

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ХИМИЧЕСКОЙ ФИЗИКИ
ИМ. Н. Н. СЕМЕНОВА РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

На правах рукописи

ЗАХВАТОВА НАТАЛЬЯ ВЛАДИМИРОВНА

**СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫЕ КАТАЛИЗАТОРЫ РАДИКАЛЬНОГО РАСПАДА
ПЕРОКСИДОВ НА ОСНОВЕ ЧЕТВЕРТИЧНЫХ АММОНИЕВЫХ
СОЕДИНЕНИЙ**

1.4.4 – физическая химия

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Научный руководитель:

доктор химических наук, профессор

Касаикина Ольга Тарасовна

Москва – 2025

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	7
1 Литературный обзор	11
1.1 Биоцидные свойства четвертичных аммониевых соединений	11
1.2 Мицеллярный катализ. Катионные ПАВ.....	17
1.3 Особенности действия катионных ПАВ в процессах окисления углеводородов и липидов	25
1.4 Эндогенные ЧАС. Производные холина	33
2 Экспериментальная часть.....	46
2.1 Реактивы и материалы	46
2.2 Методика проведения экспериментов и методы анализа	46
2.2.1 Определение скорости генерирования радикалов методом ингибиторов.....	47
2.2.2 Определение размеров микроагрегатов в мицеллярных растворах ЧАС – ROOH методом ДСР.....	49
2.2.3 Приготовление потенциальных катализаторов радикального распада ROOH путем адсорбции ЧАС на твердых носителях	50
2.2.4 Регистрация генерирования радикалов в мицеллярных системах методом хемилюминесценции.....	53
2.3 Статистическая обработка данных.....	54
3 Генерация радикалов в мицеллярных системах ЧАС – гидропероксид	55
3.1 Влияние природы ЧАС на скорость генерирования радикалов.....	55
3.2 Влияние структурных факторов на генерирование радикалов в системах производное холина-ROOH	60
3.2.1 Роль катион– π взаимодействий.....	60
3.2.2 Влияние холестерина на скорость генерация радикалов.....	65
3.2.3 Мицеллярные системы ЧАС-ROOH в радикальной полимеризации, влияние среды	68
4 Гетерогенные катализаторы радикального распада гидропероксидов на основе ЧАС	74
4.1 Иммобилизация ЧАС на порошках.....	74

4.2 Иммобилизация ЧАС на стекле и кремниевой пластинке.....	80
4.3 Иммобилизация ЧАС на биополимерах	82
ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ	87
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	89

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ACh	— ацетилхолин хлорид
Cel	— микрокристаллическая целлюлоза
Ch	— холина хлорид
Chi	— хитозан
Chol	— холестерин
LCh	— L-карнитин
PCh	— фосфолипиды, лецитины
PNPDPP	— 4-нитрофенилдифенил-фосфат
Q	— кверцетин
R [•]	— алкильные радикалы
R ₄ N ⁺	— катион тетраалкил аммония
ROOH	— гидропероксиды
RO ₂ [*]	— пероксильные радикалы
β-Car	— β-каротин
АИБН	— азо-бис-изобутиронитрил
АОТ	— бис-(2-этилгексил)-сульфо-сукцинат натрия
АСМ	— атомная силовая микроскопия
АТФ	— аденозинтрифосфат
АХЭ	— ацетилхолинэстераза
БХ	— бензалкония хлорид
ГЛБ	— гидрофильно-липофильный баланс
ГПК	— гидропероксид кумила
ГПТБ	— гидропероксид третбутила
ГЭР	— глубокие эвтектические растворители
ДБНПА	— дибромнитрилопропионамид
ДДБ	— дицетилдиметиламмоний бромид

ДДС — додецилсульфат натрия
ДСР — динамическое светорассеяние
ДЭС — двойной электрический слой
ЖНК — жизнеспособные, но некультивируемые клетки
ККМ — критическая концентрация мицеллообразования
кПАВ — катионные поверхностно-активные вещества
М — монтмориллонит натрия
МБК — минимальная бактерицидная концентрация
ММА — метилметакрилат
ПАВ — поверхностно-активные вещества
ПБ — пероксид бензоила
ПГБ — полигидроксibuтират
ПКЛ — поликапролактон
ПЛА — полилактид
Пралидоксим — 2-пиридинальдоксимметил, 2-РАМ
ПЭГ — полиэтиленгликоль
РП — работа переноса
СЭМ — сканирующая электронная микроскопия
ТГ — транс гош конформация
ТТ — транс транс конформация
ФОС — фосфорорганические соединения
ХЛ — хемилюминесценция
ЦПБ — цетилпиридиний бромид
ЦТАБ — цетилтриметиламмоний бромид
ЦТАХ — цетилтриметиламмоний хлорид
ЦПХ — цетилпиридиний хлорид

ЧАС — четвертичные аммониевые соединения

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Большим вызовом для химии является антибиотикорезистентность и поиск альтернативных, принципиально новых антибактериальных средств. Четвертичные аммониевые соединения (ЧАС) представляют большой класс катионных биоцидов с широким спектром антимикробной активности. В последние годы резко выросло число публикаций, посвященных синтезу новых ЧАС и изучению механизмов их бактерицидного действия. Исследования, связанные с применением ЧАС в качестве противообрастающих средств для ингибирования роста биопленок на медицинских имплантатах и антибактериальных средств на поверхностях и в водной среде показали, что антибактериальная активность связана с их структурными свойствами, такими как длина алкильной цепи, катионный заряд и амфифильность, и в ряде случаев сопровождается окислительным стрессом.

В работах по окислению липидов было установлено, что катионные поверхностно–активные вещества (кПАВ), в том числе ЧАС, ускоряют процессы радикально–цепного окисления углеводов и липидов путем генерации радикалов при участии гидропероксидов (ROOH), первичных продуктов окисления. Сходное влияние на окисление липидов было обнаружено в присутствии ацетилхолина (ACh), известного нейромедиатора центральной и периферической нервных систем. ACh и другие производные холина (Ch), молекулы которых включают катион четвертичного аммония (R_4N^+), можно отнести к классу эндогенных ЧАС. Биомедицинские исследования последних лет показывают, что ACh синтезируется не только в нейрональной системе, но также вырабатывается иммунными Т–клетками, реагирующими на вирусную инфекцию, участвует в иммунном ответе на внешние воздействия.

Диссертационная работа направлена на исследование взаимодействия природных ЧАС, производных Ch, с ROOH, генерацию радикалов и инициирование радикально–цепных процессов окисления и полимеризации в объеме и с поверхности различных носителей, как одного из механизмов защитного антимикробного действия, а также получение новых полимерных материалов, содержащих ЧАС.

Цель и задачи исследования. Цель исследования заключалась в получении катализаторов радикального распада ROOH на основе производных Ch, позволяющих управлять процессом генерации радикалов в системах ЧАС–ROOH. Для достижения поставленной цели было необходимо решить следующие задачи:

1) Определить кинетические закономерности генерации радикалов в мицеллярных системах ЧАС–ROOH в органических средах. Оценить влияние природы ЧАС, ROOH, среды и добавок холестерина на скорость генерации радикалов.

2) Иммобилизовать ЧАС на твердых носителях и установить кинетические характеристики радикально-цепных процессов полимеризации стирола и ММА, инициированных гетерогенными катализаторами в сочетании с ROOH.

3) Получить размерные характеристики и значения ζ -потенциалов для сочетаний биополимеров (микrokристаллическая целлюлоза (Cel), полилактид (ПЛА), полигидроксibuтират (ПГБ) и поликапролактон (ПКЛ)) с ACh. Определить степень их совместного влияния на генерацию радикалов в системе ACh–ROOH.

Научная новизна работы. Впервые установлено, что эндогенные ЧАС, Ch и ACh, подобно кПАВ, катализируют распад ROOH на радикалы в органических средах, в то время как L-карнитин (LCh) практически не влияет на скорость генерации радикалов. Определена ключевая роль смешанных мицеллярных наноагрегатов ЧАС–ROOH в генерации радикалов при распаде ROOH.

Впервые выявлена способность эндогенных Ch и ACh при иммобилизации на твердой поверхности (порошки целлюлозы и монтмориллонита, кремниевые пластинки) катализировать гомолитический распад ROOH на радикалы в органических средах.

Впервые показано, что ACh взаимодействует с биосовместимыми полимерами ПЛА, ПГБ и ПКЛ в хлороформном растворе. Индивидуальные ПЛА, ПКЛ, ПГБ и ACh ускоряют радикальный распад ROOH, а в смеси полимеров с ACh наблюдается синергизм в генерации радикалов.

Теоретическая и практическая значимость работы. Генерация радикалов при взаимодействии ЧАС с гидропероксидами и последующие радикальные реакции в условиях окислительного стресса и стимулирующие окислительный стресс являются одним из механизмов бактерицидного действия ЧАС.

Использование эндогенных нетоксичных ЧАС Ch и/или ACh в сочетании с ROOH в качестве инициаторов радикалов открывает пути к получению полимерных композитов. Взаимодействие ACh с биосовместимыми ПЛА, ПГБ и ПКЛ открывает перспективы для создания биополимерных волокнистых материалов, включающих ACh, с новыми свойствами, которые могут использоваться в биомедицине.

Методы исследования. В работе использовались методы спектрофотометрии, динамического светорассеяния (ДСР), сканирующей электронной микроскопии (СЭМ), изотермической калориметрии, хемилюминесцентный (ХЛ) метод анализа.

Положения, выносимые на защиту:

1. Эндогенные ЧАС Ch и ACh в органических средах образуют с ROOH совместные микроагрегаты, в которых каталитически ускоряется распад ROOH на радикалы. В то же время катион- π взаимодействие R_4N^+ с ароматическими фрагментами в растворителе и ROOH уменьшает скорость генерации радикалов.

2. Холин и ацетилхолин, иммобилизованные на твердых носителях, сохраняют способность катализировать распад ROOH на радикалы и инициировать радикальные процессы полимеризации и окисления.

