфигурации супрамолекулярных фрагментов.

Наибольшие изменения наблюдаются в электронном спектре геля с NaCl . Как видно из рис. 3.15 при добавлении NaCl в ЦСР исчезают обе полосы поглощения с максимумами 314 нм и 394 нм и появляется новая полоса поглощения с максимумом 360 нм.

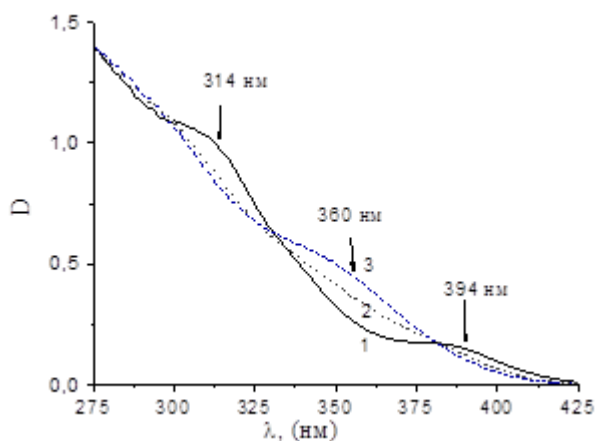


Рис. 3.15. Изменение электронных спектров геля с NaCl на основе ЦСР в зависимости от времени: 1 – свежеприготовленный гель, 2 – через 80 мин, 3 – через 6 час после приготовления. $C_{\text{cys}}=3.0$ мМ, $C_{\text{CH}_3\text{COOAg}}=3.75$ мМ, $C_{\text{NaCl}}=0.95$ мМ, $T=22^\circ\text{C}$.

в результате их разрушения ЦСР и образованию комплексов с хлорид-анионами. Аналогичные изменения в электронных спектрах поглощения

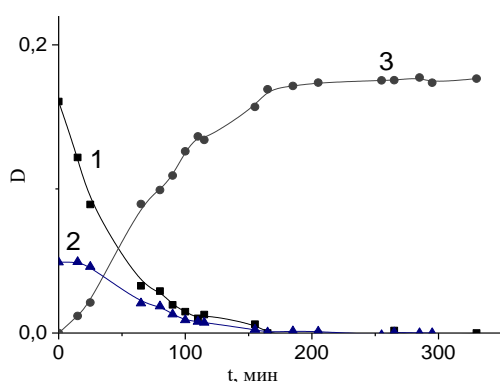


Рис. 3.16. Кинетика изменения величины оптической плотности различных полос поглощения в геле с NaCl: 1 – 314 нм, 2 – 394 нм, 3 – 360 нм.

наблюдались для гелей с хлоридами других металлов (Mg^{2+} , Al^{3+} , Zn^{2+} , Co^{2+} , Mn^{2+}). Изменения в электронном спектре при добавлении в ЦСР хлорида натрия различной концентрации показаны на рис. 3.17. Аналогичные картина наблюдалась для гелей с хлоридом никеля. Установлено, что для катионов с большими радиусом и способностью к комплексообразованию при одинаковых значениях концентрации добавленного электролита, интенсивность полосы 360 нм возрастает. Большое значение имеет количество хлорид-аниона в водном растворе: чем его концентрация больше, тем быстрее происходит образование геля. Например, гелеобразование с хлоридом алюминия происходило быстрее,

Рис. 3.16 демонстрирует кинетику изменения величины оптической плотности полос поглощения с максимумами 314 и 394 нм (кривые 1 и 2) и 360 нм (кривая 3). Полоса поглощения с максимумом 360 нм предположительно соответствует изменению электронной конфигурации супрамолекулярных цепочек

наблюдались для гелей с хлоридами других металлов (Mg^{2+} , Al^{3+} , Zn^{2+} , Co^{2+} , Mn^{2+}).

Изменения в электронном спектре при добавлении в ЦСР хлорида натрия различной концентрации показаны на рис. 3.17. Аналогичные картина наблюдалась для гелей с хлоридом никеля. Установле-

чем с хлоридом магния или натрия, при этом и концентрация самой добавленной соли может быть меньше.

Действительно, оказалось, что для того, чтобы получить одинаковые по прочности гели с NaCl , MgCl_2 , AlCl_3 , требуется разное количество электролита: при добавлении 0.0125 мл AlCl_3 , 0.01875 мл MgCl_2 и 0,0375 мл

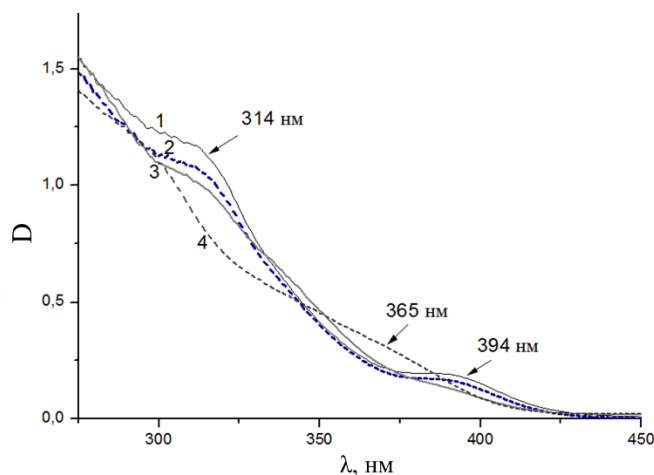


Рис 3.17. Изменение электронных спектров в зависимости от концентрации добавленного раствора NaCl в ЦСР: исходный ЦСР (1), $C_{(\text{NaCl})} = 0.08$ (2), 0.39 (3) и 0.95 мМ (4).

при добавлении 0.0125 мл AlCl_3 , 0.01875 мл MgCl_2 и 0,0375 мл NaCl получались одинаковые по прочности гели (согласно пятибалльной шкале [8]). В связи с этим можно сделать вывод, что несмотря на большой вклад в процесс гелеобразования катиона металла, большую роль играет именно анион. Из рис. 3.14 легко заметить, что с ростом содержания NaCl в ЦСР происходит плавное снижение интенсивности полос поглощения 314 и 394 нм. При концентрации NaCl 0.49 мМ и выше происходит полное исчезновение полос 314 и 394 нм и появление новой полосы с максимумом ~360 нм. При этом раствор сульфата натрия, добавленный к ЦСР, приводит лишь к незначительным изменениям в УФ спектре.

По данным УФ спектроскопии можно легко определить время образования геля. Так, процесс гелеобразования в ЦСР с хлоридом алюминия завершался за 70 мин, а с хлоридом натрия за 300 мин при условии одинакового содержания электролита.

Было замечено, что ЦСР на основе L-цистеина и ацетата серебра устойчив к многократной заморозке при температуре -196°C и последующей разморозке до комнатной температуры, при этом ЦСР не терял свои гелеобразующие свойства (рис. 3.18).

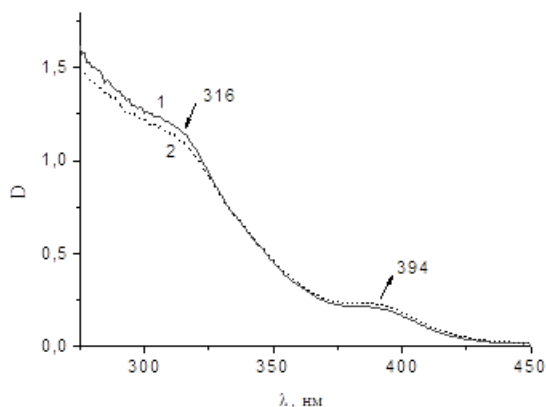


Рис. 3.18. Изменение в электронных спектрах исходного ЦСР (а) и ЦСР после многократной заморозки-разморозки (2).

химических веществ.

Методом анализа траектории рассеивающих частиц (ДСР) можно оценить скорость их движения в ЦСР. Можно также предположить, что в процессе самоорганизации более мелкие частицы объединяются, а более крупные делятся и снова объединяются. На рис. 3.19а показан раствор ЦСР, разбавленный в 4 раза. Даже при разбавлении в 50 раз можно заметить движение не разрушившихся частиц ЦСР (рис.3.19б), хотя, разбавляя в 50 раз можно было бы предположить, что активные частицы не сохраняются, однако тенденция образования из мелких частиц более крупных имеет место.

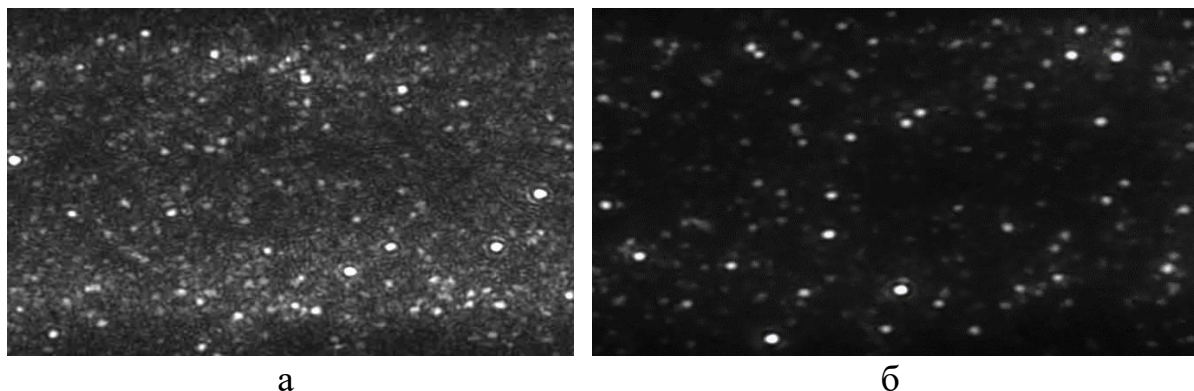


Рис. 3.19. Мгновенная фотография разбавленного в 4 (а) и 50 (б) раз раствора ЦСР, полученная методом анализа траектории наночастиц.

Измерение Z-потенциала показало, что эта величина достаточно устойчива для частиц ЦСР и составляет (~+65 мВ). Более низкие значения дзета-потенциала для ЦСР по сравнению с ЦСР на основе L-цистеина и AgNO₃ [100], очевидно, обусловлены присутствием в растворе ацетат-иона, который, как анион слабой кислоты, принимает участие в протолитической реакции



Действительно, поскольку часть протонов связывается с ацетат-ионом, кислотность среды уменьшается, как следствие, происходит диссоциация протонированных аминогрупп ЦСР и положительный заряд сеточных фрагментов уменьшается. Этот же вывод может быть более строго обоснован на основании решения системы уравнений, описывающих ионные равновесия в растворе, при учете условий электронейтральности и материального баланса.

Добавление электролита приводит к изменению заряда частиц, при этом наблюдается уменьшение значения Z-потенциала в разной степени в зависимости от заряда и типа аниона.

Табл.3.4.
Значения Z-потенциала для ЦСР в зависимости от концентрации ЦСР.

Концентрация ЦСР (начальная C _{ЦСР} = 3мМ)	Z-потенциал, мV	Электропро- водимость, mSm/cm	Электрофоретичес- кая подвижность, μ·см·с ¹⁻ ·В ¹⁻
Разбавленный ЦСР в 2 раза (C=1.5 мМ)	62.90	0.06	4.94
Разбавленный ЦСР в 4 раза (C=0.75 мМ)	51.60	0.04	4.02
Разбавленный ЦСР в 8 раз (C=0,375мМ)	50.50	0.04	3.96
Разбавленный ЦСР в 10 раз (C=0,3мМ)	47.30	0.04	3.71

Анионы действуют как дополнительные скрепки, приводящие не только к уплотнению супрамолекулярных цепочек, но и формированию

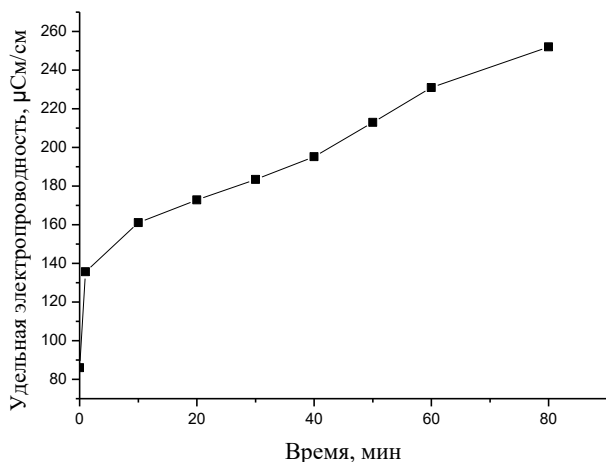


Рис. 3.21. Зависимость удельной электропроводности от времени созревания геля с NaCl.

трехмерной сетки за счет изменения заряда полимерных фрагментов, который определяется не только взаимодействием атомов серебра и серы, но также аминокислотных групп цистеина с ацетат-анионом.

для частиц ЦСР в разбавленных системах (табл. 3.4).

Также измерение Z-потенциала показало, что эта величина достаточно устойчива

Очевидно, что разбавление в 4 и 10 раз уже не дает большого изменения в значении Z-потенциала.

Измерялась также электропроводность ЦСР и гелей, при этом удельная электропроводность ЦСР была стабильна во времени и равна ~ 85 мСм/см. Но уже добавление в систему хлорида натрия ($V=0.0375$ мл на 1 мл ЦСР) удельная электропроводность растет в процессе гелеобразования (рис. 3.21). Однако, такая зависимость наблюдается лишь при добавлении большой концентрации электролита. Высокая концентрация электролита дает скачок электрической проводимости системы. Но уже при добавлении низкой концентрации электролита наблюдается спад электронной проводимости по сравнению с ЦСР.

Электронно-микроскопическое изображение образцов, показанные на рис. 3.22а, подтверждают факт самоорганизации в образцах: в ЦСР наблюдаются цепочки, состоящие из отдельных кластеров разного размера.

Электроннограмма образца ЦСР (рис. 3.22б) свидетельствует об отсутствии в нем наночастиц серебра. Раствор сульфата натрия

дополнительно структурирует ЦСР, в образце формируется пространственная сетка, имеющая четкую волоконную структуру (рис. 3.22в).

Гель-сетка с хлорид-анионом выглядит иначе, она состоит из коротких, более тонких фрагментов цепочек с множеством зацеплений (рис. 3.22г).

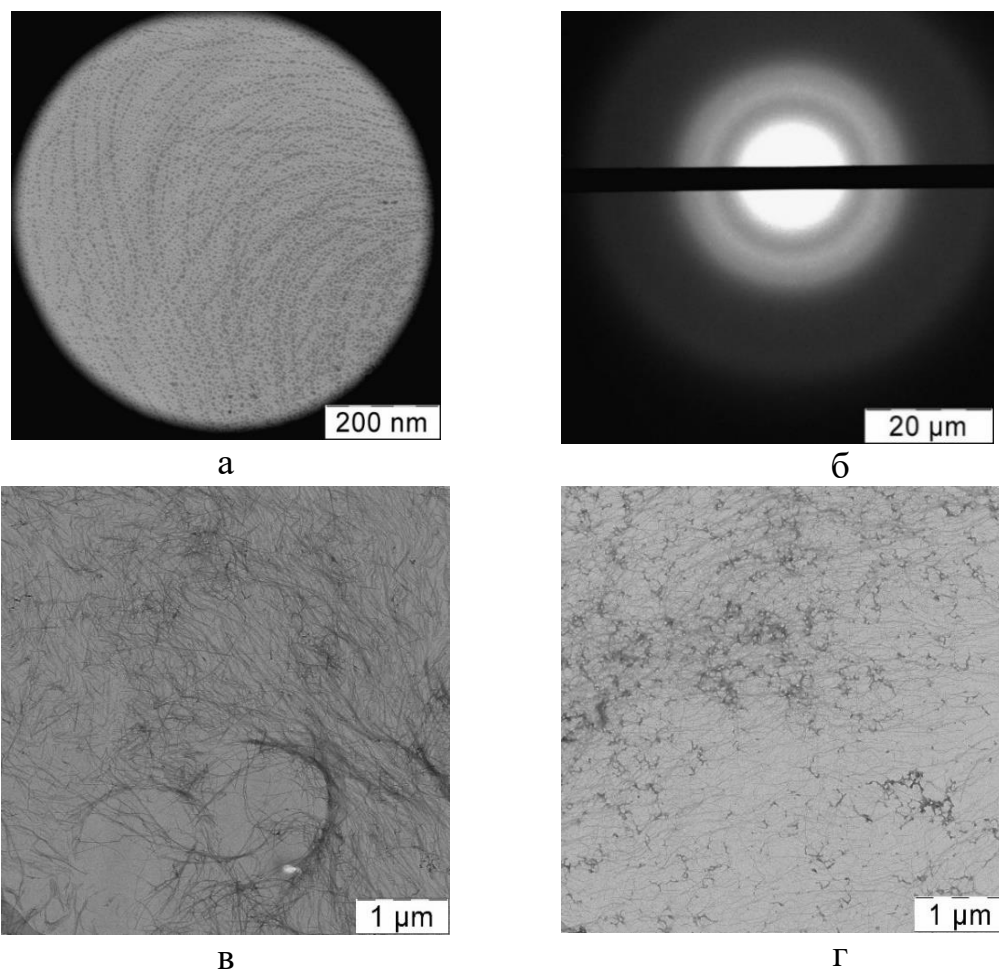


Рис. 3.22. ПЭМ изображения образцов ЦСР (а), геля сульфатом натрия (в) хлоридом натрия (г), электронограмма ЦСР (б).

Изображения образцов, полученные с помощью метода СЭМ, указывают на сложную пористую ламеллярную структуру (рис. 3.23).

После заморозки жидким азотом и сушке при комнатной температуре ЦСР можно увидеть более сферические формы и агрегаты, которые из-за заморозки коллапсируют (рис. 3.24 а,б).

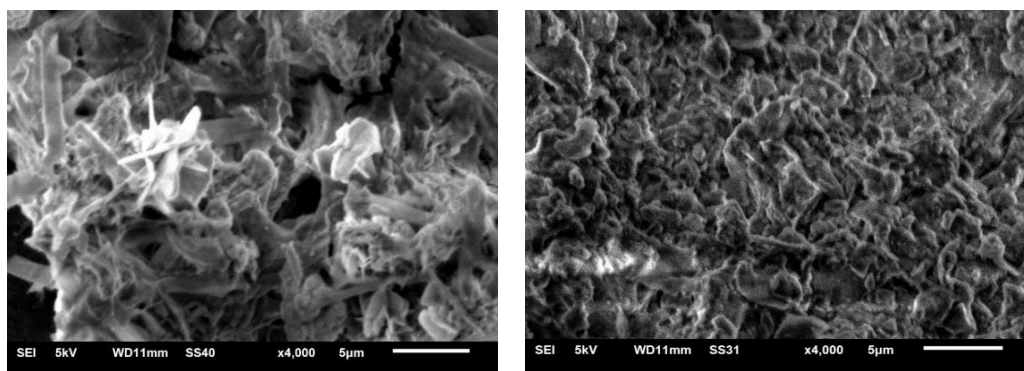


Рис. 3.23. СЭМ изображения образцов ЦСР.

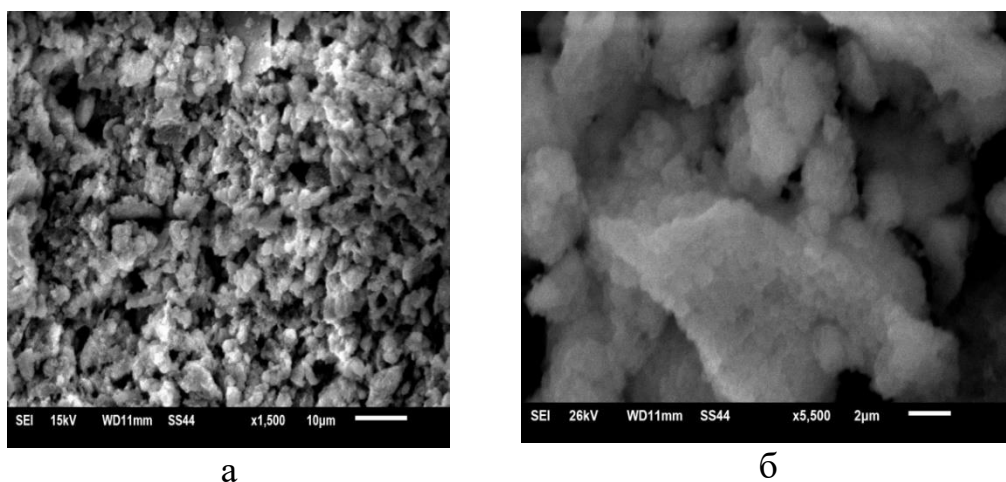
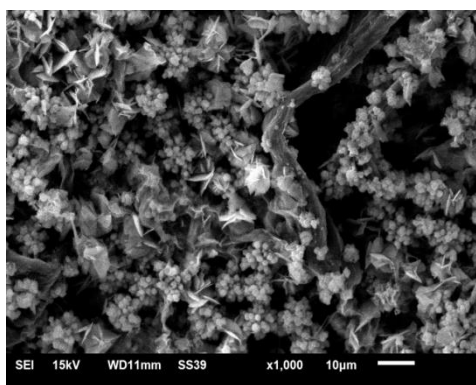


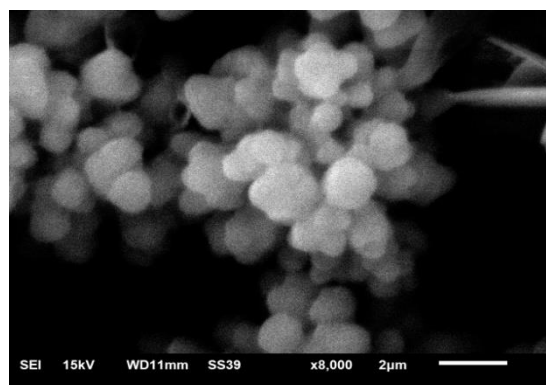
Рис.3.24. СЭМ изображения высушенного после заморозки ЦСР.