3. В присутствии ROOH в смесях полиэфиров с ACh наблюдается синергизм в генерировании радикалов.

Степень достоверности полученных результатов. Достоверность результатов научных исследований, полученных в работе, подтверждается корректным выбором и использованием современных физико-химических методов исследований, планированием проводимых экспериментальных исследований, воспроизведением полученных результатов разными методами.

Апробация результатов. Результаты исследований, представленных в диссертации, докладывались и обсуждались на: Междисциплинарном симпозиуме по медицинской, органической и биологической химии и фармацевтике (г. Севастополь, Россия 2017; г. Новый Свет, Россия 2018); International Conference on Bio-antioxidants (г. София, Болгария 2017); Международной конференции по химии и физикохимии олигомеров (г. Черноголовка, Россия 2017, 2021); Euro Fed lipid (г. Уппсала, Швеция 2017); International Conference on Reaction Kinetics, Mechanisms and Catalysis (г. Будапешт, Венгрия 2018); XI International Conference “Mechanisms of Catalytic Reactions” (MCR–XI) (г. Сочи, Россия 2019); Catalysis

engineering & technology (г. Валенсия, Испания 2019); XXXIII Симпозиуме «Современная химическая физика» (г. Туапсе, Россия 2021); X International Voevodsky Conference. Physics and Chemistry of Elementary Chemical Processes (г. Новосибирск, Россия 2022), VI Международной конференции по коллоидной химии и физико-химической механике (г. Казань, Россия 2023).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 7 печатных работ. Статей, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК – 7.

Личный вклад автора. Автор активно участвовал в формулировании задач, планировании исследований, проведении экспериментов и численных расчетов, обсуждении результатов и подготовке публикаций, связанных с темой диссертации. Все выводы и результаты, представленные в диссертации, были получены лично автором или при его непосредственном участии.

Объем и структура работы. Диссертация состоит из перечня сокращений и обозначений, введения, четырех глав, формулировки основных результатов и выводов, списка цитируемой литературы. Работа изложена на 110 страницах и содержит 41 рисунок, 17 таблиц и библиографию из 226 наименований.

1 Литературный обзор

1.1 Биоцидные свойства четвертичных аммониевых соединений

Пандемия COVID-19 выявила необходимость в доступных, легко производимых в массовом порядке волокнистых материалах с биоцидными свойствами. К биоцидам относят химические вещества или микроорганизмы [1-6], предназначенные для борьбы с вредными (в том числе болезнетворными) бактериями. Открытие биоцидных свойств бензалкония хлорида в 1935 г. [7] привлекло внимание к кПАВ, их получению, расширению областей применения. ЧАС в настоящее время представляют большой класс биоцидов, которые, в отличие от антибиотиков, являются противомикробными средствами многоцелевого действия [3, 6–10]. Исторически к антибиотикам относили соединения, вырабатываемые микроорганизмами, способные подавлять рост и даже уничтожать бактерии и другие микроорганизмы. Полностью синтетические препараты, не имеющие природных аналогов и оказывающие сходное с антибиотиками подавляющее влияние на рост бактерий, традиционно было принято называть не антибиотиками, а антибактериальными химиопрепаратами [11].

По характеру воздействия на бактериальную клетку биоциды, как и антибиотики, разделяют на две группы: бактериостатические (бактерии остаются живы, но не в состоянии размножаться (культивироваться)) и бактерицидные (бактерии погибают и затем выводятся из организма). Некоторые биоциды могут оказывать бактериостатическое или бактерицидное действие в зависимости от концентрации [12-14]. Однако в большинстве случаев антимикробное действие биоцидов включает комбинацию нескольких механизмов. Биоциды могут влиять на репликацию генетической информации, вмешиваться в синтез белка, повышать проницаемость и разрушать цитоплазматическую мембрану и ингибировать промежуточные метаболические пути [13, 14].

По молекулярному механизму биоциды можно разделить на две основные группы: электрофилы и мембраноактивные биоциды [15] (см. рисунок 1). Электрофильные биоциды обычно имеют функциональные группы, благодаря которым они активно взаимодействуют с компонентами клетки.

К электрофильным биоцидам относятся сильные окислители, такие как изотиазолы, дибромнитрилопропионамид (ДБНПА), глутаровый альдегид,

формальдегид, бронопол, ионы ртути, серебра и меди. Электрофильные биоциды, такие как глутаровый альдегид, галогениды и пероксиды действуют путем окисления важных компонентов клетки (ненасыщенных липидов, белков и др.), высвобождая свободные радикалы и галогены внутри клетки. Более щадящее действие оказывают умеренно электрофильные биоциды – они, как правило, вызывают инактивацию ферментов [15], стимулируют образование внутриклеточных свободных радикалов и, как следствие, гибель клеток.

Ко второй группе относятся биоциды, представляющие собой амфифильные поверхностно-активные вещества (ПАВ) (см. рисунок 1). Мембраноактивные биоциды — это соединения, проявляющие активность, направленную на дестабилизацию клеточной мембраны [16] (см. рисунок 2). Обычно они действуют путем разрушения мембраны и клеточной стенки, вызывая лизис клеток. Биоцид имеет три возможные области взаимодействия с бактериальной клеткой: клеточную стенку, цитоплазматическую мембрану и цитоплазму. Доступ биоцида к этим областям определяется внеклеточным материалом, морфологией клеток и химическим составом клеток [3, 10, 14, 17]. К мембраноактивным биоцидам относятся соединения с литической активностью и протонофоры. Протонофорные биоциды влияют на способность клеточной мембраны поддерживать баланс pH. Сильное закисление внутренней части клетки, что является следствием применения этой группы биоцидов, нарушает клеточный метаболизм.

К соединениям, проявляющим такой механизм действия, относятся парабены, а также сорбиновая и бензойная кислоты [11].



Рисунок 1 — Классы биоцидов [15]

Сначала они взаимодействуют с внешней бактериальной мембраной, а затем с цитоплазматической, что вызывает потерю целостности и утечку внутриклеточных компонентов с последующим лизисом клеток [18]. Тем самым поток протонов через цитоплазматическую мембрану нарушается, что означает, что клетки не могут производить больше энергии (прекращается синтез аденозинтрифосфата (АТФ)) и, как следствие, их гибель в связи с нарушением основного обмена [18].

В работе [12] рассмотрено действие биоцидов бензалкония хлорида (БХ) и ДБНПА (см. рисунок 3), взятых при 4-х различных концентрациях (в области минимальной бактерицидной концентрации), на клетки бактерий *Pseudomonas fluorescens*, которое авторы сравнивали с автоклавированными (т.е. «мертвыми») клетками и анализировали несколько параметров, а именно: культивируемость клеток, целостность мембран, метаболическую активность, энергию клеток (контролировали по содержанию АТФ) и их структурные и морфологические изменения.

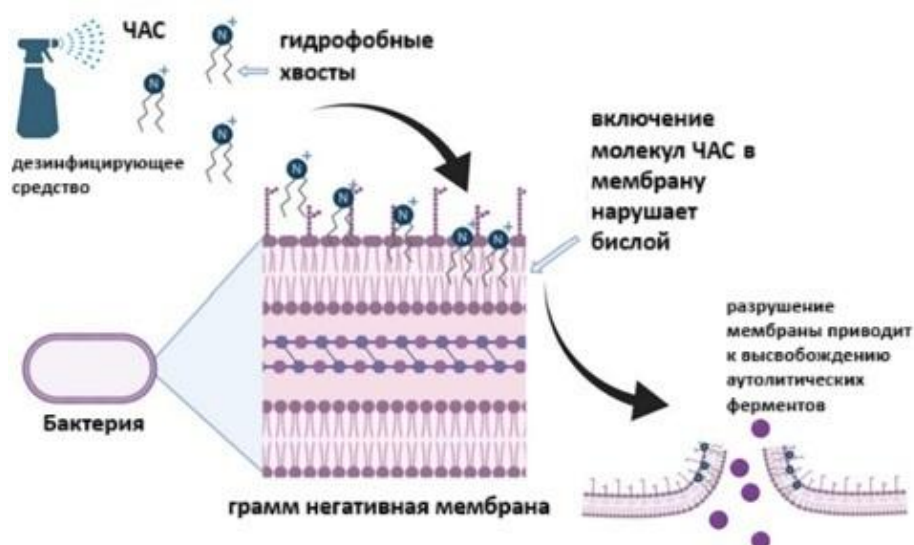


Рисунок 2 — Бактерицидный процесс с использованием ЧАС [4, 16]

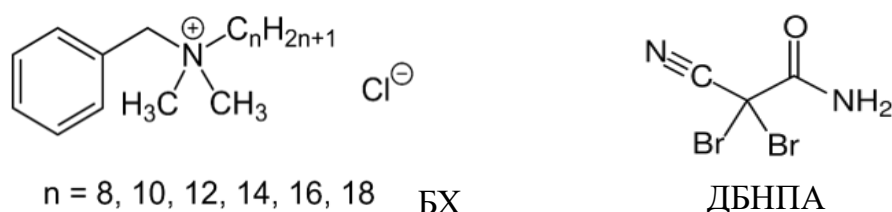


Рисунок 3 — Мембраноактивный (БХ) и электрофильный (ДБНПА) биоциды [12]

Гидрофобные алкильные цепи ЧАС взаимодействуют с фосфолипидным бислоем. Это увеличивает проницаемость мембран и индуцирует высвобождение аутолитических ферментов, что приводит к лизису бактериальных клеток.

Было показано, что БХ и ДБНПА по-разному влияют на характеристики клеточной мембраны: БХ разрушает клеточные мембраны и значительно снижает их метаболическую активность, в то время как ДБНПА не нарушает целостность клеточных мембран, но в концентрациях выше минимальной бактерицидной также снижает метаболическую активность [12]. Будучи ЧАС, БХ электростатически связывается с противоположно заряженной клеточной стенкой [8, 19]. Далее следует последовательность событий, включающих реакцию БХ с цитоплазматической мембраной, что приводит к ее распаду. Затем начинается утечка внутриклеточных компонентов, за которой следует деградация нуклеиновых кислот и белков, и аутолитические ферменты окончательно разрушают клеточные стенки.