Как сказано ранее, гели при добавлении хлоридов металлов менее устойчивы во времени, чем гели с сульфатами металлов. Было установлено, что после некоторого времени стояния такие гели «стареют» и выпадают в осадок. Эти осадки также исследовались методом СЭМ (рис. 3.25). На рис. 3.25а можно увидеть агрегаты и слабовыраженную волокнистую структуру, а на рис. 3.25б при более сильном увеличении видны более четкие агрегаты, имеющие более или менее одинаковые размеры.

Подобным образом исследовался и осадок геля с $AlCl_3$ (рис. 3.26 а, б). В данном случае проявляется более сложная структура геля. Можно предположить, что разрушенные до малых агрегатов частицы находятся на подложке, структура которой напоминает волокно или между собой сплетенные нити.

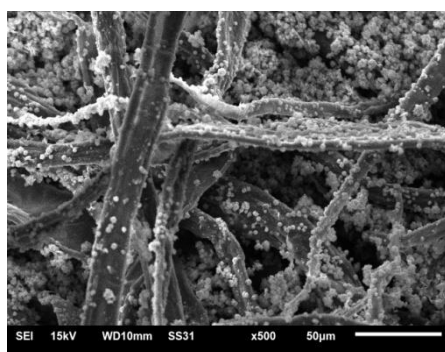


а

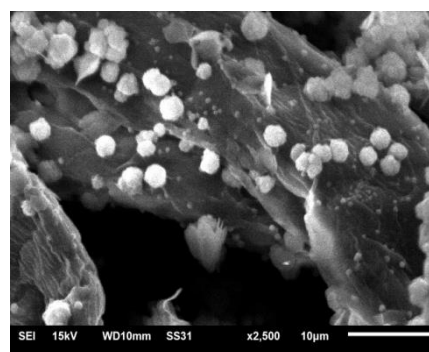


б

Рис. 3.25 СЭМ изображения выделенного осадка геля с NaCl с разным увеличением.



а



б

Рис. 3.26. СЭМ изображения выделенного осадка геля с $AlCl_3$ при разном увеличении.

Вероятно, что в данном случае гель разрушился не до конца, и структура геля частично сохранилась.

Важным вопросом является возможность практического использования полученных ЦСР и СМГ. Исследования биологической активности ЦСР показали, что они обладают цитотоксичностью в опухолевых клетках, в частности в клетках карциномы молочной железы линии MCF-7, и способны подавлять их рост *in vitro*. Результаты оценки жизнеспособности клеток при различном разбавлении исходных образцов (1:10, 1:20, 1:50, 1:100, 1:200, 1:500) представлены в табл. 3.5. Исследовано влияние прекурсоров гелей $AgNO_3$ и CH_3COOAg (3.0 мМ) на жизнеспособность клеток карциномы молочной железы линии MCF-7 при 48 ч инкубации.

Следует отметить, что наибольшую активность образцы демонстрируют при разбавлении в диапазоне 10 – 50 раз (концентрация L-Cys в этих образцах составляет 0.15 мМ). Проведение сравнительного анализа цитотоксичности исследуемых образцов показало, что наиболее активным оказался раствор, содержащий в своем составе нитрат серебра. Наиболее значительно разница в биологической активности проявляется в образцах с концентрацией L-Cys 0.03 мМ, т.е. при разбавлении в 100 раз. Очевидно также, что при разбавлении ЦСР даже в 500 раз раствор все еще оказывает пагубное влияние на раковые клетки.

Таблица 3.5.
Жизнеспособность карциномы молочной железы в зависимости от разбавления ЦСР.

Прекурсоры	Жизнеспособность клеток MCF-7, % от контроля (n=6)					
	1:10	1:20	1:50	1:100	1:200	1:500
ЦСР на основе AgNO ₃	11.92	5.62	6.11	14.63	77.62	99.81
ЦСР на основе CH ₃ COOAg	9.88	7.36	11.73	45.35	83.72	97.77

3.3 Процессы самоорганизации в цистеин-серебряном дейтерированном растворе

Для выяснения роли воды и водородных связей в процессе гелеобразования было решено приготовить серии образцов, в которых растворителем являлась не H₂O, а D₂O. [123-124]. Было предположено, что замена обычной воды на тяжёловодородную воду также будет способствовать гелеобразованию.

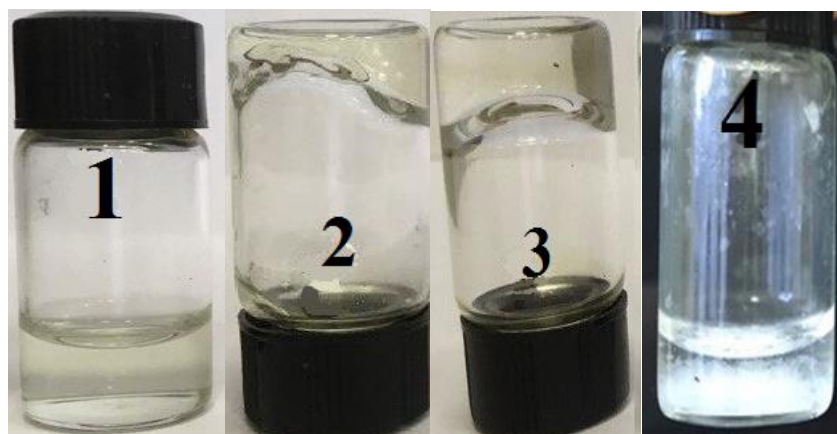


Рис. 3.27 Фотографии образцов ЦСР (1) приготовленной на основе тяжелой воды и гелей при добавлении Na_2SO_4 (2) и NaCl (3), $C_{\text{солей}} = 0.95$ мМ.

В результате были получены ЦСР на основе L-cys, CH_3COOAg и D_2O (рис. 3.27-1), а также гелей с Na_2SO_4 (рис. 3.27-2) и NaCl (рис.3.27-3). Видно, что полученные образцы внешне не отличаются от ЦСР и СМГ на основе обычной воды, однако их свойства и сам процесс самоорганизации различны. Разрушение гелей с хлоридом натрия 0.95 мМ с D_2O происходит чуть быстрее. Уже через 2 недели стояния гель разрушился и также образовался рыхлый белый осадок.

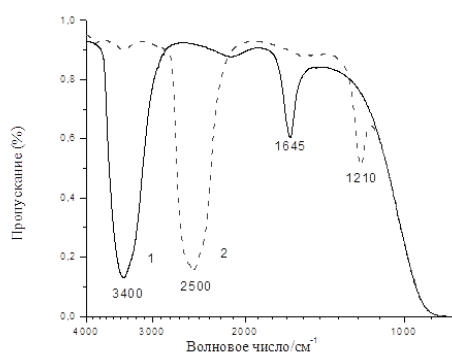


Рис. 3.28. ИК спектры пропускания H_2O (1) и D_2O (2). Как видно из рисунка, положение полос поглощения валентных и деформационных колебаний из-за различия в массе колеблющихся группировок существенно отличаются. Кстати, метод дейтерозамещения широко используется в ИК спектроскопии при отнесении полос поглощения [125].

Химические реакции в тяжелой воде, в отличие от обычной воды, происходят медленнее, поскольку водородные связи в D_2O сильнее, по сравнению с H_2O . В связи с этим свойства H_2O и D_2O отличаются.

H_2O и D_2O имеют различные ИК спектры пропускания (рис. 3.28). Как видно из рисунка, положение полос поглощения валентных и деформационных колебаний из-за различия в массе колеблющихся группировок существенно отличаются. Кстати, метод дейтерозамещения широко используется в ИК спектроскопии при отнесении полос поглощения [125].

Как и в случае ЦСР на основе обычной воды, при смешении исходных компонентов, растворенных в тяжелой воде, также сначала образуется мутный коллоидный раствор, являющийся продуктом взаимодействия катиона серебра и тиольной группы цистеина (МС), однако через 3-6 часов раствор становится прозрачным с желтоватым оттенком, что может свидетельствовать об образовании супрамолекулярных цепочечных структур из молекул МС [126]. На это также указывает наличие в УФ спектрах ЦСР на основе D₂O двух полос поглощения ~314 нм и ~387 нм (рис. 3.29), по аналогии с данными, полученным ранее для ЦСР на основе H₂O [23]. Однако УФ спектры этих образцов при одинаковой концентрации

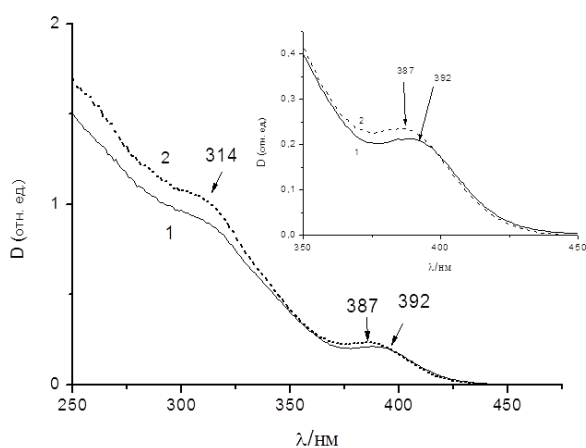


Рис. 3.29. Электронные спектры ЦСР/H₂O (1) и ЦСР/D₂O (2). молекул МС.

L-цистеина (3 мМ) имеют различия: полосы поглощения в системе ЦСР/D₂O более интенсивны, а также наблюдается сдвиг полосы в сторону больших длин волн, что может свидетельствовать о некотором отличии в формировании супрамолекулярных цепей из

Добавление электролитов (NaCl и Na₂SO₄) в раствор ЦСР/D₂O вызывает процесс гелеобразования в растворе, по аналогии с ЦСР/H₂O. При этом образуются прочные гидрогели со значение прочности в 5 баллов по шкале прочности.

Обнаружено, что добавление раствора хлорида натрия в ЦСР/D₂O вносит значительные изменения в УФ спектрах (рис. 3.30): видно, что исчезают две полосы поглощения с максимумами ~ 314 нм и ~ 387 нм (1,2 спектр, рис. 3.30а) и появляется новая полоса с максимумом ~ 354 нм (рис.3.30а, спектр 3), которая свидетельствует об участии хлорид-иона в процессе гелеобразования.

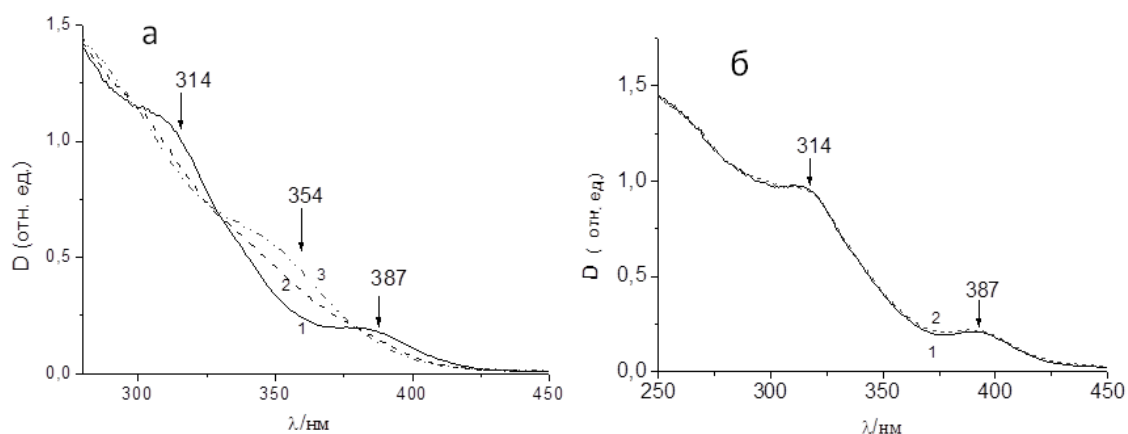


Рис.3.30. Изменение электронных спектров образцов ЦСП/D₂O + NaCl (а) через 1 мин. (1), через 1 ч. (2), через 3 ч (3) и ЦСП/D₂O + Na₂SO₄ (б) через 1 мин (1), через 3 часа (2).

Различия спектров гелей на основе NaCl и Na₂SO₄ показаны на рис. 3.30б. Видно, что участие в процессе гелеобразования сульфат и хлорид иона происходит по-разному. При этом с хлорид-ионом происходит образование комплексов, которые менее устойчивы во времени. Отсюда и наблюдаются значительные изменения в спектре по сравнению с сульфат-ионом.

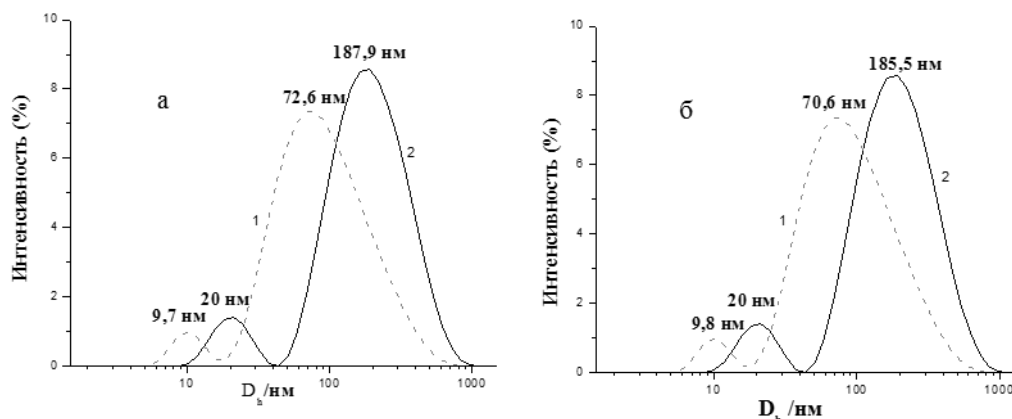


Рис. 3.31. Распределение частиц по размерам в системах L-Cys–CH₃COOAg –(а - разбавленные системы на основе H₂O (1) и D₂O (2) в 4 раза) и L-Cys–CH₃COOAg –б - разбавленные системы на основе H₂O (1) и D₂O (2) в 8 раз) C_{Cys}=3.0 мМ, C_{Ag+}=3.75 мМ.

По данным метода ДСР свежеприготовленный ЦСП/H₂O и ЦСП/D₂O имели полимодальное распределение частиц, имеющих разные размеры. Однако разбавление системы в 4 и 8 раз уже имели бимодальное распределение частиц, которые могут быть интерпретированы как

фрагменты пространственной сетки, размеры которых меняются во времени (рис. 3.31). В ЦСР с D_2O диаметр частиц двух типов – зародышевых кластеров и агрегатов – заметно превосходит размеры этих же типов частиц в ЦСР с H_2O . Можно также заметить, что разбавление системы не приводит к разрушению кластеров на мелкие фрагменты, размер частиц с разбавлением изменяется не существенно (рис. 3.31б)

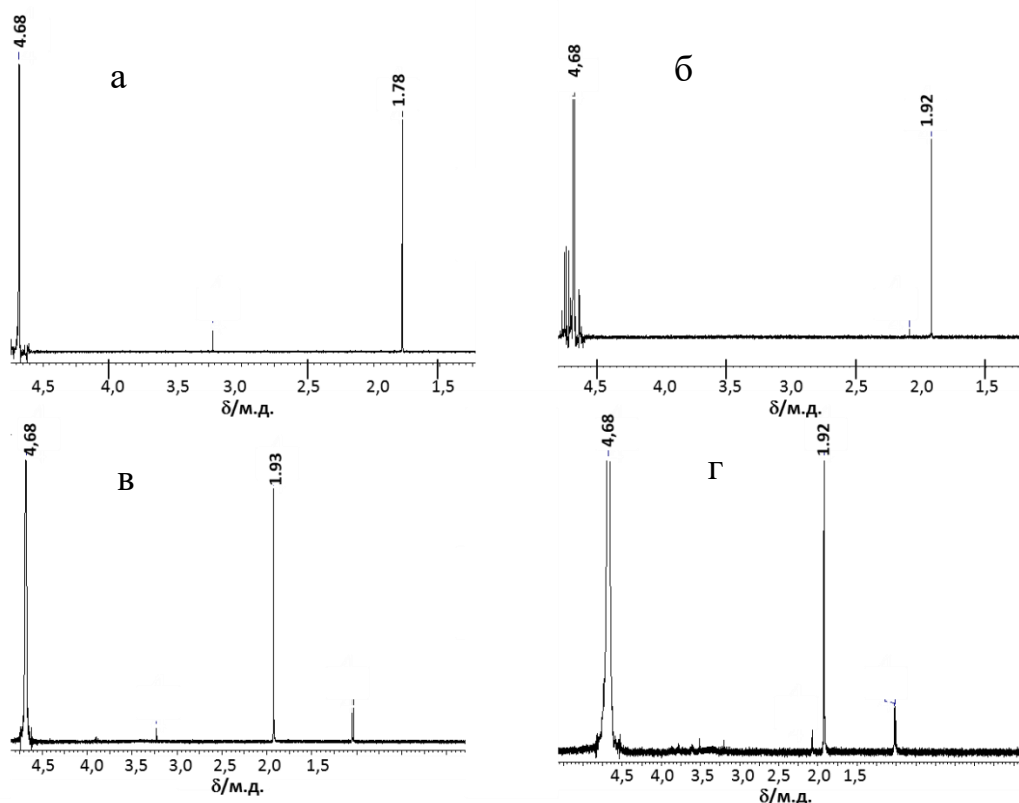


Рис. 3.32. ЯМР спектры раствора CH_3COOAg в D_2O (а), ЦСР/ D_2O (б), гель с $NaCl/D_2O$ (в), гель с Na_2SO_4 (г).

Замена H_2O на D_2O делает возможным изучение ЦСР и гелей на основе L-цистеина и ацетата серебра методом ЯМР спектроскопии. Повышенное внимание привлекают основные полосы, имеющие интенсивное поглощение. В спектре ацетата серебра наблюдается полоса поглощения, характерная для протонов метильной группы, равная 1.78 миллионных долей. Оказалось, что при переходе от раствора ацетата серебра в тяжелой воде к ЦСР в обычной воде происходит сильный сдвиг протонов CH_3 -группы (0.14 м. д.) в область более слабого поля (1.92 м. д.), что свидетельствует об образовании супрамолекулярных цепей, а также о

возможной локализации ацетатной заряженной группы в ядре супрамолекулярного кластера (рис. 3.32 а,б).

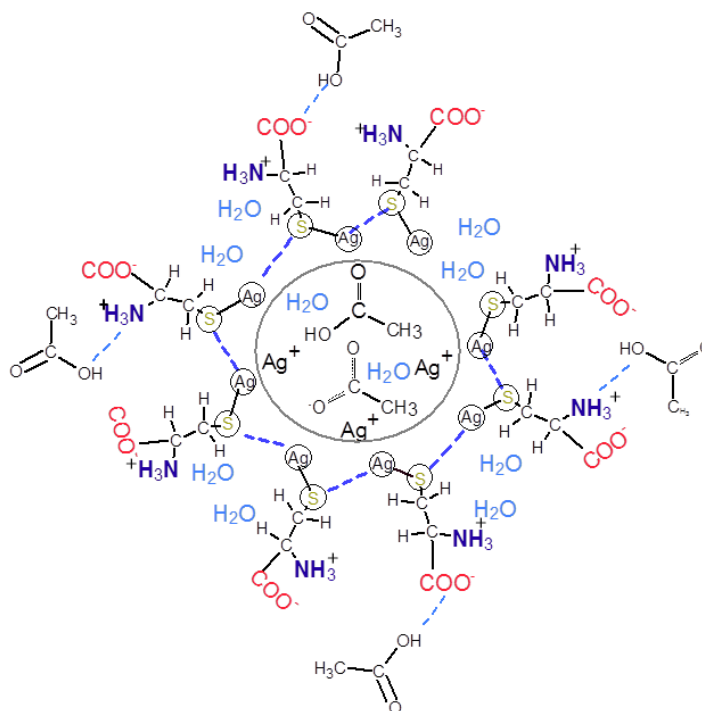


Рис. 3.33. Схематическое изображение агрегата из молекул МС в ЦСР.

Поскольку при переходе от ЦСР к гидрогелю сдвиг CH_3 -группы не наблюдается, что может свидетельствовать о преимущественном образовании геле-сетки путем поверхностных взаимодействий кластеров (рис. 3.32 в,г).

Стоит отметить, что взаимодействует именно протонированная форма ацетат-аниона в растворе, т.е. сама кислота, а не ацетат-анион. Взаимодействие ацетат-аниона, по теории ЯМР, привело бы к сдвигу метильной группы в более сильное поле, однако наблюдается сдвиг в более слабое поле. Такой сдвиг говорит о возможности взаимодействия Н-протона протонированной формы ацетатной группы посредством образования водородной связи через этот протон и группировки кластера ЦСР (NH_3^+ , COO^- , COOH , Ag^+ , S).

Полученные данные подтверждают полученные ранее результаты. Исходя из этого предложено схематическое изображение образующихся кластеров МС в «созревшем» ЦСР (рис. 3.33).

ГЛАВА 4. ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ДНЕВНОГО СВЕТА, УФ ОБЛУЧЕНИЯ И ВОДОРАСТВОРИМЫХ ПОЛИМЕРОВ НА СТРОЕНИЕ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЦСР И СМГ

4.1. Влияние дневного света на характер самоорганизации и строение ЦСР и СМГ

Влияние дневного света на окраску образцов ЦСР демонстрирует рис.

4.1. Видно, что с ростом длительности освещения раствор изменяет окраску от бледно-желтой до темно-коричневой, что свидетельствует о

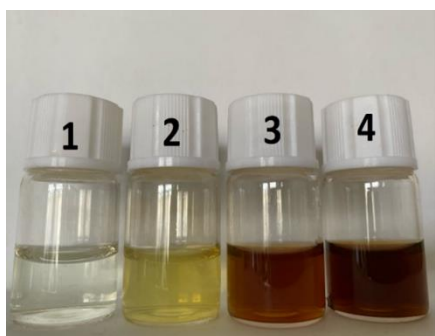


Рис. 4.1. Фотографии образцов ЦСР: до освещения (1), подвергнутых освещению в течение 1 (2), 2 (3) и 3 дней (4).

восстановлении на свету металлического серебра и об образовании НЧС. Подобным образом под действием света изменяли цвет и гели.

Анализ электронных спектров растворов и гелей показывает, что в них наблюдаются существенные изменения под действием освещения (рис. 4.2). В созревшем ЦСР до освещения наблюдаются две полосы поглощения с максимумами 314 и 394 нм (рис. 4.2а, спектр 1), отвечающие супрамолекулярным цепочкам из молекул МС [8,126]. При освещении ЦСР в течение 3 дней (рис. 4.2а, спектр 2) в спектре появляются новые полосы при 280, 405 и 460 нм. Полосы поглощения при 405 и 460 нм обусловлены плазмонным резонансом на поверхности образующихся НЧС различного размера [11,127-129], а полоса 280 нм, скорее всего, отвечает деструктурированным супрамолекулярным цепочкам из МС. Следует отметить, что более длительное освещение раствора не приводило к изменениям в спектре.

Добавление в подвергнутый освещению ЦСР соли-инициатора (хлорида и сульфата натрия) вызывало процесс гелеобразования, но практически не изменяло электронный спектр (рис. 4.2б). При этом НЧС,

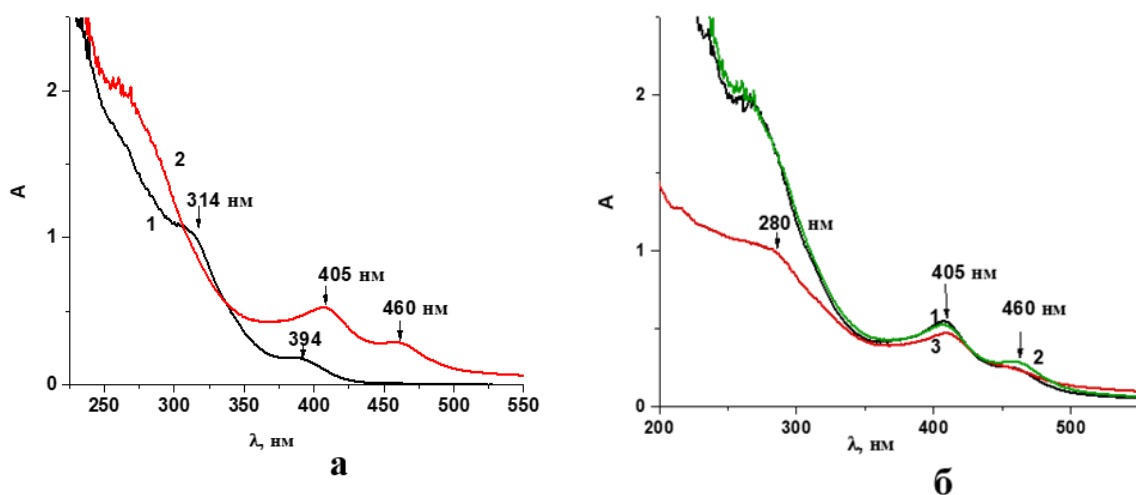


Рис. 4.2. а) Электронные спектры ЦСР до (1) и после 3-дневного воздействия светом (2); б) ЦСР (1) и гидрогели с NaCl (2) и Na₂SO₄ (3), подвергнутые освещению в течение 3 дней (CCH₃COOH = 3,75 мМ, CL-цистеин = 3,0 мМ, CNaCl = CNa₂SO₄ = 0,95 мМ).

образовавшиеся в ЦСР, встраивались в пространственную сетку геля так, что это не приводило к изменению электронного спектра.

Размер кластеров и НЧС в ЦСР, созревшем в темноте и при дневном свете, характеризовали методом ДСР (рис. 4.3). В спектре ДСР для ЦСР, созревшем в темноте (спектр 1), можно выделить два сорта рассеивающих частиц со средним размером 60 и 400 нм, для ЦСР, подвергнутого

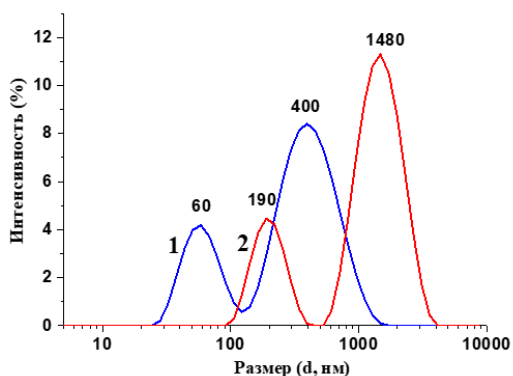


Рис. 4.3. Распределения рассеивающих частиц по размерам в ЦСР после 3-дневной выдержки в темноте (1) и на свету (2), полученные методом ДСР.

освещению (спектр 2), два сорта частиц со средними размерами 190 и 1480 нм. Для ЦСР, созревшего в темноте, рассеивающими частицами, скорее всего, являются кластеры из супрамолекулярных цепочек МС, а во втором случае – НЧС, образовавшиеся за счет разрушения супрамолекулярных цепочек под действием света и перехода ионной

формы серебра в металлическую форму.

Образование крупных рассеивающих частиц (1 – 400 и 2 – 1480 нм на рис. 4.2), наблюдаемых методом ДСР, подтверждают микроснимки, полученные с помощью методов сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) и атомно-силовой микроскопии (АСМ) (рис. 4.3). Метод СЭМ

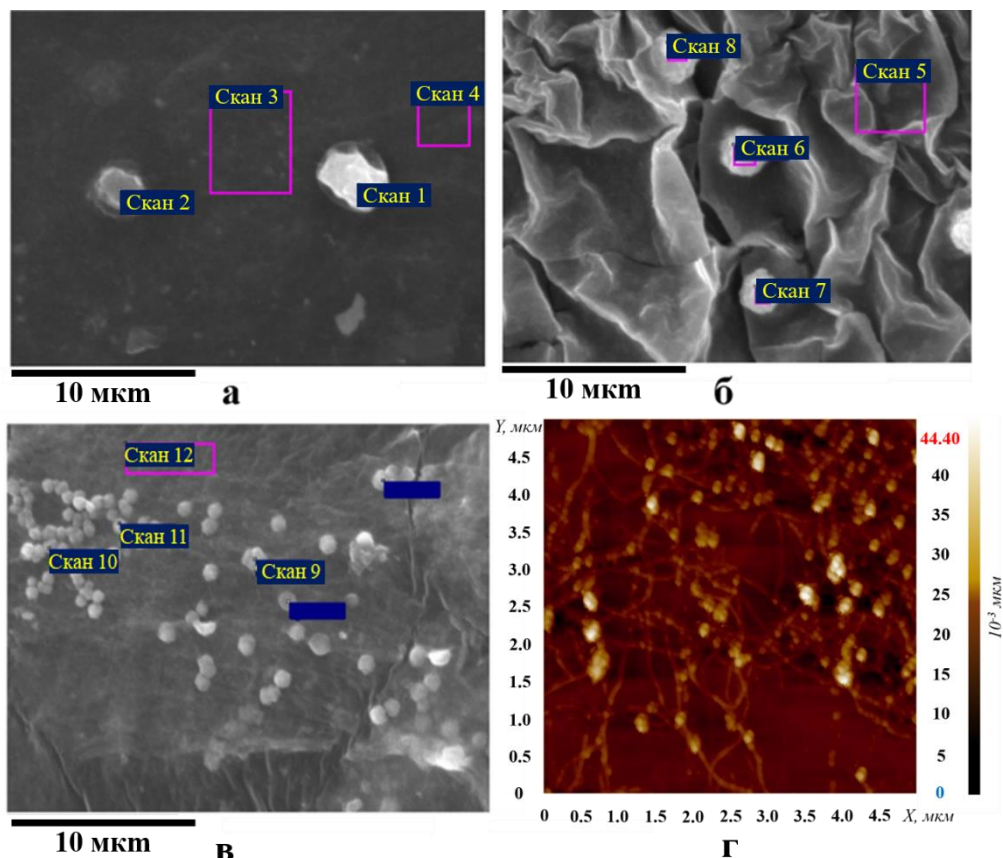


Рис. 4.3. Микроснимки ЦСР (а), гидрогеля с NaCl (б) и Na₂SO₄ (в) подвергнутых освещению в течение 3 дней, полученные методом СЭМ и микроснимок гидрогеля на основе Na₂SO₄ (г), освещаемого в течение 3 дней, полученный методом АСМ ($C_{\text{CH}_3\text{COOH}} = 3.75 \text{ mM}$, $C_{\text{L-цистеин}} = 3.0 \text{ mM}$, $C_{\text{NaCl}} = C_{\text{Na}_2\text{SO}_4} = 0.95 \text{ mM}$).

демонстрирует различия в строении ЦСР (рис. 4.3а) и гидрогелей на основе с NaCl (рис. 4.3б) и Na₂SO₄ (рис. 4.3в). Оказалось, что в образце ЦСР+Na₂SO₄ даже после вакуумной сушки сохраняются фрагменты пространственной сетки, тогда как для гидрогеля с NaCl пространственная сетка не наблюдается, а НЧС в обоих случаях слипаются друг с другом, образуя микрочастицы. Отсутствие пространственной сетки, по-видимому,

обусловлено разрушением супрамолекулярных цепочек за счет образования комплексов с хлорид-ионом [8].

Микроснимки образцов ЦСР (рис. 4.3а) и гидрогелей (рис. 4.3г), подвергнутых освещению и полученных методом СЭМ, указывают на наличие в них рассеивающих частиц большого размера (1–2 мкм). Также следует отметить, что крупные микрочастицы состоят из более мелких сферических частиц.

Таблица 4.1.

Результаты элементного анализа образцов ЦСР и гидрогелей с NaCl и Na₂SO₄ в % содержании, подвергнутых освещению в течение 3 дней

Скан	C	N	O	Na	Cl	S	Ag	Итого
ЦСР								
Скан 1	55.87	13.62	24.80			1.43	4.27	100.00
Скан 2	61.04	12.41	22.21			1.10	2.99	100.00
Скан 3	78.32	5.35	13.50			0.54	2.28	100.00
Скан 4	83.08	2.01	13.33			0.40	1.19	100.00
ЦСР+NaCl								
Скан 5	80.70	4.51	10.16	0.11	0.06	0.72	3.69	100.00
Скан 6	34.59	11.77	5.33	0.93	2.94	6.52	37.91	100.00
Скан 7	38.53	6.94	6.43	1.39	3.07	6.77	36.87	100.00
Скан 8	39.29	8.16	7.46	0.76	2.98	6.88	34.47	100.00
ЦСР+Na ₂ SO ₄								
Скан 9	61.02	6.52	17.52	1.11		2.77	10.50	100.00
Скан 10	67.39	6.77	14.23	0.71		2.37	7.97	100.00
Скан 11	61.54	9.83	15.21	1.29		2.80	8.81	100.00
Скан 12	75.50	5.29	15.91	0.48		0.80	2.02	100.00

Элементный анализ для образцов на рис. 4.3 четко указывает на количественные отличия разных зон сканирования микроснимка (табл. 4.1). Скан 1, который захватывает НЧС в ЦСР (рис. 4.3а), показывает наибольшее содержание серебра, по сравнению со сканом 4, где нет НЧС. Скан 5 для

гидрогеля на основе NaCl – скан зоны, не содержащей НЧС (рис. 4.3б), демонстрирует наименьшее содержание серебра, а скан 6 для НЧС, наоборот показывает наивысшее содержание серебра. Элементный анализ гидрогеля на основе Na₂SO₄ (рис. 4.3в) показывает аналогичные результаты.

Так для сканов 9-11, захватывающих НЧС, наблюдается содержание серебра в 4-5 раз больше, чем для скана 12 в отсутствие НЧС. Кроме того, анализ данных табл. показывает, что НЧС помимо серебра содержат и другие атомы, входящие в молекулу МС, например, сканы 6 и 7 на рис. 4.3б. А это означает, что мелкие металлические НЧС покрыты «коронай» из молекул L-цистеина.

На основе полученных данных предложена модель процесса самоорганизации и образование крупных микрочастиц из более мелких НЧС, покрытых короной из молекул МС (рис. 4.4).

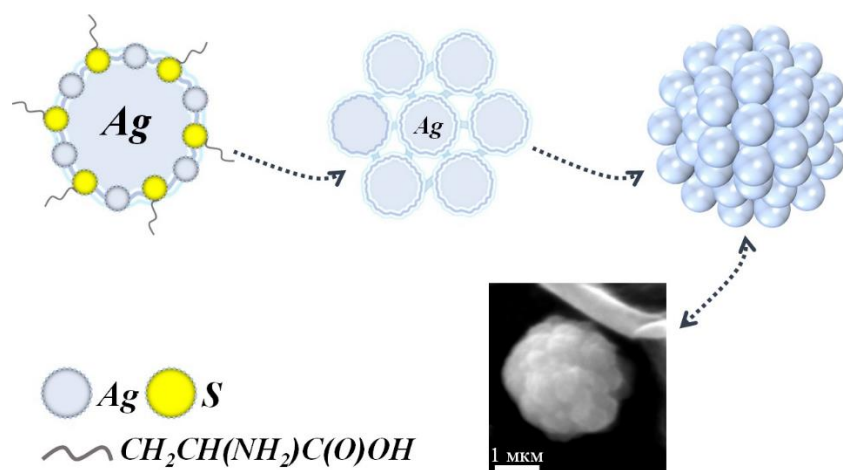


Рис.4.4. Механизм самоорганизации в ЦСР и гидрогеле с участием НЧС.

Таким образом, установлено, что под действием освещения процесс самоорганизации в ЦСР происходит с образованием НЧС. из супрамолекулярных цепочек МС. При этом наблюдается образование НЧС разного размера покрытых молекулами МС за счет разрушенных супрамолекулярных цепочек. Примечательно, что ЦСР, созревший на свету в течение 3 дней, также способен к гелеобразованию.

4.2. Изменение строения, свойств и характера самоорганизации в ЦСР и СМГ под воздействием УФ излучения

Особый интерес представляет вопрос о том, как реагирует на УФ излучение ЦСР, полученный с использованием различных солей серебра (нитрата, ацетата и нитрита серебра). Влияние УФ излучения на окраску ЦСР с этими солями демонстрирует рис. 4.5. При одних и тех же условиях облучения сильнее всего окраску изменяет ЦСР с нитритом серебра (рис. 4.5в). Ранее было обнаружено [130-131], что ЦСР с нитритом серебра, даже в отсутствие света, приобретает желтую окраску, обусловленную наличием НЧС, так как нитрит-анион является хорошим восстановителем металлического серебра [131]. Менее всего под действием УФ облучения изменяет окраску ЦСР с нитратом серебра (рис. 4.5а) и промежуточное положение занимает ЦСР с ацетатом серебра (рис. 4.5б). Кроме того, следует отметить, что ЦСР с нитритом серебра не только более фоточувствителен, но и в нем наблюдается сегрегация (сначала помутнение

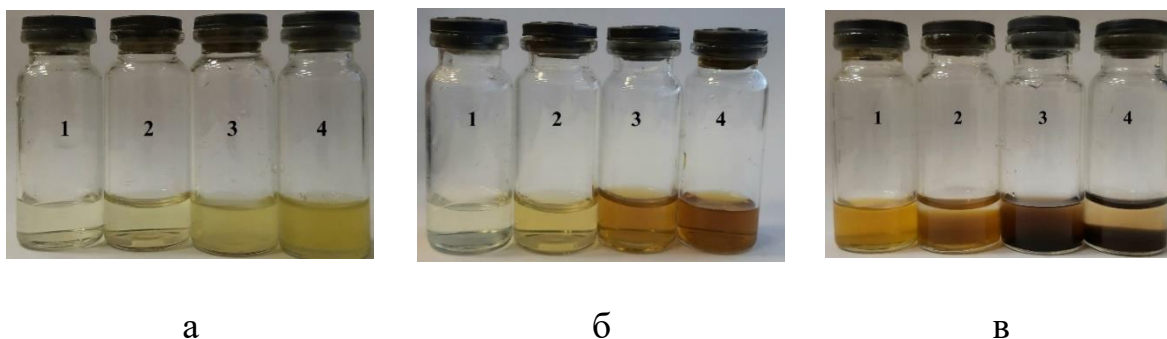


Рис. 4.5. Фотографии образцов ЦСР на основе нитрата (а), ацетата (б) и нитрита серебра (в) в зависимости от длительности УФ облучения: 1 – до облучения, 2 – 1, 3 – 3 и 4 – 5 час.

– рис. 4.5в, образцы 2 и 3, а затем расслоение и выпадение темного осадка при более длительном облучении – рис. 4.5в, образец 4).

Не менее интересным оказалось влияние УФ облучения на фоточувствительность гидрогелей, полученных на основе ЦСР. Рис. 4.6, в



Рис. 4.6. Фотографии гидрогеля на основе ЦСР с ацетатом серебра в зависимости от времени УФ облучения: 1 – до облучения, 2 – 15 и 3 – 30 мин (3).

образец приобретает коричневый цвет, а сам гидрогель практически полностью разрушается, превращаясь в раствор, и стекает на дно виалы. Для других солей серебра (нитрата и нитрита) наблюдалась аналогичная картина, с той лишь разницей, что для нитрата серебра процесс окрашивания и деструкции геля протекал медленней, чем для ацетата серебра, а для нитрата серебра, наоборот, существенно быстрее.

Как было описано выше, при облучении ЦСР и гидрогелей на основе ацетата серебра видимым светом также происходит окрашивание образцов и деструкция гелей, но только со значительно меньшей скоростью (в течение 1 суток и более) [132]. В результате исследования систем под УФ облучением предложен механизм окрашивания образцов за счет формирования наночастиц серебра и деструкции гелей в результате разрушения пространственной сетки, состоящей из супрамолекулярных цепочек, образованных молекулами МС [133].

качестве примера, демонстрирует влияние длительности облучения на поведение и изменение окраски гидрогеля на основе ЦСР с ацетатом серебра. Легко видеть, что уже при незначительном времени облучения (15 мин) гель окрашивается в желтоватый цвет и разрушается, стекая вниз по стенкам виалы.