ДБНПА, который относят к «умеренным» электрофильным биоцидам, не нарушает оболочку бактериальной клетки, но оказывает сильное влияние на ключевые компоненты клеточного метаболизма. Механизм действия ДБНПА основан на взаимодействии брома с серосодержащими нуклеофилами, которые присутствуют внутри клеток (например, цистеин и глутатион), что приводит к ингибированию клеточного метаболизма [12, 20]. Такое взаимодействие между ДБНПА и компонентами внутри клетки (сохраняя мембрану неповрежденными) было подтверждено специальными исследованиями мембраной целостности.

Необходимо отметить, что авторы [12] определяли минимальную бактерицидную концентрацию (МБК) для БХ и ДБНПА, аналогично [21], как нижнюю концентрацию биоцида, способную убить 99,9% бактерий в течение 30 минут в стандартных условиях. Было показано, что МБК 10 мг/л для ДБНПА на порядок ниже по сравнению с МБК 100 мг/л для БХ, т. е. ДБНПА проявляет более высокую активность, чем БХ, поскольку для достижения активного действия требуются более низкие концентрации биоцида при том же времени контакта.

Однако показатели влияния на культивируемость и угнетение клеточного метаболизма для ДБНПА оказались ниже, чем у БХ. Эти результаты иллюстрируют дискуссию в литературе о подходах к оценке антибактериальной эффективности биоцидов [12, 15, 22, 23]. Обсуждается вопрос о том, что достижение клетками

жизнеспособного, но некультивируемого состояния (ЖНК), может быть механизмом их защиты и самосохранения, и клетки могут выйти из ЖНК состояния при изменении внешних условий. Поэтому при обсуждении антибактериальной эффективности биоцидов следует учитывать не только результаты анализов жизнеспособности бактерий в присутствии биоцида, но и учитывать механизм бактерицидного действия биоцидов, что имеет первостепенное значение для установления более точных и рациональных стратегий дезинфекции и создания бактерицидных средств, позволяющих сочетать различные биоциды для усиления противомикробной активности и избежать токсикологических эффектов и потенциальной толерантности микробов к биоцидам.

В обзорах [4, 8, 9, 16, 24] показано, что объединение фрагментов ЧАС с полимерными материалами представляет собой одну из наиболее перспективных стратегий получения антимикробных биоматериалов. Приведены данные о большом количестве моно-, би- и полифункциональных ЧАС и их сочетаний с разными полимерами, которые испытаны на антимикробную активность и цитотоксичность. Однако отмечается, что биохимический механизм антимикробной активности до конца не изучен. Проведен ряд исследований, показывающих защитное действие ЧАС при нанесении на медицинские импланты от возникновения биопленок, образованных различными микроорганизмами [25]. Бактерицидные свойства ЧАС нашли применение в стоматологии в модификации пломбировочных материалов [26-30], сочетающих в молекуле тетраалкиламмониевый катион и виниловый фрагмент, способный к фотополимеризации. Модифицированные ЧАС материалы демонстрируют ряд преимуществ: относительно низкая токсичность, высокая стабильность, отсутствие раздражения кожи, низкая коррозия, высокая проникающая способность и длительное время пребывания [28-30]. В ряде работ отмечается, что использование антиоксидантов помогает снизить цитотоксичность ЧАС [30, 31], а в [32] отмечается, что некоторые ЧАС могут индуцировать окислительный стресс и дифференциальные изменения в экспрессии антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и каталазы. Эти зафиксированные в литературе данные позволяют предположить, что образование и последующие реакции свободных радикалов могут быть одним из механизмов бактерицидного действия ЧАС.

Повышение устойчивости бактерий к антибиотикам и антибактериальным агентам стимулирует поиск и разработку новых антибактериальных и, по возможности, малотоксичных средств. Одним из таких методов является иммобилизация известных соединений на системе-носителе, что может уменьшить токсичность и продлить антибактериальную активность [33]. Большим плюсом таких систем является экологичность и простота обращения, поскольку иммобилизованный антибактериальный агент находится в порошкообразной и нерастворимой форме. В работе [34] рассмотрено применение цетилпиридиний хлорида (ЦПХ), который является одним из антибактериальных средств, широко используемых в качестве дезинфектантов, а также при лечении инфекций полости рта, горла, кожи и глаз. ЦПХ, как и цетилпиридиний бромид (ЦПБ) является ЧАС и может быть иммобилизован на системах-носителях, таких как природный цеолит (клиноптилолит и шабазит) [34], бентонит [35], монтмориллонит [36] и гидрогели поливинилового спирта [37]. Модификация органоглин молекулами ЧАС влияет на физико-химические свойства глины и добавляет ей антибактериальные свойства. При низких концентрациях ЧАС молекулы образуют монослойное покрытие на глиняном каркасе, тогда как при более высоких концентрациях молекулы ЧАС образуют бислои и в итоге меняют отрицательный заряд глиняного каркаса на положительный [38]. Из-за этого явления органоглина с высоким содержанием ЧАС проявляет высокую адсорбционную способность по отношению к анионам (нитратам) [39], а также фенольным соединениям в воде [40].

ЧАС с длинными алкильными цепями являются ПАВ, и их добавки в моющие средства повышают дезинфицирующие и антисептические качества в коммерческих продуктах, таких как шампуни и кондиционеры для тканей [41-44]. В ряде публикаций [4, 16, 44] авторы отмечают, что антибактериальная эффективность существенно зависит от длины алкильной цепи: в [4] при увеличении длины алкильной цепи с 3 до 16 МБК по отношению к *Streptococcus mutans* снизилась на пять порядков; в [44] в специально синтезированных биоцидных ЧАС значительная активность против грамотрицательных бактерий имела место в соединениях с 12-14 углеродными цепями, однако наибольшую биоцидную активность проявили ЧАС с 14-16 углеродными цепями. Совокупность таких данных позволяет предположить, что специфические коллоидные свойства систем биоцид - микроорганизм

(образование и структура микроагрегатов-мицелл, смачивание, двойной электрический слой, взаимодействие с компонентами среды и др.) могут оказывать влияние на бактерицидное действие ЧАС.

1.2 Мицеллярный катализ. Катионные ПАВ

Значительную часть ЧАС составляют катионные ПАВ, которые входят в состав многих продуктов, используемых в повседневной жизни, таких как чистящие и моющие средства для промышленного и домашнего использования, фармацевтические средства, агрохимикаты, косметика и другие. ПАВ называют вещества дифильного характера, способные адсорбироваться на поверхности раздела полярной и неполярной фаз, и вследствие этого снижающие поверхностное натяжение [45-52].

Обычно ПАВ имеют строение RX , где R -углеводородный радикал, содержащий от 8 до 18 углеродных атомов (алкилы C_nH_{2n+1} , алкены C_nH_{2n}), алкилароматические радикалы или гидрофобный остаток иного, в том числе разветвленного строения, а X – гидрофильная группа. В зависимости от природы гидрофильной группы ПАВ делят на катионные, анионные, неионогенные и амфолитные [45-57]. Концентрация, при которой в растворе образуются мицеллы, носит название критической концентрации мицеллообразования (ККМ).

ПАВ характеризуются следующими специфическими особенностями:

1) Они понижают поверхностное натяжение на межфазных границах жидкость–газ, жидкость–жидкость и жидкость–твердое тело вследствие адсорбции и ориентации молекул ПАВ на поверхностях раздела фаз. Необходимо отметить, что в литературе используются два способа обозначения и определения поверхностного натяжения - энергетический и силовой: $\sigma = dG/dS$ - удельная избыточная свободная поверхностная энергия системы, равная приращению свободной энергии на единицу площади поверхности раздела (обычно в Дж/м²) и $\gamma = dP/dL$ – сила, приложенная к единице длины контура, ограничивающего поверхность раздела и направленная вдоль этой поверхности перпендикулярно к контуру (обычно в Н/м). Для жидкостей σ в Дж/м² численно равна γ в Н/м [54-57].

2) Многие ПАВ способны к образованию агрегатов - мицелл выше ККМ; в воде и в полярной среде образуются прямые (нормальные) мицеллы, а в неполярных органических средах –обратные (обращенные) мицеллы (см. рисунок 4) [54-58].

3) Мицеллообразующие ПАВ способны солубилизировать не растворимые в воде вещества внутри и на поверхности прямых мицелл и водорастворимых соединений в полярных полостях обращенных мицелл.

Термин мицеллы был введен в 1877 г. Нагелем для агрегатов органических молекул ограниченного размера, но не точной стехиометрии [59]. Существование агрегатов молекул в растворах мыл было установлено Крафтом в 1896 г. [60], а первое описание мицелл ПАВ (сурфактантов) было дано в 1913 г. Рейхлером [61].

Мицеллообразование ПАВ — это самопроизвольный процесс, приводящий к понижению свободной энергии системы. Образование ассоциатов молекул ПАВ с достаточно большим числом агрегации (больше 20 молекул) в различных растворителях происходит при концентрациях выше ККМ.