При облучении 30 мин

На рис. 4.7 представлены УФ спектры ЦСР с ацетатом серебра, подвергнутые УФ облучению в течение различного времени. Анализ электронных спектров показал, что, как и в случае дневного освещения, происходит практически полное исчезновение полос поглощения 314 и 394

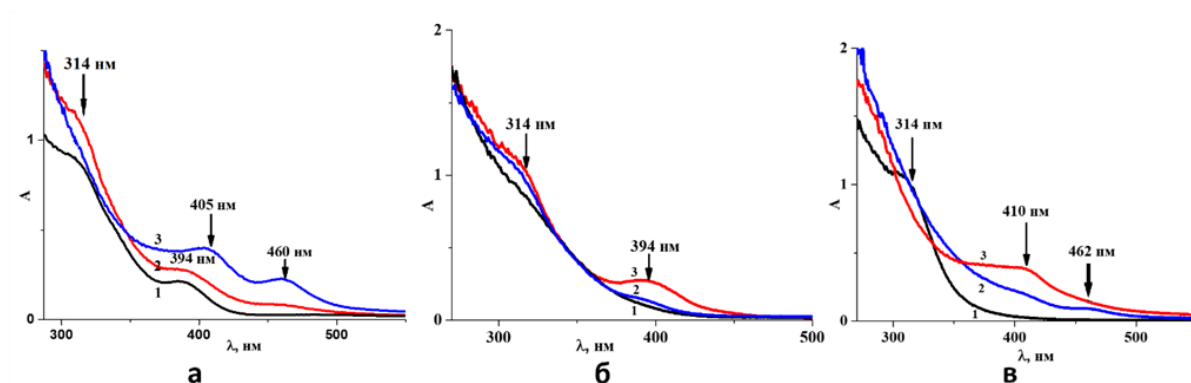


Рис. 4.7. Электронные спектры ЦСР с ацетатом серебра (а) до (1) и после УФ облучения в течение 1 (2) и 3 часов (3); ЦСР с нитратом серебра (б) до (1) и после УФ облучения в течение 30 мин (2) и 2 час (3); ЦСР с нитритом серебра (в) до (1) и после УФ облучения в течение 30 мин (2) и 2 час (3)

нм, ответственных за супрамолекулярные цепочки из молекул меркаптида серебра, и появление новых полос поглощения 405 и 460 нм, которые обусловлены плазмонным резонансом свободных электронов на поверхности образующихся НЧС различного размера. Отметим, что при более длительном УФ облучении раствора происходит его помутнение, а затем выпадает осадок.

Размер НЧС и кластеров из наночастиц в ЦСР характеризовали методом ДСР (рис. 4.8). Для распределения рассеивающих частиц по размерам, полученного в случае ЦСР, подвергнутого облучению в течение 1 часа (спектр 1), можно выделить два типа частиц со средним размером 25 и 60 нм. Рассеивающими частицами в этом случае, скорее всего, являются два сорта НЧС малого и большего размера, которые также проявляются в виде полос поглощения на длинах волн 394 и слабой полосы 460 нм в электронном спектре (рис. 4.7, спектр 2).

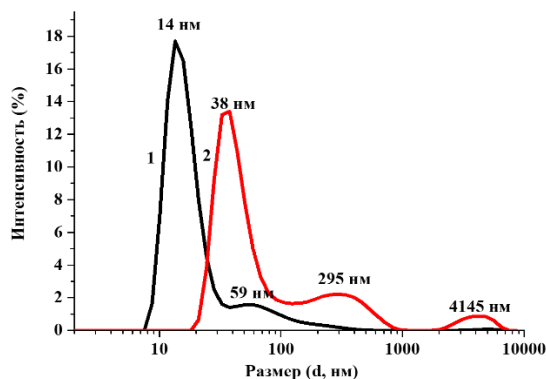


Рис. 4.8. Распределения рассеивающих частиц по размерам в ЦСР на основе ацетата серебра после УФ облучения в течение одного (1) и трех (2) часов, полученные методом ДСР.

При более длительном УФ облучении ЦСР на кривой распределения рассеивающих частиц по размерам (рис. 4.8, спектр 2) наблюдаются уже три типа частиц со средним размером 40, 300 и 4000 нм. Под действием УФ облучения [133], также, как и при освещении дневным светом [132], в ЦСР происходит разрушение супрамолекулярных цепочек и переход ионной формы серебра Ag^+ в металлическую Ag^0 с образованием НЧС. При этом малые частицы — это НЧС, покрытые молекулами МС, а также обрывками супрамолекулярных цепочек. Крупные частицы представляют собой объединенные за счет водородных связей частицы первого типа. Эти связи образуются между амино и карбоксильными группами меркаптида серебра, находящегося в «короне» НЧС. В свою очередь, крупные частицы третьего типа (~ 4 мкм) или микрочастицы серебра (МЧС) являются результатом объединения частиц первого и второго типа, опять же за счет водородного связывания. Появление в растворе МЧС сначала вызывает его помутнение за счет упругого рассеяния света на этих частицах [134], а затем их выпадение в осадок при достижении необходимой массы, что и демонстрирует рис. 4.5.

Образование крупных рассеивающих частиц размером 300 и 4000 нм, наблюдаемых методом ДСР, подтверждается микрофотографиями, полученными с помощью метода сканирующей электронной микроскопии (рис. 4.9). Анализ микрофотографий образцов ЦСР, подвергнутых УФ облучению показал, что для всех растворов с различными солями серебра наблюдается формирование сферических частиц микронного размера.

Особенно наглядно это видно для образца ЦСР с нитратом серебра (рис. 4.9в, г).

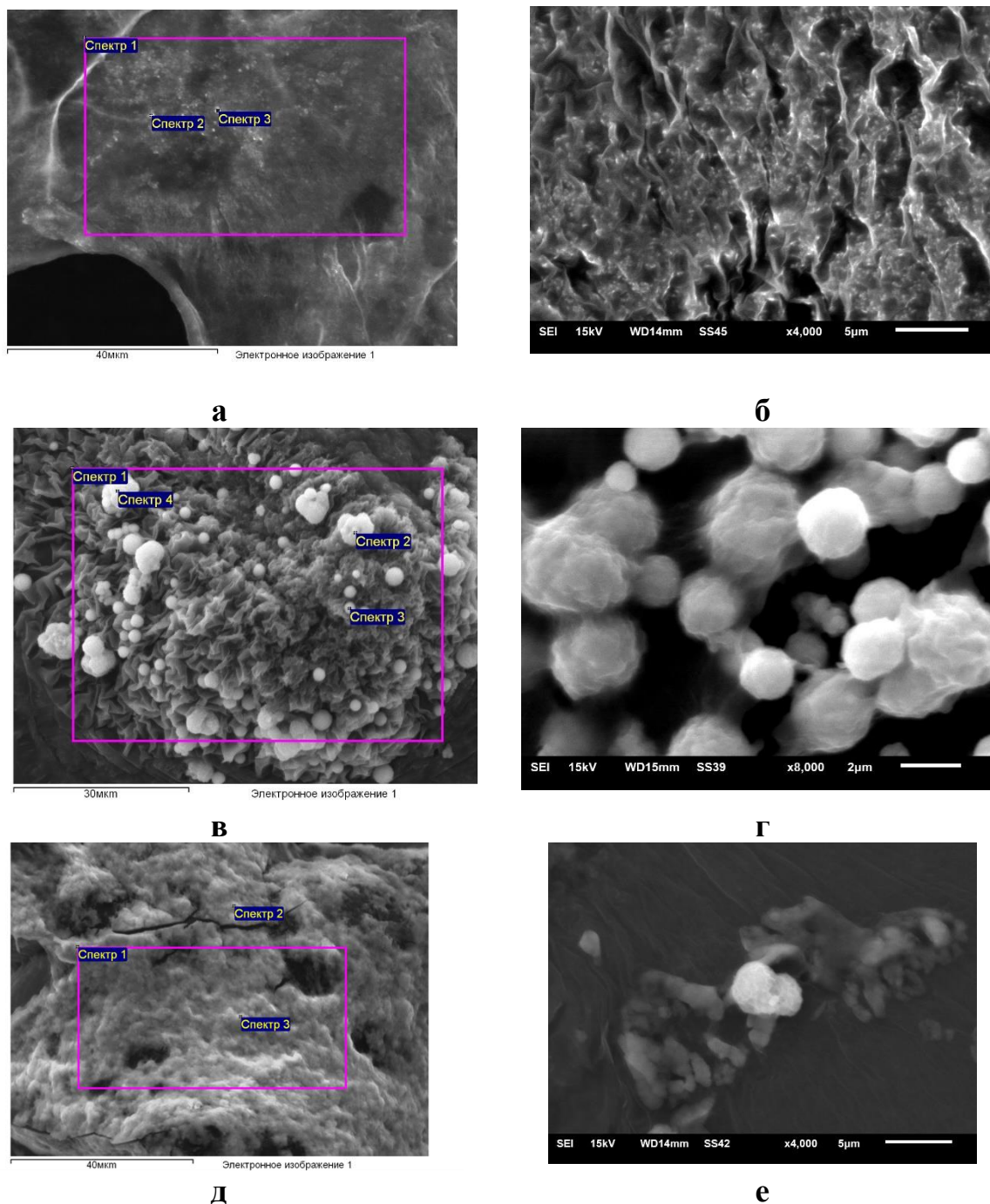


Рис. 4.9. Микрофотографии ЦСР на основе ацетата серебра (а, б) и нитрата серебра в, г), подвергнутого УФ облучению в течение 5 час, и на основе нитрита серебра (д, е), облученного в течение 3 час, при различном увеличении.

В случае большего увеличения (рис. 4.9г) микрофотография демонстрирует, что МЧС состоят из более мелких сферических частиц. Элементный состав образцов, установленный методом

рентгеноспектрального электронно-зондового анализа, четко указывает на количественные отличия разных зон сканирования на микрофотографиях (см. рис. 4.9 и табл. 4.2).

Спектры для ЦСР на основе ацетата серебра с площадок, указанных на микрофотографиях рис. 5, демонстрируют меньшее содержание Ag и S, по сравнению с ЦСР на основе нитрата и особенно нитрита серебра (табл. 4.2). Это свидетельствует о том, что в зону сканирования в последнем случае попадает больше НЧС и МЧС.

Таблица 4.2.

Результаты элементного анализа образцов ЦСР, подвергнутых УФ облучению в течение 5 (ацетат и нитрат серебра) и 3 часов (нитрит серебра), в % содержания.

Спектр	C	N	O	S	Ag	Итого
ЦСР с ацетатом серебра						
Спектр 1	70.34	4.62	20.85	0.68	3.51	100.00
Спектр 2	79.35	0.86	18.21	0.41	1.16	100.00
Спектр 3	80.05	6.10	10.64	0.54	2.66	100.00
ЦСР с нитратом серебра						
Спектр 1	63.28	5.98	22.82	1.23	6.69	100.00
Спектр 2	28.28	10.97	7.19	9.24	44.31	100.00
Спектр 3	51.62	5.82	8.69	6.22	27.64	100.00
Спектр 4	28.39	22.04	9.52	8.18	31.87	100.00
ЦСР с нитритом серебра						
Спектр 1	18.12	10.58	18.34	8.01	44.95	100.00
Спектр 2	67.39	6.77	14.23	8.48	53.70	100.00
Спектр 3	61.54	9.83	15.21	8.73	61.79	100.00

Наличие для ЦСР с ацетатом серебра в зоне сканирования с НЧС (рис. 4.9а, спектры 2 и 3), помимо Ag, серы и других элементов, входящих в молекулу меркаптида серебра, позволяет утверждать, что наночастицы покрыты короной из MC, L-цистеина и обрывков супрамолекулярных цепей. Аналогичная ситуация наблюдается и для ЦСР с нитратом серебра

(рис. 4.9в, спектры 2-4) и ЦСР с нитритом серебра (рис. 4.9д, спектры 2 и 3). Следует отметить, что наибольшая концентрация Ag для всех участков сканирования наблюдается в случае ЦСР с нитритом серебра (табл. 4.2, спектры 1-3). Рис. 5д показывает, что в зону сканирования (спектр 1) попадает участок, состоящий практически полностью из слипшихся МЧС. Скорее всего, зона сканирования захватила осадок из осевших на дно виалы МЧС (рис. 4.5в, образец 3).

В случае ЦСР с ацетатом и нитратом серебра (рис. 4.9а и в) концентрация НЧС и МЧС в зоне сканирования существенно меньше, по сравнению с ЦСР на основе нитрита серебра (рис. 4.9д), что и отражают данные табл. 4.2. (спектры 1).

На основе полученных данных предложена модель процесса самосборки и образования МЧС из более мелких НЧС, покрытых «короной» из фрагментов супрамолекулярных цепочек на основе меркаптида серебра,

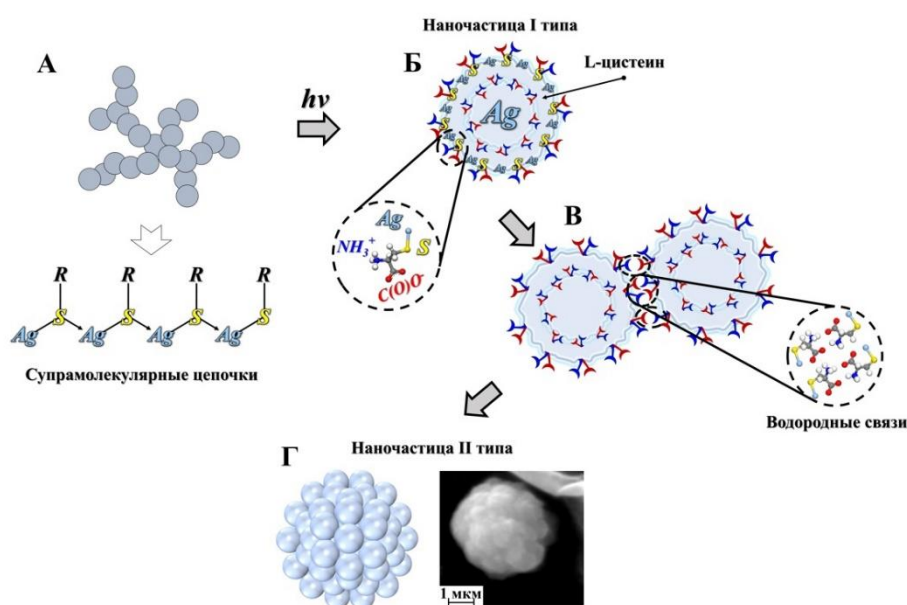


Рис. 4.10. Механизм самоорганизации в ЦСР с участием НЧС под действием УФ облучения.

в ЦСР под действием УФ облучения (рис. 4.10) [133]. При этом атомы серебра в молекуле меркаптида участвуют в формировании НЧС, а через

амино- и карбоксильные группы меркаптида происходит водородное связывание НЧС между собой.

4.3. Процессы самоорганизации в ЦСР при введении поливинилового спирта (ПВС) и карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ)

Существенным недостатком супрамолекулярных гидрогелей является их низкие вязкость и прочностные свойства [8,135-138]. Для повышения вязкости гидрогеля можно, например, вводить в него водорастворимый полимер. Но до сих пор не ясно, будут ли супрамолекулярные гидрогели совмещаться с раствором полимера, образуя при этом, например, взаимопроникающие пространственные сетки или же супрамолекулярная система будет инкапсулирована в матрице полимера. Этот вопрос представляет как научный, так и практический интерес. В случае образования взаимопроникающих сеток можно создавать композиции с равномерным распределением супрамолекулярных гидрогелей, а, следовательно, и лекарственных препаратов в полимерной матрице. Во втором случае можно готовить полимерные капсулы, содержащие лекарственные супрамолекулярные гидрогели для адресной доставки лекарственных препаратов в живой организм. Особый интерес в нашем рассмотрении представляют наиболее доступные полимерные гидрогели и выделенные в отдельную группу криогели ПВС [139-143]. Гидрогели и криогели ПВС уже предлагается использовать в качестве депо-форм для адресной доставки биоактивных веществ [139]. Однако такие системы ввиду слишком больших концентраций полимера (10 % и выше) при получении геля обладают сравнительно низкой степенью пористости. Сам же ПВС хорошо сочетается с аминокислотами, улучшая доставку веществ к сердцу и скелетной мускулатуре, т.е. способствует минимизации отторжения имплантированных материалов [140-141]. Кроме того, ПВС может применяться в качестве заменителя плазмы при переливании крови.

4.3.1. Процессы самоорганизации в ЦСР при введении ПВС

В исследовании ЦСР И СМГ с полимерами за основу взяли классический, более изученный ЦСР на основе L-цистеина и нитрата серебра.

Установлено, что при смешении созревшего водного раствора ЦСР с водными растворами ПВС разных концентраций образуются гомогенные прозрачные растворы. Для данного диапазона концентраций ПВС и состава композиций нам не удалось наблюдать процесс гелеобразования. Известно, что сам ПВС (ММ=100 кДа) образует физический гель без замораживания исходного раствора при концентрациях более 15 масс. % [141]. При этом для приготовления ЦСР/ПВС раствора с такой высокой концентрацией полимера возникают трудности равномерной гомогенизации компонентов. Кроме того, нагревание смеси для лучшей растворимости приведет к разрушению супрамолекулярной структуры ЦСР ($T_{\text{макс.}}=40-50^{\circ}\text{C}$) и выпадению низкомолекулярных продуктов в осадок [15]. Для гомогенизации самого ПВС требуется температура близкая к верхней критической температуре растворения ВКТР= 90°C [141]. При добавлении к полученным растворам электролита Na_2SO_4 через 30 мин происходит структурирование ЦСР смешанного с полимером и образование прозрачного гидрогеля (рис.4.11 - 3). Для всех концентраций вводимого

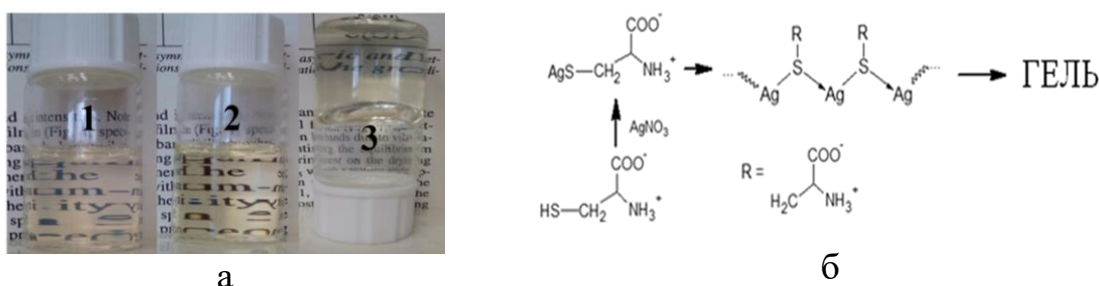


Рис. 4.11. а) Схема приготовления ЦСР/ПВС растворов и гидрогелей: 1) мутный (опалесцирующий) раствор, полученный после мгновенного смешения водных растворов L-цистеина и нитрата серебра ($C_{\text{Ag}^+}/C_{\text{L-цистеин}}=1.27/1.00$, 0.01 масс. % в конечном растворе). 2) созревший ЦСР раствор (прозрачный). 3) гели, полученные после добавления ПВС разных концентраций (0.1, 0.5, 1.5, 2.5, 3, 3.5, 4 масс. % в конечном растворе) и Na_2SO_4 (0.0001 масс. % в конечном растворе), б) реакции, протекающие в системе.

в систему полимера, прочность гидрогелевых композиций соответствовала 5 баллам по шкале, предложенной [8]. Таким образом, визуально, можно сказать, что ЦСР и ПВС имеют хорошую совместимость. Однако для детального выяснения влияния концентрации ПВС на вязкостные характеристики и морфологию растворов и гидрогелей следует подойти комплексно к данной системе [111-112].

На рис. 4.12(а, б) представлены кинетические кривые изменения вязкости растворов ЦСР/ПВС и гидрогелей на их основе соответственно. Видно, что в все кривые постепенно выходят на насыщение. На рис. 4.12(в) показан график зависимости вязкости ЦСР/ПВС растворов и гидрогелей от концентрации полимера. Введение ПВС в раствор ЦСР оказывает слабое влияние на вязкость конечных растворов. Тогда как влияние полимера на вязкость гидрогелевых композиций становится крайне существенным, при этом наблюдается практически линейный рост вязкости от концентрации. При этом можно заметить, что вязкость ЦСР/ПВС раствора (4 масс. % ПВС) в два раза выше вязкости гидрогеля (контроль) без ПВС. Данный факт может быть связан с низкими механическими показателями образующейся гель-сетки гидрогеля без введения ПВС, а также ее низкой стабильностью. Кроме того, для ПВС ($M_w=100$ кДа) концентрация кроссовера $C^*=1\%$, т.е. когда макромолекулярные клубки начинают зацепляться друг за друга, образуя слабую физическую пространственную сетку.