Форма и рост микроагрегатов, образованных ПАВ, определяются соотношением между параметрами структуры ПАВ, а именно, отношением объема гидрофобной части v к площади полярной головки Σ и длине гидрофобного хвоста l [54, 58, 62, 63]:

- $v/(\Sigma \cdot l) < 1/3$ сферические мицеллы в воде
- $1/3 < v/(\Sigma \cdot l) < 1/2$ стержнеобразные мицеллы в воде
- $1/2 < v/(\Sigma \cdot l) < 2$ пластинчатые фазы в воде или масле
- $2 < v/(\Sigma \cdot l) < 3$ стержнеобразные мицеллы в масле
- $3 < v/(\Sigma \cdot l)$ сферические мицеллы в масле

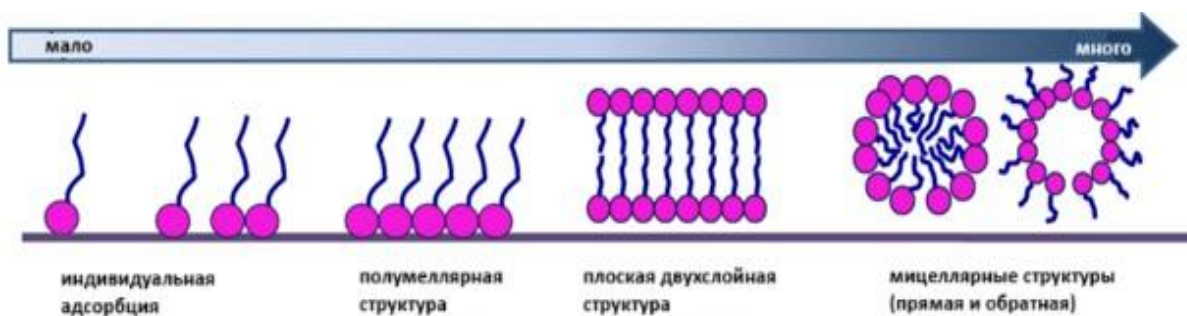


Рисунок 4 — Влияние концентрации ПАВ на типичные структуры мицелл на границе раздела вода/масло [58]

Способностью к мицеллообразованию обладают не все ПАВ, а только те, которые имеют оптимальное соотношение между гидрофобной и гидрофильной частями. Распространенной полуэмпирической характеристикой природы ПАВ является система гидрофильно-липофильного баланса (ГЛБ), введенная Гриффином и Дэвисом [54-57]: $ГЛБ = \sum B_i + 7$, где B_i - так называемые групповые числа, которые находятся экспериментально и представлены в учебниках и справочниках по ПАВ (для гидрофильных групп $B_i > 0$, для гидрофобных $B_i < 0$ [64]). Связь ГЛБ с коэффициентом распределения ПАВ между водной и углеводородной фазами (C_v/C_m) определяется по Дэвису соотношением: $ГЛБ = 7 + 0.36 \ln (C_v/C_m)$, где C_v и C_m - концентрация ПАВ в водной и углеводородной (масляной) фазах.

Русановым А.И. было показано [54, 57], что эмпирическая шкала ГЛБ получает термодинамическое обоснование при анализе работы переноса (РП) молекул ПАВ из водной в углеводородную фазу, при этом групповые числа B_i пропорциональны РП отдельных групп, а РП молекулы есть результат сложения РП входящих в нее групп.

К мицеллообразующим ПАВ относятся соли жирных кислот с длиной цепи C_{12-20} , алкилсульфаты, алкилбензосульфونات, четвертичные аммониевые основания и другие, синтетические ионогенные и неионогенные ПАВ. Числа ГЛБ для известных ПАВ возрастают при увеличении гидрофильности полярных групп от 0 до 40. Мицеллярные растворы в водной среде образуют ПАВ с $ГЛБ \geq 15$. Такие ПАВ применяются в моющих средствах; прямые эмульсии М/В стабилизируют ПАВ с $ГЛБ 8-12$, а у ПАВ для обратных эмульсий В/М $ГЛБ 3-6$. [65].

Появление мицелл фиксируют обычно по резкому изменению кривой зависимости какого-либо физического свойства раствора от концентрации ПАВ. Такими свойствами могут быть поверхностное натяжение, электропроводность, ЭДС, вязкость, теплоемкость, спектральные свойства, кинетические характеристики реакций и т. д.

В настоящее время развито два подхода к описанию процесса мицеллообразования в водных растворах [52, 54–57, 63, 65]. Согласно первому, мицеллы рассматривают с точки зрения существования обратимого динамического равновесия между мицеллами и молекулярно растворенным ПАВ, подчиняющегося закону действующих масс [57, 65]:

$$m[\text{ПАВ}] \rightleftharpoons [\text{ПАВ}_m] \quad (1)$$

и

$$K_{\text{миц}} = [\text{ПАВ}_m] / [\text{ПАВ}]^m, \quad (2)$$

где m – число молекул ПАВ (число агрегации), $K_{\text{миц}}$ – константа равновесия процесса мицеллообразования.

Другой подход трактует появление мицелл как образование в растворе новой фазы. Однако образующиеся в системе мицеллы не сливаются в сплошную фазу, а равномерно распределяются в водной среде, образуя «псевдофазу». Увеличение растворимости некоторых веществ в растворах ПАВ выше ККМ можно рассматривать как процесс, подобный растворению вещества в отдельной фазе [45]. Термодинамические исследования показывают, что при достаточно большом числе молекул ПАВ в мицелле (>25) оба подхода равноценны. Однако модель, использующая закон действующих масс, лучше объясняет растворимость ПАВ и процессы солюбилизации [57, 65].

Величина $K_{\text{миц}}$ связана с изменением свободной энергии Гиббса в этом процессе $\Delta G_{\text{миц}}$ (в расчете на 1 моль ПАВ, концентрация которого при образовании мицелл равна ККМ) соотношением:

$$\Delta G_{\text{миц}} = (-RT/m) \ln K_{\text{миц}}, \quad (3)$$

где R – универсальная газовая постоянная, T – температура. При этом

$$\Delta G_{\text{миц}} = (-RT/m) (\ln([\text{ПАВ}_m] - m \cdot \ln [\text{ПАВ}]) = -RT (\ln([\text{Миц}]/m - \ln \text{ККМ}). \quad (4)$$

Поскольку первое слагаемое в скобках в правой части формулы (4) мало по сравнению со вторым, то можно записать [57]:

$$\Delta G_{\text{миц}} \cong RT \ln \text{ККМ}. \quad (5)$$

Согласно известным термодинамическим соотношениям:

$$\Delta G_{\text{миц}} = \Delta H_{\text{миц}} - T \Delta S_{\text{миц}}, \quad (6)$$

где $\Delta H_{\text{миц}}$ и $\Delta S_{\text{миц}}$ – стандартные энтальпия и энтропия мицеллообразования.

Величину $\Delta H_{\text{миц}}$ можно определить экспериментально из температурной зависимости $\Delta G_{\text{миц}}$ [57, 65]:

$$\Delta H_{\text{миц}} = d(\Delta G_{\text{миц}}/T)/d(1/T) = -RT^2 d \ln \text{ККМ}/dT. \quad (7)$$

При образовании прямых мицелл гидрофобные фрагменты ПАВ концентрируются в неполярном ядре мицеллы и экранируются гидрофильными головками от водной

среды. Величина $\Delta H_{\text{миц}}$, как правило, невелика и может быть как положительной, так и отрицательной. Поскольку в самопроизвольном процессе $\Delta G_{\text{миц}} < 0$, энтропия образования прямых мицелл положительна и вносит решающий вклад в энергию Гиббса:

$$T \cdot \Delta S_{\text{миц}} > |\Delta H_{\text{миц}}|. \quad (8)$$

В растворах ПАВ в неполярных средах (углеводороды, масла, липиды) могут образовываться обратные мицеллы, в которых полярные гидрофильные фрагменты концентрируются внутри полярного ядра, а гидрофобные фрагменты обращены в сторону родственной им среды [57, 58, 65] (см. рисунки 4 и 5).

В ряде работ отмечено, что «обратные мицеллы состоят из наноразмерных капель воды, ограниченных динамичным, но четко очерченным слоем ПАВ; они равномерно диспергированы в неполярном органическом растворителе; обратные мицеллы представляют собой адекватную и удобную молекулярную сборку на наноуровне с контролируруемыми экспериментальными параметрами» [57, 66–69]. В отличие от водной среды мицеллообразование в неполярных средах имеет не энтропийную, а «силовую» природу, заключающуюся в выгоды замены связи, полярная группа – углеводород (при молекулярном растворении) на связь между полярными группами при их объединении в ядро мицеллы [54–58].

Системы обратных мицелл приобрели большую популярность в области ферментативного катализа, поскольку позволили перенести в неполярную среду водорастворимые ферменты без большой потери их активности [46, 47, 70, 71].

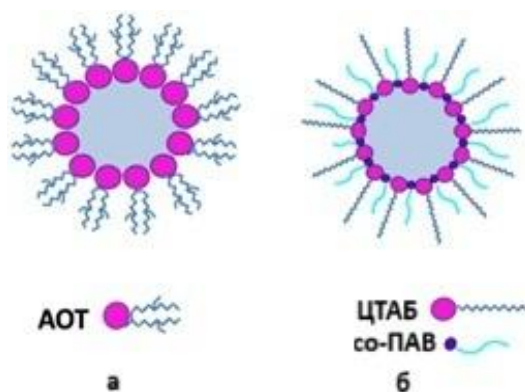


Рисунок 5 — Схематичное изображение обратных мицелл: а - (бис-(2-этилгексил)-сульфо-сукцинат натрия (АОТ); б – цетилтриметиламмоний бромид (ЦТАБ) в присутствии со-ПАВ [57, 65]

Наиболее часто применяемым ПАВ при использовании обратных мицелл и микроэмульсий в качестве микрореактора для проведения разнообразных химических реакций является АОТ. В неполярных растворителях независимо от степени гидратации системы обращенных мицелл АОТ достигают равновесия уже при простом встряхивании. Полученные таким образом растворы могут существовать без заметного изменения свойств неделями и месяцами [70–72].

Отличительной особенностью обратных мицелл являются, как правило, умеренные числа агрегации, которые контрастируют с крупными мицеллярными агрегатами в водных растворах ПАВ. С увеличением концентрации ПАВ увеличивается вязкость раствора, а при концентрациях, значительно превышающих ККМ, мицеллярные структуры способны переходить в везикулы, бислои, стержни и т. д. В отличие от водных систем с сопоставимыми концентрациями ПАВ, иначе говоря $10^{-3} < C_0 < 10^{-1}$ моль/л, где мицеллы имеют сферическую форму из-за отталкивающего взаимодействия ионных зарядов в мицелле/растворе, для обращенных мицелл нет четких границ концентраций и отклонений от сферической формы [54, 70].