Действительно, вязкость гидрогеля без ПВС совпадает с вязкостью ЦСР/ПВС раствора с концентрацией полимера 1.5 масс. %. При этом следует учесть, что вязкость чистого ПВС (4 масс. %) в два раза ниже вязкости ЦСР/ПВС раствора той же концентрации полимера. Следовательно, можно полагать, что макромолекулы полимера взаимодействуют с супрамолекулами ЦСР, упрочняя формирующуюся структуру, как в растворе, так и в гидрогеле. В заключение следует также отметить, что при концентрации ПВС в растворе ЦСР 0.1%, образующийся

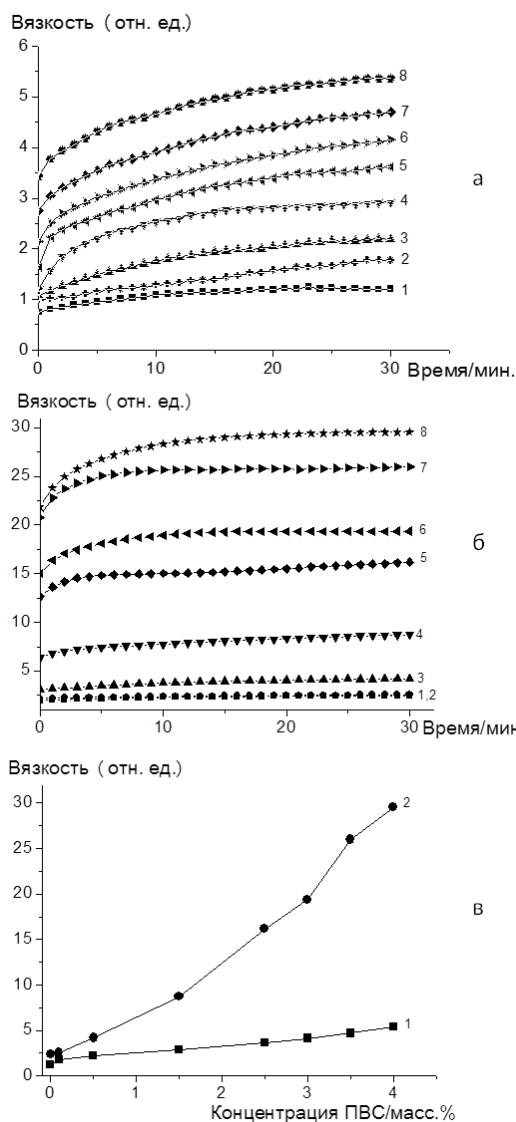


Рис. 4.12. Кинетические кривые зависимости вязкости: а - ЦСР/ПВС растворов, б – ЦСР/ПВС гидрогелей от времени, в - зависимость вязкости ЦСР/ПВС растворов (1) и ЦСР/ПВС гидрогелей (2) от концентрации ПВС. Концентрация ЦСР – 0.01 % масс., Na_2SO_4 – 0.0001 % масс.

зависимых метода (УФ спектроскопия, ДСР и СЭМ), результаты которых будут обсуждаться далее.

На рис. 4.13 приведены УФ спектры образующихся систем. Положение основных полос поглощения при 310 и 390 нм, которые отвечают за формирование супрамолекулярных цепочек, образованных за счет донорно-акцепторного взаимодействия молекул меркаптида серебра [8], не изменяется при добавлении ПВС к ЦСР. Это свидетельствует о том, что макромолекулы полимера не нарушают целостности супрамолекулярной структуры ЦСР. Следует отметить при этом, что добавление полимера увеличивает интенсивность указанных

гель при добавлении сульфата натрия, является тиксотропным, а при концентрации ПВС 0.5% и выше явление тиксотропии исчезает. На основании этого можно сделать вывод, что при концентрациях ПВС 0.1% и ниже гель является супрамолекулярным, а при концентрациях ПВС 0.5% и выше определяющей является полимерная сетка геля.

Для подтверждения этих экспериментальных фактов, кроме вискозиметрического анализа, в работе были использованы три независимых метода (УФ спектроскопия, ДСР и СЭМ), результаты которых будут обсуждаться далее.

На рис. 4.13 приведены УФ спектры образующихся систем. Положение основных полос поглощения при 310 и 390 нм, которые отвечают за формирование супрамолекулярных цепочек, образованных за счет донорно-акцепторного взаимодействия молекул меркаптида серебра [8], не изменяется при добавлении ПВС к ЦСР. Это свидетельствует о том, что макромолекулы полимера не нарушают целостности супрамолекулярной структуры ЦСР. Следует отметить при этом, что добавление полимера увеличивает интенсивность указанных

полос. Особенно ярко это выражено для полосы 310 нм. На рис. 4.13б приведен график зависимости интенсивности полосы при 310 нм. от концентрации полимера. Видно, что для гидрогелевых композиций интенсивность оказывается выше, чем для растворов. Увеличение интенсивности поглощения связано с ростом локальной концентрации

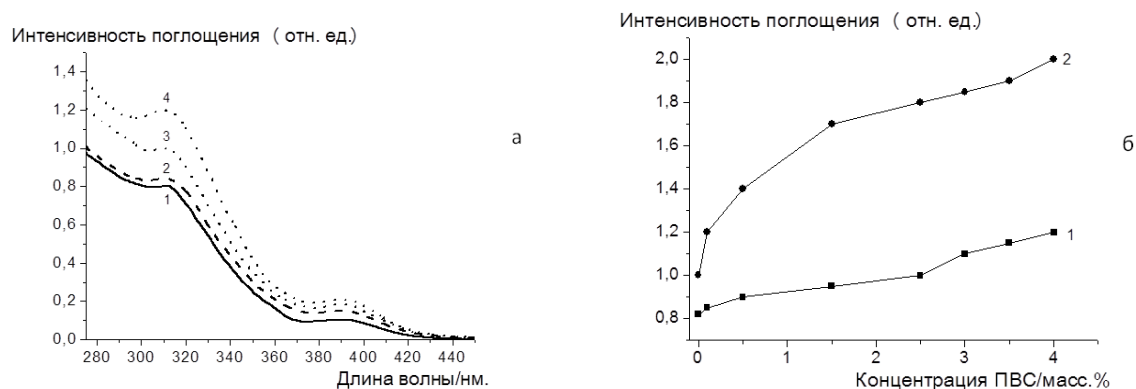


Рис. 4.13. УФ спектры поглощения а: 1 – ЦСР; 2 – ЦСР/ПВС раствор, 3 – гидрогель на основе ЦСР, 4 - ЦСР/ПВС гидрогель. Концентрация ЦСР – 0.01 % масс., ПВС – 0.1 % масс., Na_2SO_4 – 0.0001 % масс. б – зависимость интенсивности поглощения полосы 310 нм. ЦСР/ПВС растворов (1) и ЦСР/ПВС гидрогелей от концентрации ПВС.

активных центров, что в свою очередь может быть следствием возможности межмолекулярных взаимодействий между молекулами ЦСР и ПВС. Вискозиметрический анализ подтверждает данное предположение. Кроме того, молекулы могут конкурировать друг с другом за пространство и вероятно, молекулы полимера вытесняют ЦСР молекулы, тем самым концентрируя их в определенных областях.

Действительно, известно [141], что при получении криогеля ПВС, движущей силой быстрого образования сетки геля является образование льда при замерзании воды и вытеснение последним макромолекул ПВС в отдельные каналы.

На рис. 4.14 представлены кривые распределения частиц по размерам для данных систем, полученные методом динамического рассеяния света (ДСР). Кривые имеют бимодальный характер. Размеры единичных макромолекул ПВС [111-112] совпадают с размерами отдельных

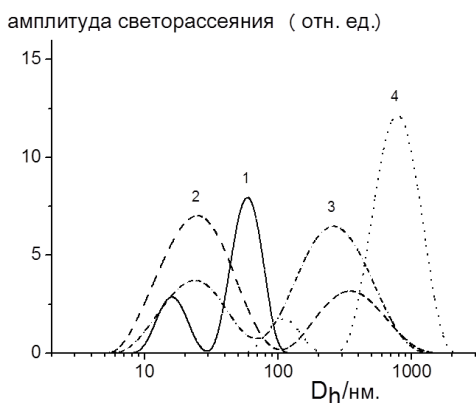


Рис. 4.14. Кривые распределения частиц по размерам: 1 – ЦСП; 2 – ЦСП/ПВС раствор, 3 – гидрогель на основе ЦСП, 4 - ЦСП/ПВС гидрогель. Концентрация ЦСП – 0.01 % масс., ПВС – 2.5 % масс., Na₂SO₄ – 0.0001 % масс.

супрамолекулярных структур ЦСП (15 нм.). Увеличение концентрации полимера приводит к росту обоих пиков исходных супрамолекулярных структур как для ЦСП/ПВС раствора, так и для соответствующего гидрогеля. При этом, например, для гидрогеля с концентрацией ПВС 2.5 масс. % размеры агрегатов как для быстрой, так и для медленной моды в 2-4 раза выше, чем для раствора с такой же концентрацией полимера (табл. 4.3).

Анализируя полученные результаты можно предположить, что структурные единицы, которые мы наблюдаем в растворе, представляют собой агрегаты, образующиеся за счет взаимодействия молекул ЦСП и ПВС. При переходе к гидрогелю, размеры агрегатов значительно укрупняются за счет дополнительного связывания частиц анионами низкомолекулярного электролита [112].

Таблица 4.3. Зависимость среднего гидродинамического диаметра D_h частиц для ЦСП/ПВС растворов и гидрогелей от концентрации ПВС. Концентрация ЦСП – 0.01 % масс., Na₂SO₄ – 0.0001 % масс.

Концентрация ПВС, масс. %	Растворы D_h , нм.	Гидрогели D_h , нм.
0	15.0, 60.0	25.0, 250.0
0.1	15.0, 75.0	40.0, 380.0
0.5	20.0, 80.0	50.0, 400.0
1.5	25.0, 150.0	80.0, 600.0
2.5	25.0, 340.0	100.0, 800.0
3.0	30.0, 340.0	100.0, 800.0
3.5	40.0, 350.0	150.0, 850.0
4.0	40.0, 350.0	150.0, 850.0

Увеличение концентрации полимера ведет к росту агрегатов, т.е. растет локальная концентрация поглощающих центров, поэтому мы и наблюдаем увеличение интенсивности основных полос поглощения в УФ спектрах.

Наконец, интересным остается вопрос о влиянии полимера на морфологию образующихся структур. На рис. 4.15 представлены микрофотографии растворов и гидрогелей. Во-первых, неожиданным оказался тот факт, что в ЦСР/ПВС растворе были обнаружены довольно регулярные пространственные сетчатые структуры при концентрациях полимера более 0.1 масс. % (рис. 4.15д). При этом можно четко различить образование двух отдельно сосуществующих пространственных сеток – светлой и темной. Исходя из соотношения ЦСР и ПВС в конечном растворе, можно полагать, что светлую сетку можно отнести к ЦСР цепочкам, а темную к полимеру. При переходе к гелю, при низких содержаниях полимера, можно наблюдать образование взаимопроникающих сеток и сплошной единой регулярной сетки при концентрациях ПВС более 1 масс. %. Увеличение концентрации полимера ведет к утолщению нитей сетки и уменьшению размера пор. При этом для гидрогеля плотность пространственной сетки значительно выше, чем для раствора, а при высоких содержаниях полимера в гидрогеле сохраняется пористая структура. Для сравнения на рис. 4.15а, б приведены микрофотографии исходного раствора ЦСР и ПВС соответственно. Видно, что в данном случае какая-либо пространственная организация не наблюдается. Таким образом, можно сделать вывод, что супра- и макромолекулярная система при их смешении как бы провоцируют друг к друга к процессам самоорганизации.

Подводя итоги, можно предположить возможный механизм самоорганизации, протекающий в данных системах. На первой стадии для обеих систем – раствор и гидрогель происходит образование агрегатов при взаимодействии ЦСР и полимера. Эти агрегаты являются отдельными единицами, из которых на второй стадии происходит образование прост-

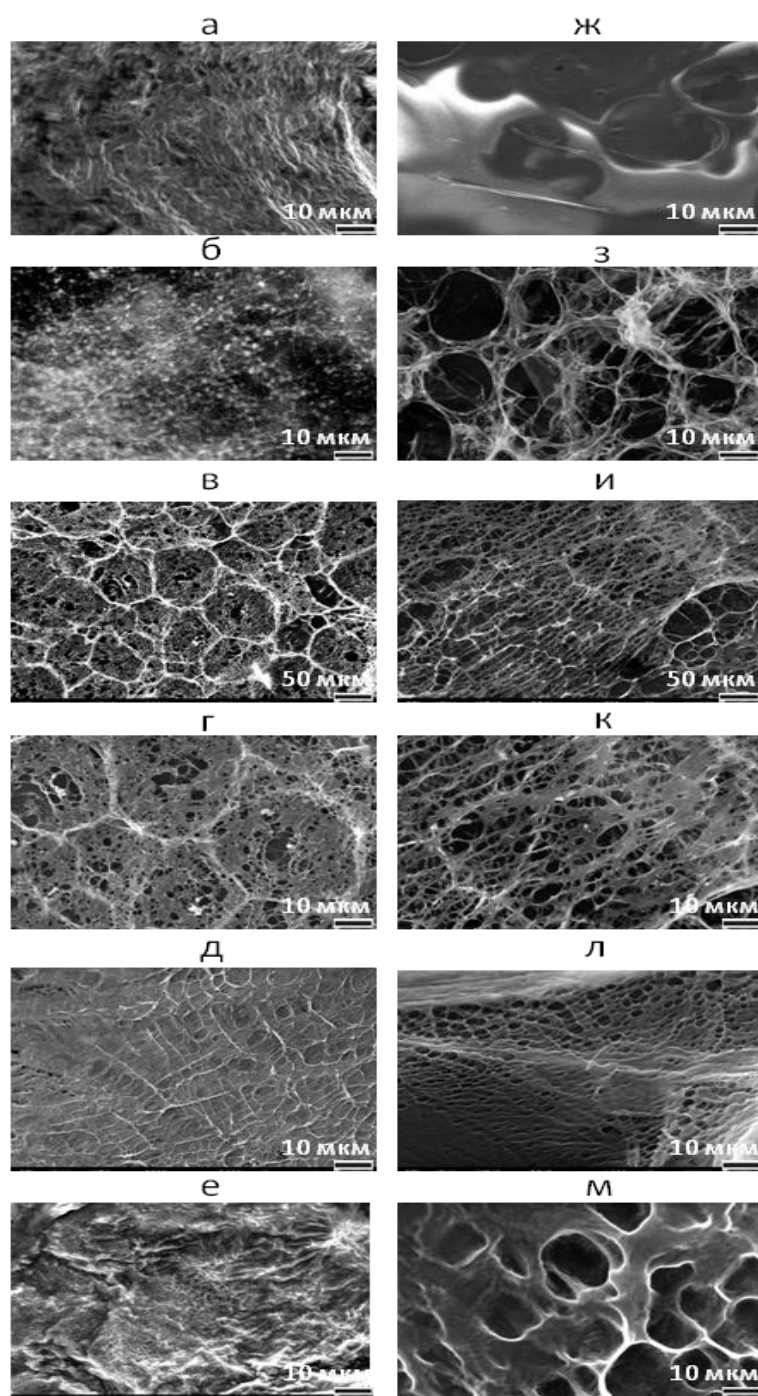


Рис. 4.15. Микрофотографии (СЭМ): б,в,г,д,е – ЦСР/ПВС растворов, з,и,к,л,м – гидрогелей для разных концентраций ПВС (0.1, 0.5, 1.5, 2.5 % масс. соответственно). а – ЦСР, ж – ПВС.

ранственных сеток. Агрегаты являются связанными молекулами ЦСР и полимера, при этом молекулы ЦСР более вытянуты в связи с их супрамолекулярной природой, а полимера наоборот более сжаты. В растворе формирование пространственной сетки, вероятно, связано с возможностью образования водородных связей между гидроксильными

группами макромолекул ПВС, а т.к. они связаны с молекулами ЦСР, то ЦСР сетка достраивается по мере сближения агрегатов. Тогда как сетка гидрогеля образуется из более крупных фрагментов и в ее формировании участвуют как гидроксильные группы полимера, так и низкомолекулярный электролит. Таким образом, большая плотность и толщина нитей сетки геля по сравнению с раствором связана, во-первых, с более крупными единицами, которые ее образуют, а во-вторых, с большим количеством сшивок.

Полученные результаты имеют важные теоретические и прикладные аспекты. С теоретической точки зрения, образование пространственной сетки в ЦСР/ПВС растворе является необычным фактом самоорганизации вследствие того, что концентрация как ЦСР, так и полимера достаточно низкие. Данный факт следует исследовать в будущем более подробно. С практической точки зрения, образование регулярной пористой сетки гидрогеля из компонентов, обладающих биологически активными свойствами, открывает возможности конструирования новых материалов, которые могут быть использованы в медицине.

4.3.2. Процессы самоорганизации в ЦСР при введении КМЦ

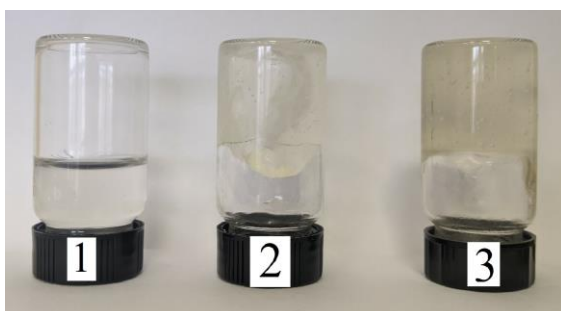


Рис. 4.16. Фотографии водных растворов ЦСР (1), 2-ЦСР/КМЦ(2) и ЦСР/КМЦ/ Na_2SO_4 (3) через 30 мин после приготовления..

Наиболее важным свойством полимера КМЦ является способность формировать вязкий водный раствор, длительное время не утрачивающий своих свойств. Гидрогели на основе полисахаридов содержащие различные замещающие группы в составе лекарственных препаратов способны снижать токсичность и

обеспечивать направленный транспорт лекарств [106]. Так, уже существуют

работы, в которых КМЦ используют как связывающее звено для действующих веществ в лекарственном препарате.

В результате проведенных исследований установлено [113], что ЦСР и водный раствор КМЦ (1,0 % и 2,0 %) хорошо совместимы и образуют однородный оптически прозрачный раствор спустя 30 мин после смешивания (рис. 4.16).

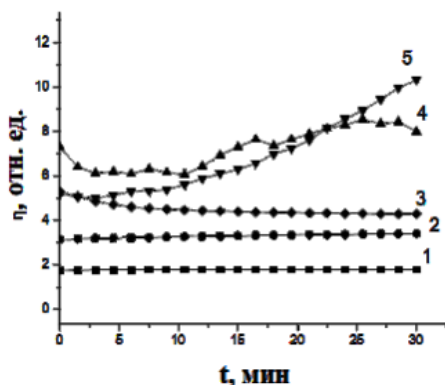


Рис. 4.17. Изменение вязкости водных растворов ЦСР + КМЦ во времени при их различной концентрации КМЦ: ЦСР (1), ЦСР/КМЦ (1% масс.) (2), ЦСР/КМЦ (2% масс.) (3), ЦСР/КМЦ/Na₂SO₄ (1% масс.) (3), ЦСР/КМЦ /Na₂SO₄ (2% масс.) C_{Na₂SO₄}=0.75мМ.

такой системы было выше, чем значение прочности гидрогеля без сульфата натрия. Таким образом, визуальный анализ показал, что концентрация КМЦ, а также наличие электролита существенно влияют на процессы гелеобразования (рис. 4.16).

На рис. 4.17 представлены кинетические кривые изменения вязкости растворов. Для приготовления СМГ брали 10.0 мл созревшего водного раствора ЦСР, 0.0375 мл водного раствора КМЦ (1.0%) (рис. 4.17 (2)), при таких значениях концентрации вязкость системы незначительно отличается от вязкости ЦСР (рис. 4.17 (1)). При увеличении концентрации КМЦ в два раза (2.0%) вязкость возрастала в 2 раза (рис. 4.17, (3)). Чем выше содержание КМЦ в системе, тем выше ее вязкость. Введение сульфата

Гели с КМЦ, но без электролита, сохраняли прочность в 4 балла в течение первых 2 дней, а далее со временем прочность снижалась до 2 баллов. Введение электролита в систему (ЦСР-КМЦ) увеличивало прочность полученного гидрогеля. Гель с содержанием в растворе 2,0 % КМЦ имел прочность в 5 баллов и дольше оставался прочным (4 балла через неделю). Значение прочности по пятибалльной шкале

натрия в систему также приводило к увеличению вязкости (рис. 4.17, (4, 5)), однако при этом наблюдался и рост вязкости во времени. Вязкость изменяли 30 минут сразу после синтеза растворов.