Начиная со второй половины XX века, внимание исследователей привлекают вопросы, связанные с влиянием мицеллярной среды на кинетику и механизм химических реакций. Повышение скорости реакций в присутствии ПАВ выше ККМ (мицеллярный катализ) может быть обусловлено как увеличением локальной концентрации солюбилизированных реагентов, так и изменением реакционной способности при переносе реагентов из объемной в мицеллярную фазу и/или при взаимодействии с ПАВ. В работах [45, 46] впервые был проведен анализ кинетических закономерностей химических реакций, протекающих в присутствии мицелл ПАВ. Рассматривая физико-химическую природу факторов, которые обеспечивают эффективность мицеллярного катализа, авторы [45] разделили их на два типа: 1) изменение реакционной способности реагентов при переносе их из воды в мицеллярную фазу, и 2) в случае реакций второго и более высоких порядков концентрирование реагентов в мицеллярной фазе. Эффекты первого типа характеризуются отношением k_M/k_B констант скоростей реакции в мицеллах и в воде и могут быть вызваны влиянием среды (в том числе электростатическим

взаимодействием переходного состояния реакции с поверхностным зарядом мицеллы) и ориентацией реагентов в мицелле.

Если растворимое вещество А распределяется между мицеллярной и водной фазами, то константа распределения определяется как:

$$P_A = [A]_M/[A]_B. \quad (9)$$

Экспериментально определяемая константа скорости реакции 1-го порядка может быть выражена уравнением [45]:

$$k_{\text{эксп}} = (k_B + k_M P \cdot \varphi_M) / (1 + P \cdot \varphi_M), \quad (10)$$

где φ_M – объемная доля мицеллярной фазы.

Влияние концентрирования реагентов в мицеллярной фазе при реакции второго и выше порядков выражается главным образом в силе ионных и гидрофобных взаимодействий между молекулами реагента и мицеллами (величины констант, распределение реагентов). Вклад концентрирования реагентов в ускорение реакции должен возрастать с увеличением кинетического порядка реакции.

В работе [45] для условий, когда концентрирование реагента в мицеллярной фазе выражено сильно ($P_A \gg 1$), а концентрация ПАВ не слишком велика ($\varphi_M \ll 1$), для эффективной константы скорости реакции, равной $k_{\text{эксп}} = W/[A_0]^n$ (W – скорость реакции) получено уравнение:

$$k_{\text{эксп}} = (k_M \cdot P_A^n \cdot \varphi_M + k_B) / (1 + P_A \cdot \varphi_M). \quad (11)$$

Поскольку значения для величин P лежат в пределах 10^2 – 10^3 , максимальное ускорение, возникающее только за счет концентрирования, то есть при $k_M/k_B=1$, составляет, как это следует из уравнения (10), 10 – 10^2 для бимолекулярной и 10^3 – 10^5 для тримолекулярной реакции.

Важное самостоятельное направление мицеллярного катализа — кинетика и механизм ферментативных реакций в обращенных мицеллах ПАВ с регулируемым объемом и содержанием воды [47, 70–72]. С определенной точки зрения, мицеллы ведут себя подобно ферментам: выделяют вещества из общей массы растворителя, повышают растворимость органических реагентов в воде, способствуют разделению реагентов на группы с увеличением локальной концентрации и реактивности, придают уникальную химическую регио- и стереоселективность.

Большинство бимолекулярных реакций представляют собой взаимодействие нейтральных молекул, обладающих заметной гидрофобностью, с ионами [73–76].

Это в основном кислотный и щелочной гидролиз сложных эфиров, эфиров фосфорной и серной кислот, ацеталей и ортоэфиров, Шиффовых оснований, арил- и алкилгалогенидов, а также реакции нуклеофильного замещения. Как правило, ускорение реакции наблюдается под действием ПАВ, мицеллы которого обладают зарядом, противоположным по знаку заряду иона-реагента. В случае, когда мицеллы и реагирующий ион заряжены одноименно, реакция тормозится.

Катионные ПАВ играют важную роль в качестве мицеллярных катализаторов, при разложении фосфорорганических соединений (ФОС) экотоксикантов и нейротоксинов, которые ингибируют и дезактивируют жизненно важный фермент, ацетилхолинэстеразу (АХЭ), регулирующий передачу нервных и нервно-мышечных сигналов мозга [77–83]. Разложение проводят в щелочной среде, и катионные ПАВ, концентрируя противоположно заряженные нуклеофил и гидроксил-анион, могут ускорить процесс на несколько порядков.

В работе [82] показано, что реакция нуклеофильного замещения ФОС оксимами ускоряется в присутствии катионных ПАВ. При этом маслорастворимый субстрат 4-нитрофенилдифенил-фосфат (PNPDPP), структура которого представлена на рисунке 6, концентрируется в мицеллах ПАВ, а отрицательно заряженные нуклеофил и гидроксил-анион в слое Штерна.

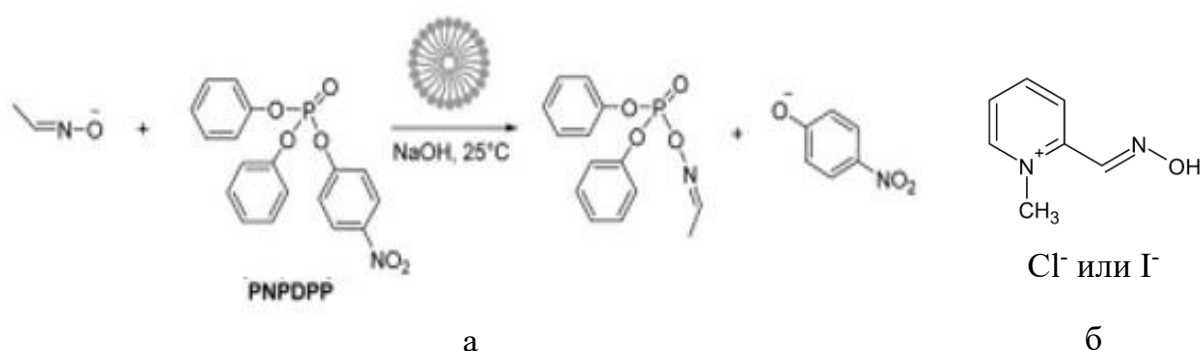
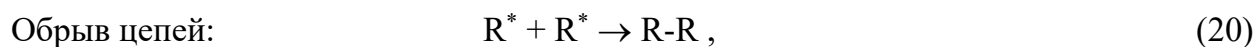
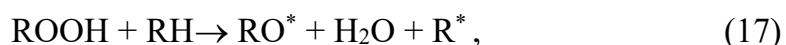
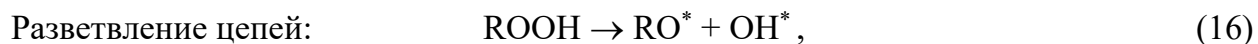
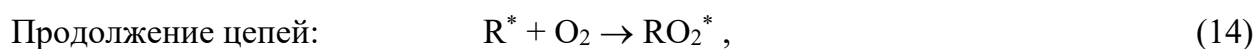
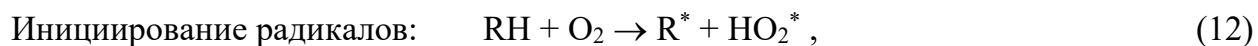


Рисунок 6 — Профилактика и лечение отравления АХЭ фосфорорганическими соединениями [82]: а — реакция нуклеофильного замещения PNPDPP с ацетальдоксимом в щелочной среде; б — пралидоксим (2-пиридинальдоксимметил, 2-РАМ) реактивирует АХЭ, инактивированную ФОС

Один из способов лечения жертв воздействия ФОС заключается во введении определенных пиридиновых оксимов, которые обладают способностью реанимировать каталитическую активность фермента АХЭ, являющегося мишенью этих соединений [83]. На рисунке 6б представлена структура пралидоксима, который впервые был предложен в работе [84] и затем неоднократно испытывался как реактиватор АХЭ и бутирилэстеразы, инактивированных разными ФОС [79, 85]. 2-РАМ применяют для лечения пораженных ФОС в сочетании с атропином, диазепамом или мидазоламом.

1.3 Особенности действия катионных ПАВ в процессах окисления углеводов и липидов

Каталитическое действие катионных ПАВ на кинетику жидкофазного окисления углеводов и липидов было обнаружено в конце 90-х годов прошлого столетия [86-92]. Окисление углеводов, липидов (RH) и многих других органических соединений молекулярным кислородом развивается по цепному свободно-радикальному механизму, и первичным продуктом окисления являются ROOH. Принципиальная схема жидкофазного радикально-цепного окисления, детально разработанная для гомогенных систем в значительной степени в работах школы Н.М. Эмануэля [93-98], включает зарождение цепей, их продолжение, вырожденное разветвление при участии ROOH и обрыв:



Здесь R^* , RO_2^* , RO^* - свободные радикалы, I – инициатор.

Зарождение цепей происходит по реакции (12) углеводорода с O_2 и/или при распаде инициатора (13). Цепной процесс развивается по реакциям (14), (15). В процессе окисления накапливается гидропероксид, который относительно медленно распадается на радикалы (см. реакции (16)–(19)), что приводит к увеличению скорости образования радикалов W_i (вырожденное разветвление цепей) и автоускоренному развитию окисления. Обрыв цепей происходит в реакциях рекомбинации-диспропорционирования R^* и RO_2^* (квадратичный обрыв, см. реакции (20)–(22)). Реакции (20)–(22) протекают практически без энергии активации с высокими значениями констант скорости: 10^5 – 10^9 (М·с)⁻¹. Поэтому в процессе быстро устанавливается стационарная, кинетически равновесная концентрация этих радикалов, при которой скорости образования и гибели радикалов равны. При достаточно высокой ($>10^{-5}$ М) концентрации растворенного кислорода $[RO_2^*] \gg [R^*]$ обрыв цепей происходит преимущественно по реакции (22), т. е.

$$W_i \cong 2k_t[RO_2^*]^2, \quad (23)$$

$$[RO_2^*] \cong (W_i / 2k_t)^{0.5}, \quad (24)$$

где $k_t = k_{22}$ – константа скорости реакции обрыва цепей. Скорость цепной реакции в квазистационарных условиях пропорциональна скорости иницирования W_i и длине цепи ν :

$$W = W_i \cdot \nu. \quad (25)$$

Согласно схеме, длина цепи и скорость иницирования (в отсутствие инициатора) равны соответственно:

$$\nu = (k_p[RH][RO_2^*]) / 2k_t[RO_2^*]^2, \quad (26)$$

$$W_i = 2k_0[RH][O_2] + 2e \cdot k_D[ROOH], \quad (27)$$

где $k_p = k_{12}$ – константа скорости реакции продолжения цепей, k_0 – константа скорости реакции иницирования, а константа скорости реакции разветвления цепей имеет вид:

$$k_D = k_{16} + k_{17}[RH] + k_{18}[ROOH]. \quad (28)$$

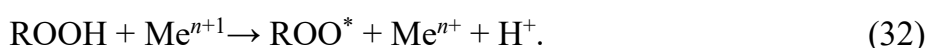
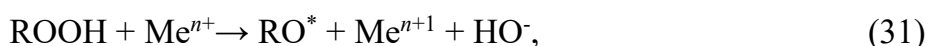
Здесь e – коэффициент выхода радикалов в объем при распаде $ROOH$, а скорость реакции окисления W_{O_2} описывается уравнением:

$$W_{O_2} = d[O_2] / dt = k_p[RH](W_i / 2k_t)^{0.5}. \quad (29)$$

Необходимо отметить, что уравнение, аналогичное (29), описывает скорость реакции радикальной полимеризации с квадратичным обрывом цепи [98]:

$$W = d[\text{Мономер}] / dt = k_p [\text{Мономер}] (W_i / 2 k_t)^{0.5}. \quad (30)$$

Соединения переходных металлов являются известными гомогенными катализаторами окисления углеводородов. Механизм каталитического действия часто описывают схемой Габера-Вейса [95-99], которая включает ускоренный распад гидропероксида на радикалы в окислительно-восстановительных реакциях с участием переходного металла:



Каталитическая активность соединения сильно зависит от природы металла, лиганда и гидропероксида.

В отличие от углеводородов и липидов гидропероксиды являются амфифильными соединениями. Измерения изотерм поверхностного натяжения на границе вода-воздух для ряда катионных ПАВ, отличающихся полярными головками и гидрофобной частью, гидропероксидов кумила (ГПК) и третбутила (ГПТБ) показали [100], что ГПК и ГПТБ обладают поверхностной активностью, но в меньшей степени по сравнению с ПАВ. В работе [101] было установлено, что гидропероксиды, образующиеся при окислении метиллинолеата, снижают поверхностное натяжение на границе раздела гексадекан–вода, т.е. обладают поверхностной активностью. На изотермах гидропероксидов нет изломов, характерных для мицеллообразующих ПАВ [100]. Гидропероксиды не образуют мицелл, но в окисленных углеводородах они образуют ассоциаты, в которые помимо гидропероксидов могут входить вода, спирты, кислоты, кетоны и др. продукты окисления, что проявляется в локальной физической и кинетической неоднородности оксидата по сравнению с исходным углеводородом. В литературе по жидкофазному окислению описаны факты влияния кислот и других кислородсодержащих продуктов на распад гидропероксидов [94–97, 102–104].

Добавки ПАВ в систему, содержащую ROOH, усугубляют процессы самоорганизации и способствуют образованию смешанных мицелл {ПАВ- ROOH}. В водных растворах образуются прямые мицеллы, а в органических растворителях

– обращенные мицеллы, в которых гидропероксиды выполняют функцию соПАВ (косурфактантов).

При окислении углеводов и липидов в водных растворах, в которых неполярный субстрат солюбилизирован в гидрофобной полости микроэмульсии, инициирование радикалов обычно обусловлено окислительно-восстановительным распадом ROOH под действием катионов переходных металлов, как правило, Fe^{3+} [91, 98]. На рисунке 7 представлены данные работы [91] по влиянию анионного додецилсульфата натрия (ДДС), катионного дицетилдиметиламмоний бромида (ДДБ) и неионного (Tween 20) ПАВ на окисление прямой микроэмульсии (O/W) лососевого жира. В водных системах анионный ПАВ ускоряет окисление, неионный влияет в меньшей степени, а катионный ДДБ действует как ингибитор.

Авторы [91] полагают, что характер влияния ПАВ определяется кулоновским взаимодействием внешней полярной части микроэмульсии, обогащенной гидропероксидами, с катионами Fe^{2+} и Fe^{3+} . Поэтому отрицательно заряженные микроэмульсии окисляются быстрее, а эмульсии, стабилизированные катионным ПАВ, демонстрируют стабильность.

В обращенных системах, т.е. при введении ПАВ в углеводородную среду, характер влияния ПАВ на процессы окисления резко изменяется. На рисунке 8 на примере окисления этилбензола показано, что в присутствии анионного ДДС наблюдается полное торможение окисления, т. е. в этой системе ДДС действует как антиоксидант.

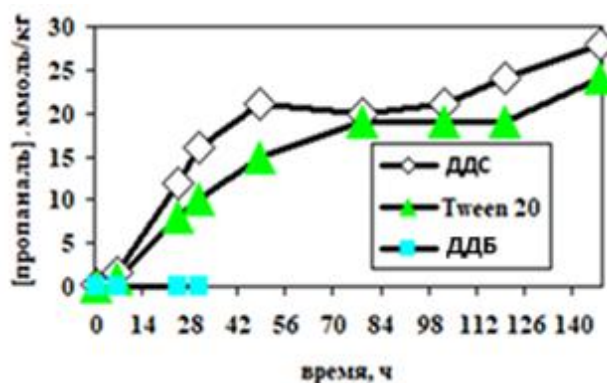


Рисунок 7 — Влияние ПАВ на окисление рыбьего жира в прямой эмульсии. Представлены кинетические кривые накопления 9-пропаналя, вторичного продукта окисления липида [91]

Катионный ЦТАБ, напротив, ускоряет накопление ROOH и действует как прооксидант или катализатор окисления. Анионный АОТ и неионные ПАВ (олигомеры полиоксиэтилена) практически не влияют на кинетику окисления этилбензола.

При окислении триглицеридов подсолнечного масла (см. рисунок 8б) катионные ПАВ цетиламмоний хлорид (ЦТАХ), ЦТАБ и даже гидрофильный АСh, который содержит тетраалкиламмониевый катион и относится к ЧАС, увеличивают скорость процесса, т. е. демонстрируют проокислительное действие. Анионный ДДС в этой системе, в отличие от этилбензола, практически не влияет на накопление ROOH.

Аналогичные результаты получены в [105]: катионные ЦТАХ и ЦТАБ каталитически ускоряют окисление природного олефина лимонена (4-изопропенил-1-метил-1-циклогексен), тогда как ДДС практически не влияет на скорость окисления. Четкие периоды индукции, возникающие при введении в реакционную смесь сильного ингибитора α -токоферола свидетельствуют, что окисление, катализируемое ЦТАХ и ЦТАБ развивается по цепному свободно-радикальному механизму.

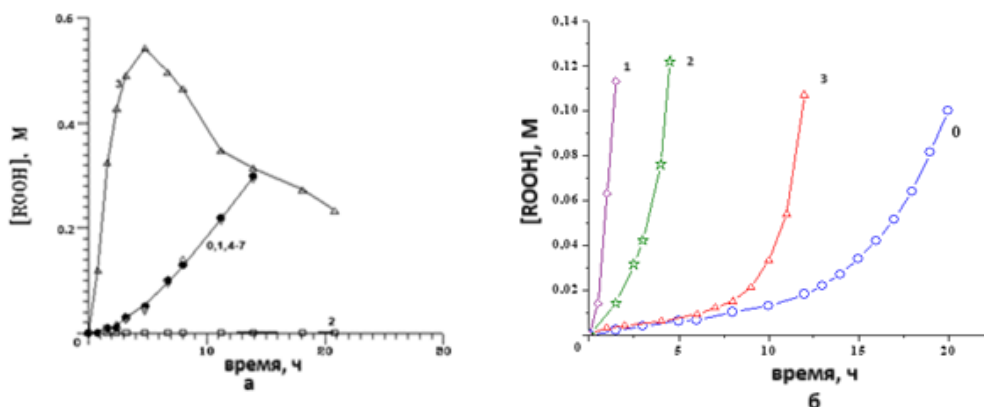


Рисунок 8 — Окисление триглицеридов подсолнечного масла [90, 105]:

а — кинетические кривые накопления ROOH при окислении этилбензола с добавками 10 мМ ПАВ при температуре 120°C: 1 - АОТ; 2 - ДДС; 3 - ЦТАБ; 4–7 - неионные ПАВ; 0 - без добавок; б — кинетические кривые накопления ROOH при окислении триглицеридов подсолнечного масла с добавками 1.5 мМ ПАВ при температуре 60°C: 1 - ЦТАХ; 2 - ЦТАБ; 3-АСh; 0 - без добавок

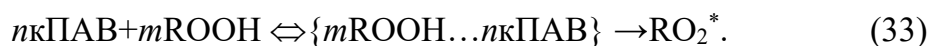
Полиеновый углеводород β -каротин благодаря наличию в молекуле системы 11 сопряженных двойных связей реагирует с RO_2^* и другими радикалами по типу реакций присоединения, поэтому при окислении индивидуального β -каротина в инертном растворителе хлорбензоле гидропероксиды практически не образуются [106].

В работе [107] было установлено, что катионные и анионные ПАВ не оказывают никакого влияния на скорость его расходования при окислении в растворе хлорбензола. Однако, если в реакционную смесь вместе с ПАВ добавить ГПК, то в случае катионных ПАВ наблюдается ускоренное расходование β -каротина даже в отсутствие кислорода, а добавки анионных ПАВ ДДС и АОТ вместе с ГПК не влияют на расходование β -каротина.