Электронные спектры растворов и СМГ, полученные через 1 день после их синтеза представлены на рис. 4.18. Для созревшего ЦСР (рис. 4.18 (1)) четко проявляются две полосы поглощения при 310 и 390 нм,

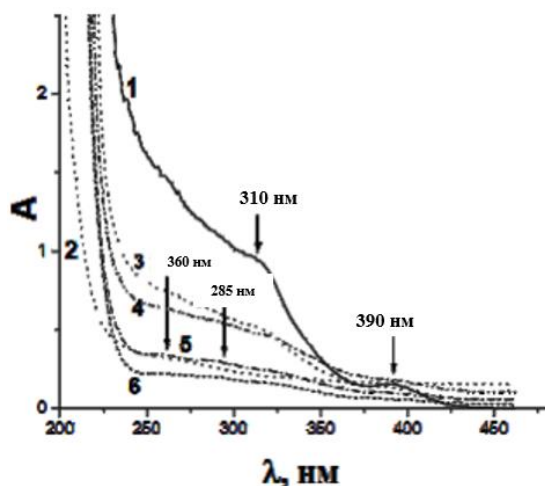


Рис. 4.18. Изменение электронных спектров растворов и гелей в зависимости от концентрации КМЦ и присутствия Na_2SO_4 : ЦСР (1), КМЦ 3,0% масс. (2), ЦСР/КМЦ/ Na_2SO_4 (1% масс.) (3), ЦСР/КМЦ (1% масс) (4), ЦСР /КМЦ/ Na_2SO_4 (2% масс.) (5), ЦСР/КМЦ (2% масс.) (6).

кулярных цепей и их разрушении.

Для приготовления СМГ использовали схему: смешивали 0.0375 мл КМЦ, концентрацией 1% масс., с 1 мл ЦСР, к полученному раствору добавляли 0.0375 мл сульфата натрия. При увеличении в ЦСР концентрации КМЦ до 2,0 % полосы поглощения при 310 и 390 нм исчезали полностью (рис. 4.18 (6)), а при введении в раствор ЦСР/КМЦ сульфата натрия появлялись слабые полосы поглощения ~260 и 285 нм, которые свидетельствуют об участии сульфат-иона в процессе гелеобразования. (рис. 4.18 (5)). Вероятно, исчезновение характерных полос поглощения 310

свидетельствующие о формировании супрамолекулярных цепочек из молекул меркаптида серебра [8]. При введении в ЦСР КМЦ происходили существенные изменения в спектре. Сам раствор КМЦ в исследуемой области спектра имел лишь слабую полосу при 260 нм (рис. 4.17 (2)). Для раствора ЦСР+КМЦ (1%) наблюдалось существенное снижение интенсивности полос поглощения при 310 и 390 нм (рис. 4.170 (3 и 4)), что может свидетельствовать об изменении электронного состояния супрамолекулярных цепей и их разрушении.

и 390 нм демонстрирует изменение характера гелеобразования. Пространственная сетка геля в этом случае формируется не из супрамолекулярных цепочек меркаптида серебра, а из полимерных цепей КМЦ. Разрушенные или сохранившиеся супрамолекулярные цепочки ЦСР встроены в физическую пространственную сетку из молекул КМЦ.

Итак, в результате проведенных исследований установлено, что водные растворы L-цистеина, нитрата серебра и КМЦ хорошо совмещаются. Введение КМЦ в ЦСР вызывает гелеобразование системы, а добавление в раствор электролита приводит к еще большему упрочнению геля. Полученные данные позволяют надеяться, что в дальнейшем из растворов ЦСР/КМЦ удастся получать методами «зеленой химии» достаточно прочные, а также биоразлагаемые и биосовместимые пленки, обладающие хорошими бактерицидными свойствами, которые найдут применения в различных отраслях биомедицины. В связи с чем производились попытки получения пленок ЦСР/КМЦ/ Na_2SO_4 сушкой растворов в эксикаторе. Однако пленки были хрупкие и неэластичные.

В заключение можно надеяться, что, варьируя качественный и количественный состав растворов в дальнейшем удастся получить пленки с необходимыми механическими свойствами.

4.4. Процессы самоорганизации в ЦСР при введении полигексаметиленгуанидин гидрохлорила (ПГ)

Первоочередной задачей проведенных исследований являлось выяснение вопроса совместимости ЦСР с водным раствором ПГ. Оказалось, что ЦСР и водный раствор ПГ хорошо совмещаются друг с другом [144], образуя прозрачный раствор. Важно также отметить, что при введении в ЦСР водного раствора ПГ при определенном соотношении концентраций исходных растворов (табл. 4.4) могут формироваться достаточно прочные гидрогели (рис. 4.19.).

Таблица 4.4.

Образцы исследования и их концентрации.

Исследуемый образец	Концентрация
CH ₃ COOAg	0.375%
L-цистеин	0.3%
ЦСР	C(L-cys) = 0.3%, C(CH ₃ COOAg) = 0.375%
ЦСР+Na ₂ SO ₄	C(Na ₂ SO ₄)= 0.001%
ЦСР+NaCl	C(NaCl)= 0.001%
ПГ	0.005%
ЦСР + ПГ	C _{ПГ} = 0.005%

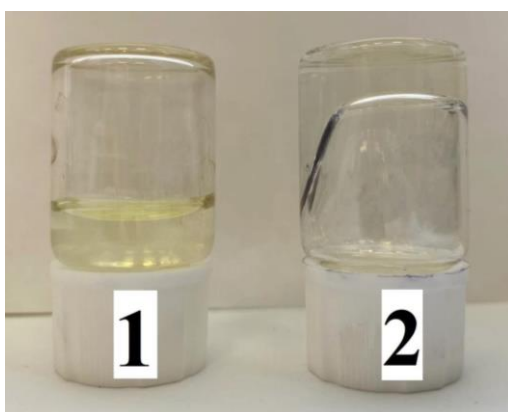


Рис. 4.19. Фотографии свеже-приготовленных водных растворов ЦСР/ПГ (C_{ПГ}= 0.0125%) сразу после смешивания (1) и через 20 мин (2).

Ранее, чтобы происходил процесс гелеобразования, в ЦСР вводили электролит-инициатор [8]. Однако в растворе ЦСР с ПГ происходит гелеобразование без присутствия электролита. Наиболее устойчивые во времени и прочные гидрогели были получены добавлением 0.5% ПГ объемом 0.025мл. Конечная концентрация ПГ в ЦСР равна 0.0125%, в остальных случаях гелеобразование не наблюдалось в связи с недостатком олигомера концентрацией 0.001% - 0.01%, или гелеобразование происходило, однако такие гидрогели разрушались, и выпадал осадок за счет избытка олигомера концентрацией ПГ 0.02% - 0.1 %.

Вязкость образцов измеряли спустя 30 мин после приготовления растворов. Выяснилось, что растворы при различной концентрации ПГ имеют и разную вязкость (рис. 4.20).

Для приготовления гидрогеля брали 0.025 мл водного раствора ПГ с концентрацией 0.5% (рис. 4.20а (2)), однако даже при такой концентрации через 30 мин вязкость изменялась всего на 1 единицу по сравнению со значением вязкости исходного ЦСР (рис. 4.20а (1)). При последующем

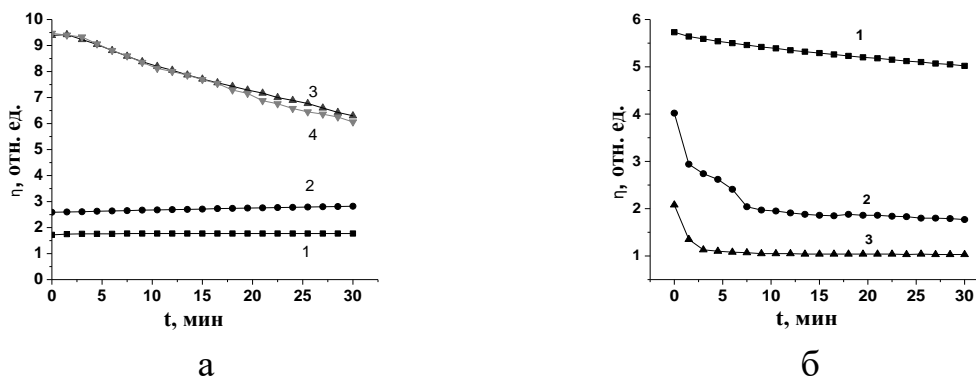


Рис. 4.20. Изменение вязкости водных растворов ЦСР + ПГ во времени при их различной концентрации (1 – исходный ЦСР, 2 – 0.5, 3 – 1.0 и 4 – 1.5% ПГ) через 30 мин (а) и через 5 суток после приготовления (б).

повышении концентрации ПГ в два раза (1.0%) вязкость резко возросла в 4 раза (рис. 4.20а (3)). Наблюдаемый эффект свидетельствует о быстром формировании геля при добавлении 1.0% ПГ. Однако дальнейшее увеличение концентрации ПГ до 1.5% в растворе не давало еще большего прироста вязкости (рис. 4.20а (4)). Измерение вязкости тех же образцов через 5 суток показало, что для образца с концентрацией 0.5% ПГ в процессе хранения вязкость заметно увеличилась (рис. 4.20б (2)), что свидетельствует о формировании геля. Наоборот, для образцов с концентрацией 1.0 - 1.5% (рис. 4.20б (3 и 4)) в процессе их хранения и реологических испытаний вязкость существенно снизилась, что свидетельствует о разрушении геля. Следовательно, можно заключить, что оптимальной концентрацией ПГ для формирования гидрогеля является 0.5 - 1.0%.

Рассмотрение электронных спектров растворов показало, что существенные изменения в спектрах наблюдаются уже при добавлении в ЦСР небольшой концентрации ПГ (рис. 4.21).

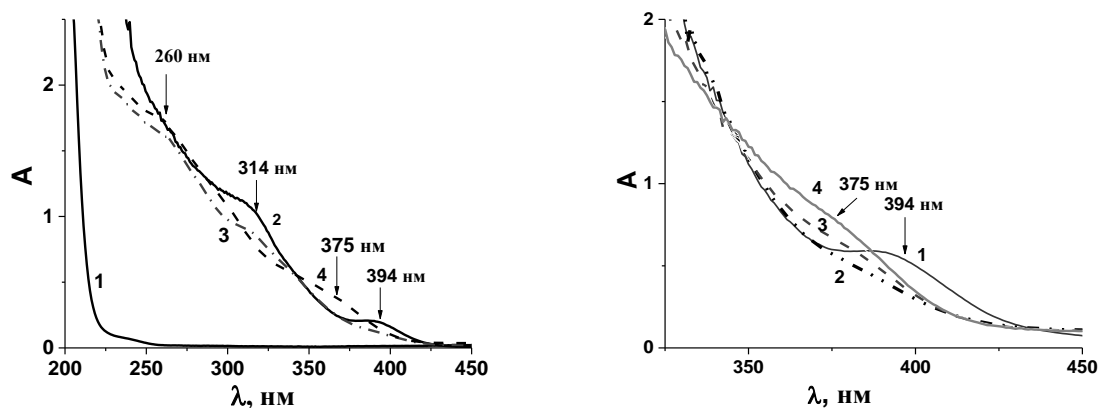


Рис. 4.21. а) Изменение электронных спектров растворов и гелей в зависимости от концентрации ПГ (образцы исследованы через 3 дня после приготовления): 1 - исходный раствор ПГ, 2 – ЦСР/ПГ ($C_{\text{ПГ}} = 0.1\%$, $V_{\text{ПГ}} = 0.025$ мл на 1 мл ЦСР), 3 - ЦСР /ПГ ($C_{\text{ПГ}} = 0.1\%$, $V_{\text{ПГ}} = 0.0375$ мл на 1 мл ЦСР), 4 – ЦСР/ПГ ($C_{\text{ПГ}} = 0.1\%$, $V_{\text{ПГ}} = 0.05$ мл на 1 мл ЦСР).б)

Так, при введении в ЦСР 0.1% (0.0375 мл) ПГ полосы поглощения 314 и 394 нм (рис. 4.21а, спектр 2 и 3) исчезают, а уже при 0.1% (0.05 мл) появляются новые полосы поглощения ~260 и 375 нм (рис. 4.21а, спектр 4). При этом в самом растворе ПГ (рис. 4.21а, спектр 1) полосы поглощения отсутствуют. Кинетические исследования изменения характера полос поглощения в растворе ЦСР/ПГ сразу после смешивания показали (рис. 4.21б), что уже через 10 мин после смешивания происходит исчезновение полос поглощения 314 и 394 нм и появление новых полос 260 и 375 нм. Аналогичный эффект дает инициирование процесса гелеобразования путем добавления в ЦСР хлорида натрия [8].

Вероятно, введение ПГ, также, как и NaCl, в ЦСР ведет к существенному изменению электронной структуры супрамолекулярных цепей из молекул МС [8], отвечающих за формирование пространственной сетки геля, в следствие присутствия в этих растворах хлор-аниона.

Микроснимки СЭМ характеризуют морфологию полученных гидрогелей на основе ЦСР с использованием водных растворов NaCl и ПГ. Оказалось, что строение исследуемых гидрогелей существенно различается (рис. 4.22): гидрогель с ПГ имеет более рыхлую структуру по сравнению с

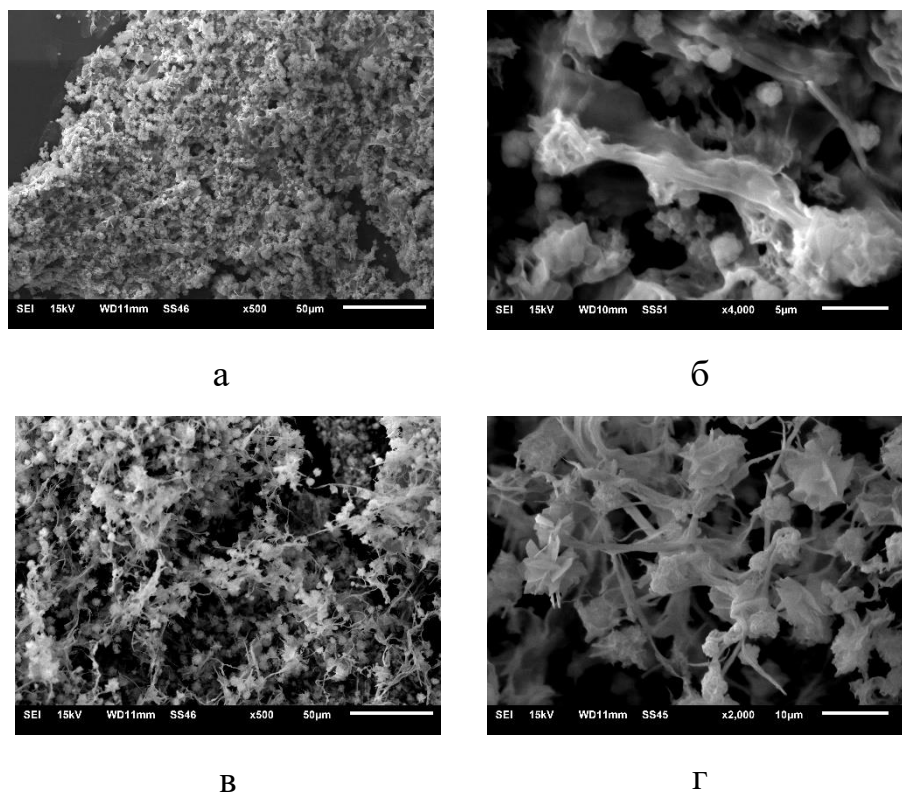


Рис. 4.22. Микроснимки СЭМ гидрогеля на основе ЦСР с хлоридом натрия (а,б) и ЦСР/ПГ (в,г)) при различном увеличении ($C_{\text{ПГ}} = 0.1\%$, $V_{\text{ПГ}} = 0.05$ мл на 1 мл ЦСР, $C_{\text{NaCl}} = 0.5$ мМ).

гидрогелем, полученным с использованием хлорида натрия. В следствие этого гели с хлоридом натрия более прочные и более устойчивы во времени, по сравнению с гидрогелями на основе ПГ.

На основе полученных результатов предложена молекулярная модель строения пространственной сетки гидрогеля ЦСР + ПГ (рис. 4.23). Согласно этой модели, при смешивании ЦСР с водным раствором ПГ молекулы МС (цвиттер-ионы) или цепочки из молекул меркаптида серебра являются

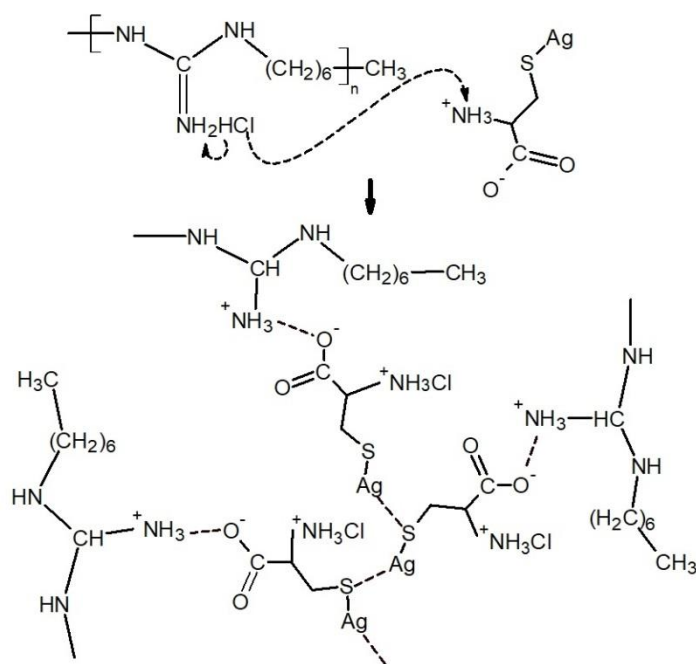


Рис. 4.23. Модель строения пространственной сетки гидрогеля ЦСР + ПГ.

своеобразными линкерами, которые связывают макромолекулы ПГ в пространственную супрамолекулярную сетку. В результате раствор переходит в состояние геля. Наличие длинных линкеров из молекул меркаптида серебра, по сравнению с NaCl, может быть причиной формирования более редкой пространственной сетки и, как следствие, более рыхлой структуры ксерогеля (рис. 4.22).

Помимо структурных исследований гидрогелей, важной задачей являлось исследование их антибактериальных свойств (табл. 4.5.). В результате проведенных исследований установлено, что наиболее высокими антимикробными свойствами по отношению ко всем штаммам бактерий и грибов обладают образцы №1 и №2 (водные растворы солей серебра), однако эти растворы проявляют и высокую токсичность по отношению к живым организмам.

Наоборот, водный раствор L-цистеина (образец №3) из-за отсутствия серебра не обладает антимикробными свойствами. Неплохими антимикробными свойствами обладают растворы и гели, содержащие

серебро в ионной форме (№4-6) за исключением штаммов *S.aureus* ATCC 25923 и *Sh.sonnei* III №1908, против которых не имеет антимикробной активности раствор ЦСР (№4), ЦСР+Na₂SO₄ (№5) не обладает антимикробными свойствами по отношению к *S.aureus* ATCC 25923, а ЦСР+NaCl (№6) не активен против двух штаммов - *S.aureus* ATCC 25923 и *Sh.sonnei* III №1908. Водный раствор ПГМГ-ГХ (№7) также имеет неплохие антимикробные свойства за исключением четырех штаммов (*E.coli* ATCC 25922, *Salmonella typhimurium* 5715, *Sh.sonnei* III №1908, *P.aeruginosa* ATCC 27853). Только гидрогель с ПГМГ-ГХ имеет противомикробные и противогрибковые свойства по отношению ко всем штаммам бактерий.

Таблица 4.5.

Антагонистическая активность исследуемых образцов по отношению к тест-культурам патогенных и условно-патогенных микроорганизмов

Образцы	Зоны подавления роста тест-культур в мм.						
	<i>B.subtilis</i> 6633	<i>S.aureus</i> ATCC 25923	<i>E.coli</i> ATCC 25922	<i>Salmonella</i> <i>typhimurium</i> 5715	<i>Sh.sonnei</i> III №1908	<i>P.aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>C.albicans</i> ATCC 885-653
№ 1	15	15	15	15	15	15	10
№ 2	16	15	12	16	15	16	12
№ 3	0	0	0	0	0	0	0
№ 4	7	0	7	5	0	10	7
№ 5	7	0	8	9	7	5	11
№ 6	0	0	9	5	0	7	7
№ 7	9	8	0	0	0	0	17
№ 8	7	8	7	5	4	7	15

Таким образом, путем смешения водных растворов ЦСР и ПГМГ-ГХ получается гидрогель и достигается синергический эффект в повышении антимикробных свойств по отношению к исследуемым штаммам бактерий и грибов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате проведенных исследований был получен новый СМГ на основе L-цистеина и ацетата серебра, установлено, что гелеобразование в водных растворах на основе L-цистеина и ацетата серебра, инициированное сульфатами или хлоридами металлов имеет существенные различия, что подтверждается результатами УФ и ИК спектроскопии, метода динамического светорассеяния, просвечивающей и сканирующей микроскопии и другими физико-химическими методами исследования, используемыми в ходе выполнения экспериментальной части настоящей работы. Образцы гелей с разными анионами являются тиксотропными и отличаются временем формирования, прочностью, стабильностью во времени. В работе установлены условия формирования СМГ: концентрационные, временные и температурные.

Впервые рассмотрено влияние дневного света и УФ излучения на процессы самоорганизации и гелеобразования в ЦСР. Установлено формирование НЧС в ЦСР и СМГ под действием излучения, что может иметь прикладное значение в медицине и фотоэлектронике. Предложена модель формирования НЧС в ЦСР и СМГ при облучении.

Впервые в настоящей работе исследована совместимость ЦСР и СМГ с водорастворимыми полимерами. Установлены условия получения более прочных СМГ, рассмотрена возможность получения пленок из СМГ в присутствии водорастворимых полимеров.

Исследования образцов ЦСР и СМГ позволило получить образцы, имеющие хорошие антибактериальные свойства против различных грамположительных и грамотрицательных бактерий и антираковые свойства.

ВЫВОДЫ

На основе полученных результатов сделаны следующие выводы:

1. Образование СМГ в результате процессов самоорганизации в низкоконцентрированном ($\sim 0.01\%$) водном растворе L-цистеина и ацетата серебра происходит в узком концентрационном диапазоне дисперсной фазы при незначительном (~ 1.3) превышении содержания соли над содержанием цистеина и при добавлении в созревший ЦСР малого количества соли металла (инициатор гелеобразования) – около 0.005% .

2. Процесс самоорганизации в ЦСР на основе L-цистеина и ацетата серебра, включающий гелеобразование созревшего раствора, состоит из трех этапов: на первом этапе при смешивании водных растворов L-цистеина и ацетата серебра происходит быстрое образование молекул меркаптида серебра; второй этап (этап созревания раствора в течение 3 и более часов) – образование супрамолекулярных цепочек за счет донорно-акцепторного взаимодействия между молекулами МС; третий этап – этап формирования пространственной сетки СМГ из супрамолекулярных цепочек МС за счет образования водородных связей и солевых мостиков между супрамолекулами при введении в ЦСР солей-инициаторов.

3. ЦСР хорошо совместим с водорастворимыми полимерами (ПВС и КМЦ) и бактерицидным олигомером ПГ, поэтому смешенные растворы ЦСР с указанными полимерами могут быть использованы для получения пленочных материалов, а с олигомером ПГ для создания новых антибактериальных и противогрибковых средств, что расширяет области практического использования рассматриваемых систем. Установлено, что в случае ПВС, при концентрации полимера в растворе менее 0.1% возможно получение супрамолекулярного тиксотропного геля, а при концентрациях полимера более 0.5% образуются устойчивые физические гели макромолекулярной природы и появляется возможность получения пленочного материала.

4. Обнаружена высокая чувствительность ЦСР и СМГ на основе различных солей серебра (ацетат, нитрат и нитрит серебра) к воздействию дневного света и УФ излучения. В результате комплексного использования различных физико-химических методов выяснена причина высокой фоточувствительности серебряных растворов и гидрогелей и рассмотрены процессы самоорганизации, происходящие при их облучении. Предложен механизм изменения окраски ЦСР и СМГ при облучении, заключающийся в «развале» супрамолекулярных цепей из молекул МС с образованием НЧС различного размера. При этом металлическое ядро НЧС покрыто короной из молекул МС. Малые НЧС связываются друг с другом за счет водородного связывания между амино- и карбоксильными группами молекул МС, находящихся в короне, с образованием микрочастиц серебра (до 4 мкм)

5. СМГ на основе водных растворов L-цистеина и ацетата серебра и сам ЦСР обладают высокими антибактериальными и цитостатическими свойствами и могут быть использованы в медицине, косметологии и фармацевтической промышленности.

Публикации в изданиях, рекомендованных ВАК России

1. Адамян А.Н., Аверкин Д.В., Хижняк С.Д., Овчинников М.М. Пахомов П.М. Гелеобразование в низкоконцентрированных водных растворах, содержащих L-цистеин и ацетат серебра. // Вестник Тверского государственного университета. Серия: Химия. 2016. № 2. С. 89-98.
2. Малышев М.Д., Бабуркин П.О., Адамян А.Н., Пахомов П.М., Комаров П.В. Моделирование процесса созревания цистеин-серебряного раствора. // Физико-химические аспекты изучения кластеров, наноструктур и наноматериалов. 2018. № 10. С. 453-459.
3. Адамян А.Н., Аверкин Д.В., Мехтиев А.Р., Хижняк С.Д., Пахомов П.М. Процессы самоорганизации в водном растворе L-цистеина и ацетата серебра под воздействием сульфата натрия. // Вестник Тверского государственного университета. Серия: Химия. 2018. № 2 С. 64-77.
4. Адамян А.Н., Аверкин Д.В., Мехтиев А.Р., Хижняк С.Д., Пахомов П.М. Процесс гелеобразования в водном растворе L-цистеина и ацетата серебра под воздействием сульфатов и хлоридов металлов. // Вестник Тверского государственного университета. Серия: Химия. 2018, №3. С. 52-65.
5. М.Д. Малышев, П.О. Бабуркин, А.Н. Адамян, С.Д. Хижняк, П.М. Пахомов, П.В. Комаров. Молекулярно-динамическое моделирование процесса созревания цистеин-серебряного раствора. // Журнал структурной химии. 2019. Т.60. №8. С.1396-1403.
6. Вишневецкий Д.В., Адамян А.Н., Лагусева В.С., Иванова А.И., Хижняк С.Д., Пахомов П.М. Процессы самоорганизации в водном растворе поливинилового спирта, L-цистеина и нитрата серебра. // Высокмолекулярные соединения. 2019. Т.61А. №1. С.82-90.

7. **А.Н. Адамян**, Д.В. Вишневецкий, С.Д. Хижняк, П.М. Пахомов. Сравнение процесса самоорганизации в растворах L-цистеина и солей серебра на основе H₂O и D₂O. // Вестник Тверского государственного университета. Серия: Химия. 2019. Т.36. №2. С. 62-70.
8. Д. В. Вишневецкий, **А. Н. Адамян**, А. И. Иванова, С. Д. Хижняк, П. М. Пахомов. Влияние поливинилового спирта на реологию и морфологию L-цистеин/AgNO₃ супрамолекулярной системы. // Известия РАН. Серия химическая. 2020. Т. 69. №8, С. 1443-1448.
9. **А.Н. Адамян**, Д.В. Вишневецкий, Иванова А.И., С.Д. Хижняк, П.М. Пахомов. Самоорганизация в низкоконцентрированных растворах L-цистеин-ацетат серебра-D₂O. // Известия РАН. Серия химическая. 2020. Т.69. №9. С.1799-1803.
10. **А.Н. Адамян**, А.К. Кучурова, А.И. Иванова, М.А. Малышев, В.А. Герасин, В.М. Червинец, С.Д. Хижняк, П.М. Пахомов. Антибактериальные препараты на основе L-цистеина, ацетата серебра и полигексаметиленгуанидин гидрохлорида для пропитки химических волокон и текстильных материалов // Химические волокна. 2021. №5. С.11-15.
11. **Адамян А.Н.**, Кучурова А.К., Иванова А.И., Малышев М.Д., Герасин В.А., Червинец В.М., Хижняк С.Д., Пахомов П.М. Влияние полигуанидина на процесс самоорганизации в цистеин-серебряном растворе. // Вестник Тверского государственного университета. Серия: Химия. 2021. Т.43. № 1. С. 69-79.
12. Новоженин Д.Ю., **Адамян А.Н.**, Прокофьева С.Д., Хижняк С.Д., Пахомов П.М. Влияние карбоксиметилцеллюлозы на процесс самоорганизации в цистеин-серебряном растворе. // Вестник Тверского государственного университета. Серия: Химия. 2021. Т.43. № 1С. 80-86.
13. **Адамян А.Н.**, Иванова А.И., Семенова Е.М., Малышев М.Д., Хижняк С.Д., Пахомов П.М. Влияние освещения на процесс самоорганизации

в цистеин-серебряном растворе. // Вестник Тверского государственного университета. Серия: Химия. 2021. Т.43. № 1. С. 60-68.

14. **Адамян А.Н.**, Иванова А.И., Малышев М.Д., Хижняк С.Д., Пахомов П.М. Влияние дневного света на характер самоорганизации в L-цистеин-серебряном растворе. // Известия РАН. Серия химическая. 2022. Т.71. № 2. С. 292-297.

15. **А. Н. Адамян**, С. Д. Хижняк, Т. А. Барсегян, А. И. Иванова, М. Д. Малышев, П. М. Пахомов. Процессы самоорганизации в L-цистеин-серебряном растворе под воздействием УФ-излучения. // Известия РАН. Серия химическая. 2022. № 10. С. 2130-2137.

Патенты

1. Хижняк С.Д., Овчинников М.М., **Адамян А.Н.**, Пахомов П.М., Межеумов И.Н. Способ получения супрамолекулярного гидрогеля. Патент РФ № 2641111 от 16.01.2018 (приоритет 16.11.2016).
2. Вишневецкий Д.В., Потапенкова Т.В., Аверкин Д.В., **Адамян А.Н.**, Межеумов И.Н., Хижняк С.Д., Пахомов П.М. Способ получения супрамолекулярного геля, содержащего наночастицы серебра. Патент РФ №2761210 приоритет от 26.02.2021, зарегистрирован 06.12.2021.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Lehn J.M. Design of organic complexing agents. Strategies towards properties. // Structure and bonding. 1973. V. 16. P. 1-69.
2. Lehn J.M. Supramolecular chemistry: receptors, catalysts, carriers // Science. 1985. V. 227. P. 849-856.
3. Lehn J.-M. Cryptates: inclusion complexes of macropolycyclic receptor molecules. // Pure and Applied Chemistry. 1978. V. 50. P. 871-892.
4. Пожарский А.Ф. Супрамолекулярная химия. // Соросовский образовательный журнал. 1997. № 9. С. 32.
5. Дядин Ю.А. Супрамолекулярная химия: Клатратные соединения. // Соросовский образовательный журнал. 1998. № 2. С. 79.
6. Лен Ж.-М. Супрамолекулярная химия. Концепции и перспективы. Новосибирск: Наука. 1998. 334 с.
7. Бош Р.П., Розенбранд Р.М., Ключаева Т.Ю. Мягкие контактные линзы: практическое пособие для специалистов. Москва. 2001. 81 с.
8. Пахомов П.М., Хижняк С.Д., Овчинников М.М., Комаров П.В. Супрамолекулярные гели (монография). Тверь: Тверской гос. ун-т. 2011. 272 с.
9. Пахомов П.М., Овчинников М.М., Хижняк С.Д., Лавриенко М.В., Nierling W., Lechner M.D. Изучение процесса гелеобразования в водных растворах цистеина и нитрата серебра. // Коллоидный журнал. 2004. Т. 66. № 1. С. 75.
10. Terech P., Weiss R.G. Low molecular mass gelators of organic liquids and the properties of their gels. // Chem. Rev. 1997. V. 97. №8. P. 3133-3159.
11. Крутиков Ю.А., Кудринский А.А., Оленин А.Ю., Лисичкин Г.В. Синтез и свойства наночастиц серебра: достижения и перспективы. // Успехи химии. 2008. Т. 77. С. 242-270.

12. Благитко Е.М., Бурмистров В.А., Колесников А.П., Михайлов Ю.И., Родионов П.П. Серебро в медицине. Новосибирск: Наука-Центр. 2004. 254 с.
13. Weisbecker C.S., Merritt M.V., Whitesides G.M. Molecular self-assembly of aliphatic thiols on gold colloids. // *Langmuir*. 2008. V. 12. N.16. P. 3763-3772.
14. Hirst A.R., Coates I.A., Boucheteau T.R., et al. Low-molecular-weight gelators: elucidating the principles of gelation based on gelator solubility and a cooperative self-assembly model // *Journal of the American Chemical Society*. 2008. V. 130. P. 9113-9121.
15. Спиридонова В. М. Супрамолекулярные гидрогели на основе L-цистеина и нитрата серебра: получение, структура и физико-химические свойства: дис. к.х.н: 02.00.04: защищена 14.06.12 / Спиридонова Валентина Михайловна. 2012. Тверь. 120 с.
16. Баранова О.А. физико-химические аспекты самоорганизации супрамолекулярной системы на основе водного раствора L-цистеина и нитрата серебра. дис. к.х.н: 02.00.04: защищена 19.12.13 / Баранова Ольга Александровна. 2013. Тверь. 134 с.
17. Meister A., Anderson M.E. Glutathione // *Annual Review of Biochemistry*. 1983. V. 52. P. 711–760.
18. Rahman I., Mac Nee W. Oxidative stress and regulation of glutathione in lung inflammation. // *European Respiratory Journal*. 2000. V. 16. P. 534–554.
19. Wu G., Fang Y.Z., Yang S., et. al. Glutathione metabolism and its implications for health. // *Journal of Nutrition*. 2004. V. 134. P. 489-492.
20. Du X., Zhou J., Shi J., Xu B. Supramolecular hydrogelators and hydrogels: from soft matter to molecular biomaterials. // *Chemical reviews*. 2015. V. 115. I. 24. P. 58.

21. Сырoвая А.О., Шаповал Л.Г., Макаров В.А. и др. Аминокислоты глазами химиков, фармацевтов, биологов. Из-во: «Щедра садиба плюс». 2014. Том 1. С. 228.
22. Cui Y., Wang Y., Zhao L. Cysteine-Ag cluster hydrogel confirmed by experimental and numerical studies. // *Nano Micro Small*. 2015. V. 11. P. 5118-5125.
23. Khizhnyak S.D., Komarov P.V., Ovchinnikov M.M., et al. Mechanism of gelation in low-concentration aqueous solutions of silver nitrate with L-cysteine and its derivatives. // *Soft Matter*. 2017. V. 13. P. 5168-5184.
24. Andersson L.-O. Study of some silver-thiol complexes and polymers: stoichiometry and optical effects. // *Journal of Polymer Science*. 1972. V. 10. P. 1963-1973.
25. R.A. Bell, S. Bennet, J.F. Britten, M. Hu. Silver complexes of environmental and related thiols: structural studies. // *Proc. 5th Int. Conf. «Transport, Fate, and Effects of Silver in the Environment»*. Canada. Hamilton. 1997. P. 13-18.
26. Cossaro A., Terreni S., Cavalleri O., et al. Electronic and geometric characterization of the L-cysteine paired-row phase on Au(110). // *Langmuir*. 2006. V. 22. P. 11193-11198.
27. A.R. Hirst, I.A. Coates, T.R. Boucheteau, et al. Low-molecular-weight gelators: elucidating the principles of gelation based on gelator solubility and a cooperative self-assembly model. // *Journal of the American Chemical Society*. 2008. V. 130. P. 9113-9121.
28. Sakiyan I., Yilmaz H. Manganese (III) complexes of some amino acid (L-serine, L-methionine, L-cystein) schiff bases derived from 2-hydroxy-1-naphthaldehyde. // *Synthesis and Reactivity in inorganic and metal-organic chemistry*. 2007. P. 971-983.
29. Алексеев В.Г., Семенов А.Н., Пахомов П.М. Комплексообразование ионов Ag⁺ с L-цистеином. // *Журнал неорганической химии*. 2012. Т. 57. № 7. С. 1115-1118.

30. Лавриенко М.В., Овчинников М.М., Хижняк С.Д., Пахомов П.М. Изучение гелеобразования в водных растворах цистеина и нитрата серебра. // Сб. Физико-химия полимеров. Тверь: ТвГУ. 2003. Т. 9. С. 125-130.
31. Silver S., Phung Le.T., Silver G. Silver as biocides in burn and wound dressings and implications for antibiotic resistance mechanisms. // Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology. 2006. V. 33. P. 627-634.
32. I. Slimani, L. Mansour, N. Abutaha, A. Halim Harrath, J. Al-Tamimi, N. Gürbüz, I. Özdemir, N. Hamdi, Synthesis, structural characterization of silver(I)-NHC complexes and their antimicrobial, antioxidant and antitumor activities. // Journal of King Saud University. 2020. V.32. P.1544-1554.
33. R. Sato-Berrú, R. Redón, A. Vázquez-Olmos, J. Saniger. Silver Nanoparticles Synthesized by Direct Photoreduction of Metal Salts. Application in Surface-Enhanced Raman Spectroscopy. // Journal of Raman Spectroscopy. 2009.V. 40. P. 376 - 380.
34. Steed J.W., Atwood J.L. Supramolecular Chemistry. New York: Wiley-VCH. 2009. 998 p.
35. Mabesoone M.F.J., Palmans A.R.A., Meijer E.W. Solute–solvent interactions in modern physical organic chemistry: supramolecular polymers as a muse. // Journal of the American Chemical Society. 2020. V. 142. P. 19781-19798.
36. Whitesides G.M., Grzybowski B. Self-assembly at all scales. // Science. V. 295. P. 2418-2421.
37. Зоркий П.М., Лубнина И.Е. Супрамолекулярная химия: возникновение, развитие, перспективы. // Вестник Московского Университета. 1999. Т. 40. № 5. С. 300-307.
38. Каплан И.Г. Введение в теорию межмолекулярных взаимодействий. Москва: Наука. 1982. 312 с.

39. Desiraju G.R. Crystal engineering: from molecule to crystal. // *Journal of the American Chemical Society*. 2013. V. 135. N. 27. P. 9952—9967.
40. Meeuwissen J., Reek J.N.H. Supramolecular catalysis beyond enzyme mimics. // *Nature Chemistry*. 2010. V. 2. N. 8. P. 615—621.
41. Seto C.T., Whitesides G.M. Molecular self-assembly through hydrogen bonding: supramolecular aggregates based on the cyanuric acid-melamine lattice. // *Journal of the American Chemical Society*. 1993. V. 115. N. 3. P. 905-916.
42. Акимова Т.И. Основы супрамолекулярной химии. Владивосток: Издательство Дальневосточного федерального университета. 2021. 147 с.
43. Jing Wang, Li Feng, Qilin Yu, Yong Chen, and Yu Liu. Polysaccharide-Based Supramolecular Hydrogel for Efficiently Treating Bacterial Infection and Enhancing Wound Healing. // *Biomacromolecules*. 2021, 22, 2, 534–539
Supramolecular Chemistry. John Wiley and Sons. 2009. 998 p.
44. Волков В.А., Вонский Е.В., Кузнецова Г.И. Выдающиеся химики мира. М. 1991.
45. J. Vicens, Q. Vicens. Origins and emergences of supramolecular chemistry. // *Journal of inclusion phenomena and macrocyclic chemistry*. 2009. V. 65. P. 221-235.
46. Adler-Abramovich L., Reches M., Sedman V.L., et al. Thermal and chemical stability of diphenylalanine peptide nanotubes: implications for nanotechnological applications. // *Langmuir*. 2006. V. 22. N.3. P. 1313–1320.
47. M. Mateos-Timoneda, M. Crego-Calama, D. Reinhoudt, David. Supramolecular Chirality of Self-Assembled Systems in Solution. // *Chemical Society Reviews*. 2004. V. 33. P. 363-372.