Анализ литературы приводит к заключению, что главная интрига в механизме влияния катионных ПАВ на кинетику окисления углеводов и липидов состоит в образовании при добавках ПАВ в неполярную углеводородную или липидную среду совместных обращенных микроагрегатов ПАВ с имеющимися и образующимися в процессе окисления гидропероксидами. Образование смешанных мицеллярных агрегатов ПАВ– $ROOH$ подтверждается методами ядерного магнитного резонанса (ЯМР), ДСР [104, 108], а также тензиометрией [100]. В зависимости от химической природы ПАВ и окисляемого субстрата может иметь место ингибирование, катализ окисления или отсутствие всякого влияния.

Предполагается, что в мицеллярных агрегатах $ROOH$ с катионными ПАВ пероксидная связь попадает в сильное электрическое поле двойного электрического слоя напряженностью $\sim 10^5$ – 10^7 В/м, ослабляющее эту связь и стимулирующее гомолитический распад. Это проявляется в резком снижении энергии активации распада (30 – 60 кДж·моль $^{-1}$) [104] по сравнению с термическим распадом $ROOH$ (>100 кДж·моль $^{-1}$) [98]. Каталитический распад $ROOH$ на радикалы наблюдается и в прямых, и в обращенных смешанных мицеллах кПАВ– $ROOH$, но скорость генерирования радикалов в водных растворах ниже, чем в липидной среде [100, 104].

В результате реакций, протекающих в смешанных обратных мицеллах, в объем органического растворителя поставляются пероксильные радикалы [104, 108]:



Небольшие количества ROOH и катионных ПАВ обеспечивают значительные скорости генерирования радикалов (10^{-9} – 10^{-7} М·с⁻¹), недоступные при невысоких температурах для известных азоинициаторов. Радикальные реакции внутри мицелл (см. реакцию разветвления цепей (19)) приводят к образованию воды и других полярных продуктов, а генерируемые пероксильные радикалы могут инициировать в объеме цепное окисление, полимеризацию или иные радикальные процессы. Эти процессы могут влиять на строение и свойства мицелл и эффективность каталитической генерации радикалов.

Соли тетраалкиламмония (Alk_4N^+) с относительно короткими алкилами (C_1 – C_8), не образуют мицелл, но они находят применение в межфазном катализе. Ионы Alk_4N^+ упрощают миграцию реагентов в гетерогенной системе из одной фазы в другую, где может происходить реакция. Ионные реагенты часто растворимы в водной фазе, но нерастворимы в органической фазе до тех пор, пока не будет введен межфазный катализатор, и Alk_4N^+ часто выступают в роли катализаторов фазового переноса для анионных реагентов [109, 110].

В работах [111–115] было рассмотрено влияние Alk_4N^+ на распад пероксида бензоила (ПБ), дициклогексилпероксидкарбоната и других активных пероксидов, применяемых для инициирования цепных радикальных процессов полимеризации и окисления. В работе [111] изучены кинетические закономерности и причины возможной активации распада ПБ бензоатами тетраалкиламмония (Alk_4NBenz), и было показано, что при соотношении 5:1 концентраций ПБ к Alk_4NBenz в диапазоне 30–60°C кинетические кривые распада ПБ хорошо описываются уравнением первого порядка. Эффективная энергия активации распада ПБ увеличивается при переходе от $(\text{CH}_3)_4\text{N}^+$ к $(\text{C}_4\text{H}_9)_4\text{N}^+$. В случае наиболее активной соли – $(\text{CH}_3)_4\text{NBenz}$ понижение активационного барьера реакции по сравнению с энергией активации термоллиза ПБ в ацетонитриле составляет 65 кДж·моль⁻¹.

В работе [113] экспериментально показана активность тетраалкиламмониевых солей в разложении дилаурил пероксида в диапазоне 40–50°C, рассмотрена кинетическая схема реакции и представлены квантово-химические расчеты системы лаурилпероксид- Alk_4N^+ . В ходе реакции разложения образуются комплексы лаурилпероксид- Alk_4N^+ с соотношением 1:1, в которых происходит химическая активация пероксидной связи. Согласно расчетам наблюдается изменение

дипольного момента молекулы пероксида в присутствии Alk_4N^+ , и увеличивается длина пероксидной связи -O-O-.

Исследования высокой иницирующей способности бинарных систем пероксид – Alk_4NBenz в радикально-цепных процессах полимеризации и жидкофазного окисления кумола молекулярным кислородом при низких температурах выявили влияние солей Alk_4N^+ на гомолиз алкилароматических гидропероксидов [114, 115]. Для каталитического распада пероксидов в присутствии ониевых солей характерно наличие стадии образования реакционно-активного комплекса пероксид-катализатор [111–115]. Поскольку очевидным является влияние природы как аниона, так и катиона соли на кинетику протекания реакции, целесообразно рассматривать совместное действие катиона и аниона, совместную атаку этих ионов при образовании комплекса на пероксидную связь.

В работе [116] методом MP2/6-31 G(d,p)/PCM выполнена оценка влияния катиона и аниона Me_4NBr на параметры молекулярной геометрии, электронного строения и ЯМР ^1H и ^{13}C спектров $(\text{CH}_3)_3\text{C-O-OH}$, а также предложена структурная модель комплекса $\text{Me}_4\text{N}^+ \dots (\text{CH}_3)_3\text{CO-OH} \dots \text{Br}^- \dots \text{CH}_3\text{CN}$, учитывающая комбинированное действие катиона и аниона соли. Автором показано, что структурная реорганизация гидропероксидного фрагмента является ключевым фактором активации гидропероксида при образовании комплекса 1:1.

Примечательно, что в случае гидропероксидов (ROOH) и ЧАС - катионных ПАВ строения $\text{Me}_3\text{AlkN}^+\text{X}^-$ в органических средах скорость генерации радикалов практически не зависит от длины алкильного радикала Alk (если число атомов $\text{C} \geq 12$) [100], поскольку предполагается, что ослабление пероксидной связи в амфифильном ROOH происходит в электрическом поле двойного электрического слоя и зависит от противоиона. Взаимодействие и ускоренный гомолитический распад ПБ [111], дилаурила [113] и третичных гидропероксидов [116] с солями тетраалкиламмония (X^-), как полагают авторы, заключается в образовании комплекса со стехиометрическим соотношением компонентов 1:1, и скорость генерации радикалов уменьшается с увеличением числа атомов C в Alk с одного до четырех вследствие увеличения объема катиона Alk_4N^+ .

1.4 Эндогенные ЧАС. Производные холина

Биологически важными представителями класса ЧАС являются Ch и его производные. Ch представляет собой метилированное производное 2-аминоэтанола (см. рисунок 9), которое синтезируется в организме человека и выполняет многие важнейшие функции в процессе его жизнедеятельности. Ch входит в состав лецитинов и сфингомиелинов, является биосинтетическим предшественником ACh.

Ch — вещество, необходимое для существования любого организма, является основой синтеза фосфатидилхолина и сфингомиелина — двух основных фосфолипидов клеточных мембран. Ch поступает в организм с пищей и частично синтезируется эндогенно. Ch играет важную роль в экспрессии генов, передаче сигналов клеточных мембран, транспорте и метаболизме липидов, а также в раннем развитии мозга младенцев. Дефицит Ch увеличивает риск сердечно-сосудистых и метаболических нарушений и связан с нарушением памяти, концентрации и когнитивных функций [117]. Достаточное потребление Ch важно для правильного развития мозга [118–120]. В исследованиях [121, 122], проведенных на беременных крысах была доказана связь между доступностью Ch во время внутриутробного развития плода и активацией мозговой деятельности. Недостаток Ch влечет за собой значительные негативные последствия для организма в виде поражений печени, недостатка важнейших аминокислот, например метионина, а также заболеваний, связанных с артериальной гипертензией и нарушением сердечного ритма [118, 119].

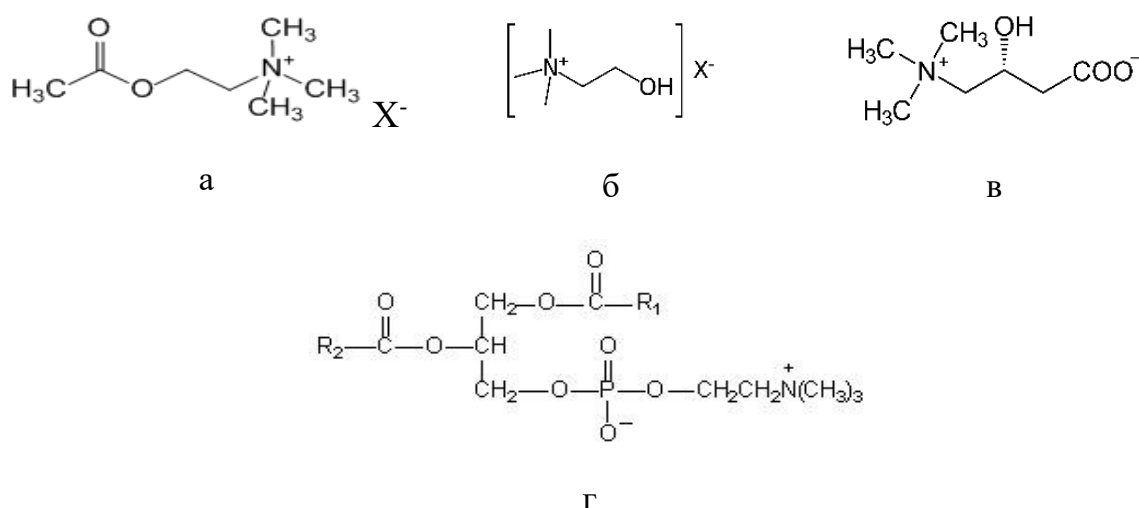


Рисунок 9 — Производные холина [117–122]: а — ацетилхолин (ACh); б — холин (Ch); в — L-карнитин (LCh); г — фосфатидилхолин (PCh)

В химии Ch используется как основа для новых зеленых растворителей, известных как глубокие эвтектические растворители (ГЭР), которые состоят из доноров и акцепторов водородных связей с более низкой температурой плавления по сравнению с компонентами раствора. Эти растворители обладают специфическими свойствами, аналогичными ионным жидкостям, но превосходят их, поскольку в ГЭР используются дешевые компоненты, простой синтез, легкая доступность, низкие давления, разнообразие структур и нетоксичность применяемых компонентов для получения новых материалов в мягких условиях [120].