48. H. Ren, L. Wu, L. Tan, Y. Bao, Y. Ma, Y. Jin, Q. Self-assembly of amino acids toward functional biomaterials. // *Beilstein Journal Nanotechnol.* 2021. V. 12. P. 1140–1150.
49. X. Lin, B. Huang, Z. Xiong, T. Fang, X. Zhang, Z. Xiao, P. Wu. Supramolecular Architectures of Polyoxometalate Hybrids Originating from Halogen and Hydrogen-Bonding Interactions. // *Chemistry Select.* 2019. V.3 (39). P. 11008-11011.
50. C. Bazzicalupi, A. Bianchi, E. García-España, E. Delgado-Pina. Metals in Supramolecular Chemistry. // *Inorganica Chimica Acta.* 2018. V. 417. P. 3-26.
51. Liao Y.-C., Lu H.-H., Hu W.-P., et al. Supramolecular self-assembly of metal–organic polyhedra into supramolecular polymers in aqueous solution. // *Nature Communications.* 2013. V. 49. N. 66. P. 7284–7286.
52. Hýnek D., Krejcová L., Sochor J., et al. Study of interactions between cysteine and cadmium (II) ions using automatic pipetting system offline coupled with electrochemical analyser. // *International Journal of Electrochemical Science.* 2012. V.7. N. 3. P. 1802 – 1819.
53. Новотный Х. // *Успехи химии.* 1958. Т. XXVII, Вып. 8. С. 997.
54. Болдырев А.И. Демонстрационные опыты по физической коллоидной химии. М., 1976. 256с
55. Monan A., M.S. Iqbal, Navees T., Amjad I. Solvent free synthesis of copper (II) cystein complex. // *World Applied Sciences Journal.* 2011. V. 14. I. 2. P. 210-214.
56. Michaelis L., Guzman Barron E.S. Oxidation-reduction systems of biological significance: IV. Comparative study of the complexes of cysteine with the metals of the iron group. // *Journal of Biological Chemistry.* 1929. V. 83. N. 1. P. 191-210.
57. Shankar R., Kolandaivel P., Senthilkumar L. Interaction studies of cysteine with Li^+ , Na^+ , K^+ , Be^{2+} , Mg^{2+} , and Ca^{2+} metal cation

- complexes. // *Journal of Physical Organic Chemistry*. 2011. V. 24. N. 7. P. 553-567.
58. Tewari B.B. Determination of mixed stability constants of Lead(II)/Uranyl(II)- NTL-cysteine complexes by paper electrophoresis. // *Bulletin of the Chemical Society of Ethiopia*. 2005. V. 19. N. 2. P. 257-265.
59. Равич-Щербо М.И., Новиков В.В. Физическая и коллоидная химия. Москва: Высшая школа. 1975. 254 с.
60. M. Halperin-Sternfeld, M. Ghosh, L. Adler-Abramovich. Advantages of Self-assembled Supramolecular Polymers Toward Biological Applications. In: J. Li. (eds.) *Supramolecular Chemistry of Biomimetic Systems*. 2017.
61. Воюцкий С.С. Курс коллоидной химии. Москва: Химия. 1975. 481 с.
62. Sangeetha V.N. and Maitra U. // *Chem. Soc. Rev.* 2005. N34. P.821-846.
63. Osada Y., Kajiwara K. *Gels Handbook*. Academic Press, 2001. V.4. P.158.
64. Schwartz M. *Smart Materials*. CRC Press. 2008. 554 p.
65. Базезин С.А., Ерофеев Б.В., Подобаев Н.И. Основы физической и коллоидной химии. Москва: Просвещение. 1975. 398 с.
66. Landel R.F., Nielsen L.E. *Mechanical properties of polymers and composites*. Second Edition. CRC Press. 1993. 580 p.
67. Гельфман М.И., Ковалевич О.В., Юстратов В.П. Коллоидная химия. Санкт-Петербург: Лань. 2010. 336 с.
68. Li Y., Liu K., Peng T., Feng X. and Fang Y. // *Langmuir*. 2006. № 22. P.7016.
69. Штульц Н.П., Васильев В.Г., Назарова С.Н., Кабанов В.В. Гидрогели на основе хитозана: получение и применение // *Журнал Российского химического общества им. Д.И. Менделеева*. 2012. Т. 56. № 6. С. 123-132.

70. Коваленко О.В., Трибунский В.Н. Гидрогели на основе полиакриламида: получение и свойства. // Высокомолекулярные соединения. 2014. Т. 59. № 3. С. 165-172.
71. Белоусова М.С., Костина С.А., Шиндин А.А., Маркова О.В. Гидрогелевые наноструктурированные системы: механизмы адсорбции и перспективы использования. // Вестник Московского университета, серия Химия. 2015. Т. 56. № 5. С. 373-383.
72. Рыженко Л.Н., Котова М.В. Гидрогели – перспективный материал для трансплантологии. // Материалы VIII международной научно-практической конференции «Современные трансплантационные технологии». 2017. – С. 207-210.
73. Bingham R.C., Dewar M.J.S., Lo D.H. Ground-states of molecules .25. Mindo-3 - improved version of mindo semiempirical method. // Journal of the American Chemical Society. 1975. V. 97. N. 6. P.1285-1293.
74. Карамышева Р.Н., Каримова Н.К. Исследование свойств гидрогелей на основе полимеров и наночастиц серебра. // Известия Тульского государственного университета. Технические науки. 2020. № 2. С. 145-149.
75. Fekete T., Borsa J., Takács E. et al. Synthesis of carboxymethylcellulose/starch superabsorbent hydrogels by gamma-irradiation. // Chemistry Central Journal. 2017. V. 11. P. 2-10.
76. N.A. Peppas: "Hydrogels for Synthetic Articular Cartilage Applications," SPE Techn. Papers (NATEC), 1977. P.62-63.
77. Estroff L.A., Hamilton A.D. // Chem. Rev. 2004. V.104. P.1201.
78. Голуб Н.В., Костерова Р.И., Алиновская В.А., Беляев С.А., Юркштович Т.Л. Получение, структура и свойства гидрогелей на основе фосфатов крахмала. // Вестник Белорусского государственного университета. Серия 2, Химия. Биология. География. 2008. № 3. С. 29-33.

79. Weng W., Beck J.B., Jamieson A.M., Rowan S.J. Understanding the mechanism of gelation and stimuli-responsive nature of a class of metallo-supramolecular gels. // *Journal of the American Chemical Society*. 2006. V. 128. № 35. P. 11663-11672.
80. Шрам Г. Основы практической реологии и реометрии. Москва: Колос. С. 2003. 312 с.
81. Ребиндер П.А., Поспелова К.А. Конспект общего курса коллоидной химии. Москва: издательство Московского университета. 1950. 112 с.
82. Овчинников М.М., Хижняк С.Д., Пахомов П.М. Структурирование в цистеин-серебряной системе в присутствии веществ, регулирующих процесс гелеобразования. // *Физико-химия полимеров*. Тверь, 2006. Т. 12. С. 215.
83. Dastidar P. Supramolecular gelling agents: can they be designed. // *Chemical Society Reviews*. 2008. V. 37. P. 2699–2715.
84. Naota T., Koori H. Molecules that assemble by sound: an application to the instant gelation of stable organic fluids. // *Journal of the American Chemical Society*. 2005. V. 127. P. 9324–9325.
85. Suzuki M., Yumoto M, Shirai H., Hanabusa K. L-Lysine-based supramolecular hydrogels containing various inorganic ions // *Organic and Biomolecular Chemistry*. 2005. N. 16. P. 3073-3078.
86. Fages F. In low molecular mass gelators: design, self-assembly, function. Springer: Berlin. 2005. 283 p.
87. Wu Z.L., Gong J.P. Hydrogels with self-assembling ordered structures and their functions. // *NPG Asia Mater*. 2011. V. 3. P. 57–64.
88. Yang Z., Liang G., Xu B. Enzymatic hydrogelation of small molecules. // *Accounts of Chemical Research*. 2008. V. 41. P. 315–326.
89. Du X., Zhou J., Xu B. Supramolecular hydrogels made of basic biological building blocks. // *Chemistry: An Asian Journal*. 2014. V. 9. P. 1446–1472.

90. Ильин С.О., Спиридонова В.М., Савельева В.С., Овчинников М.М., Хижняк С.Д., Френкин Э.И., Пахомов П.М., Малкин А.Я. Гелеобразование в предельно разбавленных водных растворах L-цистеина и AgNO_3 . // Коллоидный журнал. 2011. Т. 71. №5. С. 641-646.
91. Овчинников М.М., Хижняк С.Д., Пахомов П.М. Влияние неэлектролитов на процесс гелеобразования в водном цистеин-серебряном растворе. // Сб. “Физико-химия полимеров”. Тверь, 2011. Т.17. С.140-149.
92. Баранова О.А., Хижняк С.Д., Пахомов П.М. Влияние величины рН на синтез наночастиц серебра в водном цистеин-серебряном растворе // Журнал структурной химии. 2016. Т. 57. № 6. С. 1264-1270.
93. Пахомов П.М., Абрамчук С.С., Хижняк С.Д., Овчинников М.М., Спиридонова В. М. Формирование наноструктурированных гидрогелей в растворах L-цистеина и нитрата серебра // Российские нанотехнологии. 2010. Т. 5. С. 36-40.
94. Ciferri A. Supramolecular Polymers. New York: CRC Press. 2000. 761p.
95. Schneider H.J., Yatsimirsky A.K. Principles and Methods in Supramolecular Chemistry. Chichester. 2000.
96. Tanaka N. // Phys. Rev. Lett. 1978. V.40. N12. P.820.
97. Хохлов А.Р. Умные гели. // Соросовский образовательный журнал. 1998. Т11. С.138.
98. Егорова Е.М., Кубатиев А.А., Швец В.И. Биологические эффекты наночастиц металлов. Москва: Наука. 2014. 350 с.
99. Комаров П.В., Санников И.П., Хижняк С.Д., Овчинников М.М., Пахомов П.М. Формирование наноразмерных супрамолекулярных агрегатов в растворах цистеина и нитрата серебра. // Российские нанотехнологии. 2008. Т.3. №11-12. С.82-87.

100. П.М. Пахомов, М.М. Овчинников, С.Д. Хижняк, О.А. Рощина, П.В. Комаров Супрамолекулярный гидрогель медицинского назначения на основе L-цистеина и ионов серебра. // Высокомолек. соед. 2011. Серия А. Т.53, №.9. С.1574-1581.
101. А. А. Семенов. Ультрафиолетовое излучение для обеззараживания сыпучих пищевых продуктов // Вісник НТУ «ХПІ». Серія: Нові рішення в сучасних технологіях. – Х: НТУ. 2014. № 17. С.25-30.
102. Федотова О.Б., Мясенко Д.М., Трошина А.В. Ультрафиолетовое обеззараживание тары из полистирола для молочной продукции // Пищевая промышленность. 2008. №6. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ultrafioletovoe-obezzarazhivanie-tary-iz-polistirola-dlya-molochnoy-produktsii> (дата обращения: 18.05.2023).
103. Khan M.J., Kumari S., Shameli K., Selamat J., Sazili A.Q. Green synthesis and characterization of pullulan mediated silver nanoparticles through ultraviolet irradiation. // Materials. 2019. V. 12. N. 15. P. 2382.
104. Galaev I.Yu., Mattiasson B. 'Smart' polymers and what they could do in biotechnology and medicine. // Trends in biotechnology. 1999. V. 17. P. 335-340.
105. Paradossi G., Cavalieri F., Chiessi E., Spagnoli C., Cowman M. Poly(vinyl alcohol) as versatile biomaterial for potential biomedical applications. // Journal of materials science: Materials in medicine. 2003. V. 14. P. 687-691.
106. N. Dahlan, S.-Y. Teow, Y. Lim, J. Pushpamalar. Modulating carboxymethylcellulose-based hydrogels with superior mechanical and rheological properties for future biomedical applications. // Express Polymer Letters. V. 15. № 7. P. 612-625.
107. Кам Ань Ха, Грамматикова Н.Э., Василенко И.А., Кедик С.А. Сравнительная оценка антибактериальной активности полигексаметиленгуанидина гидрохлорида и полигексаметилен-

- гуанидина сукцината в опытах *in vitro*. // Антибиотики и Химиотерапия. 2013. Т. 58. С. 3-7.
108. Адамян А.Н., Аверкин Д.В., Хижняк С.Д., Овчинников М.М., Пахомов П.М. Гелеобразование в низкоконцентрированных водных растворах, содержащих L-цистеин и ацетат серебра. // Вестник Тверского государственного университета, Серия «Химия». 2016. № 2. С. 89-98.
109. Адамян А.Н., Аверкин Д.В., Мехтиев А.Р., Хижняк С.Д., Пахомов П.М. Процессы самоорганизации в водном растворе L-цистеина и ацетата серебра под воздействием сульфата натрия. // Вестник Тверского государственного университета, Серия «Химия». 2018. № 2. С. 64-77.
110. Адамян А.Н., Аверкин Д.В., Мехтиев А.Р., Хижняк С.Д., Пахомов П.М. Процесс гелеобразования в водном растворе L-цистеина и ацетата серебра под воздействием сульфатов и хлоридов металлов // Вестник Тверского государственного университета, Серия: Химия. 2018. № 3. С. 52-65.
111. Вишневецкий Д.В., Адамян А.Н., Лагусева В.С., Иванова А.И., Хижняк С.Д., Пахомов П.М. Процессы самоорганизации в водном растворе поливинилового спирта, L-цистеина и нитрата серебра // Высокомолекулярные соединения. 2019. Т. 61А. № 1. С. 82-90.
112. Вишневецкий Д.В., Адамян А.Н., Иванова А.И., Хижняк С.Д., Пахомов П.М. Влияние поливинилового спирта на реологию и морфологию L-цистеин/AgNO₃ супрамолекулярной системы // Известия РАН. Серия химическая. 2020. Т. 69. №8. С. 1443-1448.
113. Новоженин Д.Ю., Адамян А.Н., Прокофьева С.Д., Хижняк С.Д., Пахомов П.М. Влияние карбоксиметилцеллюлозы на процесс самоорганизации в цистеин-серебряном растворе. // Вестник Тверского государственного университета, Серия: Химия. 2021. Т.43. № 1. С. 80-86.

114. Адамян А.Н., Кучурова А.К., Иванова А.И. и др. Антибактериальные препараты на основе L-цистеина, ацетата серебра и полигексаметиленгуанидин гидрохлорида для пропитки химических волокон и текстильных материалов // Химические волокна. 2021. № 5. С.11-15.
115. Адамян А.Н., Кучурова А.К., Иванова А.И. и др. Влияние полигуанидина на процесс самоорганизации в цистеин-серебряном растворе. // Вестник Тверского государственного университета, Серия: Химия. 2021. Т. 43. № 1. С. 69-79.
116. Адамян А.Н., Иванова А.И., Семенова Е.М. и др. Влияние освещения на процесс самоорганизации в цистеин-серебряном растворе. // Вестник Тверского государственного университета, Серия: Химия. 2021. Т. 43. № 1. С. 60-68.
117. Адамян А.Н., Иванова А.И., Малышев М.Д., Хижняк С.Д., Пахомов П.М. Влияние дневного света на характер самоорганизации в L-цистеин-серебряном растворе. // Известия РАН. Серия химическая. 2022. Т.71. № 2. С. 292-297.
118. Адамян А.Н., Хижняк С.Д., Барсегян Т.А. и др. Процессы самоорганизации в L-цистеин-серебряном растворе под воздействием УФ-излучения. // Известия РАН. Серия химическая. 2022. № 10. С. 2130-2137.
119. Казицына Л.А., Куплетская Н.Б. Применение УФ-, ИК-, ЯМР- и масс-спектропии в органической химии. Учебное пособие для вузов. Москва: Высшая школа. 1971. 65 с.
120. Socrates G. Infrared and Raman characteristic group frequencies: tables and charts. – John Wiley & Sons, 2004.
121. Овчинников М.М., Хижняк С.Д., Арутюнян Л.Р. и др. Гелеобразование в низкоконцентрированных водных растворах, содержащих L-цистеин и нитрит серебра. // Физико-химия полимеров. // Тверь: ТвГУ. 2015. Вып. 21. С. 113-119.

122. Перезовова Т.В., Хижняк С.Д., Арутюнян Р.С. и др. Гелеобразование в водном растворе L-цистеина и нитрита серебра. // Вестник Тверского государственного университета, Серия: Химия. 2016. № 2. С. 135-143.
123. Адамян А.Н., Вишневецкий Д.В., Хижняк С.Д., Пахомов П.М. Сравнение процесса самоорганизации в растворах L-цистеина и солей серебра на основе H₂O и D₂O // Вестник Тверского государственного университета, Серия: Химия. 2019. Т. 36. № 2. С. 62-70.
124. Адамян А.Н., Вишневецкий Д.В., Иванова А.И., Хижняк С.Д., Пахомов П.М. Самоорганизация в низкоконцентрированных растворах L-цистеин-ацетат серебра-D₂O // Известия РАН. Серия химическая. 2020. Т.69. № 9. С. 1799-1803.
125. Dechant J. Ultrarotspektroskopische Untersuchungen an Polymeren. 1972. Berlin: Akademie Verlag. 516 s.
126. Andersson L.O. Study of some silver-thiol complexes and polymers: stoichiometry and optical effects. J. Polym. Sci. Part A 1. 1972. V. 10. P. 1963.
127. Laidlaw W.G. Introduction to quantum concepts in spectroscopy. New York: McGraw-Hill. 1970. 240 p.
128. Mondal S., Gole A., Lala N. et al. Studies on the reversible aggregation of cysteine-capped colloidal silver particles interconnected via hydrogen bonds. // Langmuir. 2001. V.17. P. 6262-6268.
129. Chudoba R., Heyda J., Dzubiella J. Temperature-dependent implicit-solvent model of polyethylene glycol in aqueous solution. // Journal of Chemical Theory and Computation. 2017. V. 13. P. 6317–6327.
130. Потапенкова Т.В., Вишневецкий Д.В., Иванова А.И., Хижняк С.Д., Пахомов П.М. Сравнение процессов самоорганизации в водных растворах L-цистеина и N-ацетил-L-цистеина с нитритом серебра

- // Вестник Тверского государственного университета, Серия: Химия. 2021. № 2. С. 55-68.
131. Vishnevetskii D.V., Mekhtiev A.R., Perevozova T.V. et al. L-Cysteine/AgNO₂ low molecular weight gelators: self-assembly and suppression of MCF-7 breast cancer cells // *Soft Matter*. 2020. V. 16. P. 9669-9673.
 132. Адамян А.Н., Иванова А.И., Малышев М.Д., Хижняк С.Д., Пахомов П.М. Влияние дневного света на характер самоорганизации в L-цистеин-серебряном растворе // *Известия РАН. Серия химическая*. 2022. Т. 71. № 2. С. 292-297.
 133. Адамян А.Н., Хижняк С.Д., Барсегян Т.А., Иванова А.И., Малышев М.Д., Пахомов П.М. Процессы самоорганизации в L-цистеин-серебряном растворе под воздействием УФ излучения. // *Известия РАН, серия химическая*, 2022. Т.71. №10. С.2130-2137.
 134. Маркова А.И., Хижняк С.Д., Ruehl E., Пахомов П.М. Спектроскопический метод изучения морфологии микросуспензий. // *Журнал прикладной спектроскопии*. 2021. Т. 88. С. 563-569.
 135. Szcześniak M., Pluta J. The effect of selected excipients on properties hydrogels on the basis Carbopol 934P. // *Polimery w medycynie*. 2013. V. 43. P. 29-34.
 136. Szcześniak M., Pluta J. Influence of polymers on hydrogels with hydrocortisone properties. // *Polimery w medycynie*. 2011. V. 41. P. 43-48.
 137. Du X., Zhou J., Shi J., Xu B. Supramolecular hydrogelators and hydrogels: from soft matter to molecular biomaterials. // *Chemical Reviews*. 2015. V. 115. P. 13165-13307.
 138. Bucholz F.L. Superabsorbent polymers: Science and technology. American Chemical Society. 1994. 573 p.

139. Kobayashi M., Hyu H.S. Development and evaluation of polyvinyl alcohol-hydrogels as an artificial arttricular cartilage for orthopedic implants. // *Materials (Basel)*. 2010. V. 3. P. 2753-2771.
140. Ma S., Wang S., Li Q., Leng Y., Wang L., Hu G.-H. A novel method for preparing poly(vinyl alcohol) hydrogels: preparation, characterization, and application. // *Industrial and Engineering Chemistry Research*. 2017. V. 56. I. 28. P. 7971-7976.
141. Lozinsky V.I., Zubov A.L., Titova E.I. Poly(vinyl alcohol) cryogels which are used as matrices for cell immobilization. 2. Entrapped cells resemble porous fillers in their effects on the properties of PVA-cryogel carrier. // *Enzyme and Microbial Technology*. 1997. V. 20. P. 182-190.
142. Hassan C.M., Peppas N.A. Structure and applications of poly(vinyl alcohol) hydrogels produced by conventional crosslinking or by freezing/thawing methods. // *Advances in Polymer Science*. 2000. V. 153. P. 37-65.
143. Lamatic I.-E., Bercea M., Morariu S. Intrinsic viscosity of aqueous polyvinyl alcohol solutions. // *Revue Roumaine de chimie*. 2009. V. 54. P. 981-986.
144. Адамян А.Н., Кучурова А.К., Иванова А.И. и др. Антибактериальные препараты на основе L-цистеина, ацетата серебра и полигексаметиленгуанидин гидрохлорида для пропитки химических волокон и текстильных материалов // *Химические волокна*. 2021. № 5. С. 11-15.