По строению молекулы среди производных Ch (см. рисунок 9) можно выделить соединения, которые, как ЧАС, включают четвертичные аммониевые катионы $(\text{CH}_3)_3\text{RN}^+$: Ch, ACh и LCh. Вторую большую группу составляют цвиттер-ионные соединения, в которых противоионом этому катиону служат фосфатные группы молекулы: фосфатидилхолины, сфингомиелины.

Относительно небольшое количество пищевого Ch метаболизируется с образованием ACh, который является ключевым медиатором в центральной и периферической нервной системах и играет решающую роль в обучении, памяти, вегетативном контроле и мышечных сокращениях [118–120]. Поскольку интенсивность синтеза ACh связана с доступностью Ch (и/или, возможно, ацетил-КоА), недостаток Ch в пище может напрямую влиять на холинергическую стимуляцию [121, 122].

ACh является основным нейромедиатором, который регулирует активность базальной холинергической системы. При передаче сигнала в синаптической щели ACh взаимодействует как с мускариновыми (М-холинорецепторы), так и с никотиновыми (Н-холинорецепторы) рецепторами [123]. М1-рецепторы локализируются в области коры головного мозга и гиппокампальной извилины, являются основными постсинаптическими холинорецепторами, регулирующими когнитивные функции. М2-рецепторы находятся преимущественно в стволе мозга и мозжечке. При их активации ингибируется дальнейшее выделение ACh [124, 125].

ACh синтезируется в определенных нейронах ферментом холинацетилтрансферазой из Ch и ацетил-КоА. Холинергические нейроны способны продуцировать ACh. Примером центральной холинергической области является базальное ядро в переднем мозге. Было показано, что повреждение

холинергической (производящей ACh) системы в головном мозге связано с дефицитом памяти и с болезнью Альцгеймера [126].

Синтез ACh в организме осуществляется на первой стадии ацетилхолинового цикла при взаимодействии молекулы Ch и ацетил–КоА, образующегося в результате окисления глюкозы (гликолиза), вследствие чего ацетильная группа переносится на молекулу Ch. Реакция носит ферментативный характер и завершается образованием кофермента А и самой молекулы ACh (см. рисунок 10) [127].

Передача сигналов в нервной системе с помощью ACh играет важную роль в многоклеточных организмах. Он опосредует связь между нейронами, а также между нейронами и клетками соответствующих мышц, чтобы регулировать движение, частоту сердечных сокращений, пищеварительные процессы, а также процессы дыхания.

ACh участвует в расширении сосудов и модуляции функции иммунных клеток. Были обнаружены противовоспалительные эффекты, опосредованные ACh [128]. Неопровержимые данные свидетельствуют о том, что ACh и холинацетилтрансфераза являются важными регуляторами онкогенеза [129].

В работе [130] было показано, что лечение с использованием ACh предотвращало снижение жизнеспособности клеток и апоптоз в эндотелиальных клетках сердца человека вызванное гипоксией. Было обнаружено, что ACh может оказывать как про-, так и противовоспалительные эффекты в клетках, что открывает новые возможности в использовании клеточной терапии для борьбы с различными патологиями [131, 132]. Механизм защиты, опосредованной ACh, все еще остается невыясненным, однако полезная иммуномодулирующая роль холинергической передачи сигналов становится потенциальным регулятором воспалений.

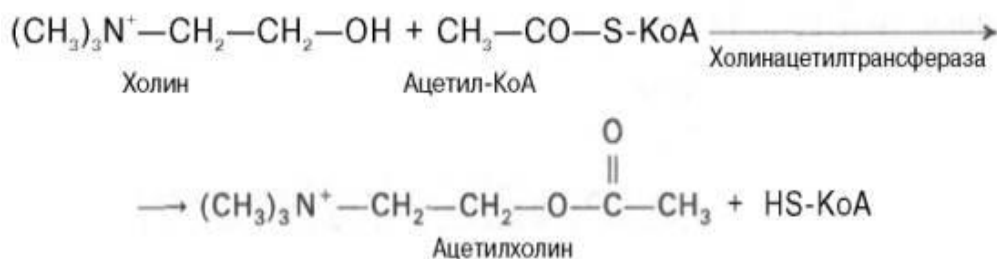


Рисунок 10 — Образование ацетилхолина [127]

Недостаток АСh в головном мозге и нейронах сопутствует или влечет за собой серьезные последствия в виде болезней Альцгеймера и Паркинсона, однако чрезмерное накопление и избыток АСh в синаптической щели крайне негативно влияет на организм за счет блокировки передачи нервных импульсов [132]. В организме избыток АСh удаляется под действием фермента АХЭ, который содержится в синаптической мембране. Анионный участок молекулы АХЭ связывает тетраалкиламмониевую группу АСh, а вторая часть молекулы отвечает за гидролиз сложноэфирной связи нейромедиатора [133]. Ингибиторы АХЭ оказывают нервнопаралитическое действие. По механизму ингибирования АХЭ действуют такие нервно-паралитические яды, как зарин, карбофос и другие [134–137]. В обзоре [138] рассмотрены подходы к разработке когнитивных усилителей действующим на холинергетические рецепторы служащих для борьбы с болезнями Альцгеймера, Паркинсона и др.

Первые работы по определению молекулярной структуры ACh были проведены еще в 70-х годах прошлого века. На рисунке 11 представлена молекулярная структура ACh, полученная методом рентгеновской дифракции [139]. В работах [139–142] были рассмотрены спектры комбинационного рассеяния света трех солей AChCl, AChBr и AChI в кристаллическом состоянии. AChBr и AChI, дают очень похожие спектры комбинационного рассеяния света, спектр кристалла AChCl отличается. Результаты рентгеновской дифракции показывают, что катион ACh существует в сходных конформациях в первых двух солях, тогда как конформация катиона в хлориде⁻ отличается, что может быть связано с различием в колебательных спектрах этих кристаллов солей преимущественно с изменениями в конформации катиона ACh внутри кристаллических решеток.

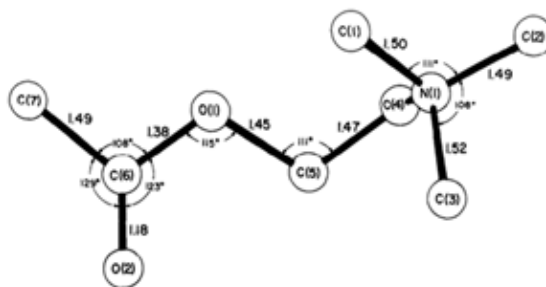


Рисунок 11 — Молекулярная структура ACh [139]. Обозначены торсионные углы в градусах, длины связей в Å

Оптимизация молекулярных структур, частот колебаний и химические сдвиги ЯМР ^1H и ^{13}C галогенидов ACh (F, Cl и Br) с использованием теории функционала плотности (B3LYP) с базисом 6-311G(d) показала, что соединения одновременно могут существовать в трех конформациях в основном состоянии [140].

Конформационная гибкость является ключевым фактором, определяющим биологическую активность ACh, как по отношению к мускариновым, так и никотиновым рецепторам [141–147]. Как показано в [147, 148], гидратация является одним из существенных факторов стабилизации некоторых конформаций ACh в водном растворе. Из них только транс гош (ТГ) и транс транс (ТТ) конформации являются биоактивными в живых организмах [144]. Что касается биологической активности, конформер ТТ распознается АХЭ и мускариновыми рецепторами, тогда как «свернутая» форма ТГ распознается никотиновыми рецепторами [143, 149–151].

В работе [152] было установлено, что несмотря на отсутствие у молекулы ACh хлорида объемного гидрофобного заместителя и поверхностно-активных свойств, AChCl, подобно кПАВ, может ускорять окислительные процессы углеводов и липидов, формируя с образующимися гидропероксидами смешанные микроагрегаты, в которых происходит каталитический распад гидропероксидов на радикалы. В водных средах, в силу своей гидрофильности, ACh образует молекулярные растворы, не объединяется с ROOH в совместные агрегаты и не действует на их распад и генерация радикалов RO_2^* .

Естественно, что механизмы образования связи ACh с другими биомолекулами, в особенности с компонентами клеточных мембран, холинэргических рецепторов и АХЭ привлекают пристальное внимание специалистов. В ряде экспериментальных и теоретических исследований была разработана концепция о катион- π взаимодействии (см. рисунок 12), основанная на модели биологических сайтов связывания Ch и его производных, где катионы (R_4N^+) производных Ch в большей степени связаны с ароматическими кольцами аминокислот фенилаланина (Phe), тирозина (Tyr) и триптофана (Trp) через катион- π взаимодействие, получившее название "ароматическая коробка" (см. рисунок 13), которое стабилизирует притяжение между четвертичной аммониевой группой и π -электронами ароматического кольца [153–157].

Исследования показали, что водорастворимые катионные молекулы не подвергаются сольватации и ориентируются в гидрофобной области, если присутствуют в окружении π -системы. Сила катион- π взаимодействия составила: Li^+ связывается с бензолом с энергией связи 38 ккал/моль; NH_4^+ - 19 ккал/моль [153].

Помимо значительной внутренней силы катион- π взаимодействия в исследованиях газовой фазы, катион- π взаимодействие остается энергетически значимым в водных средах и биологических условиях. Многие исследования показали, что катион- π взаимодействия могут увеличить энергию связи на 2.5 ккал/моль, что делает их конкурентоспособными по сравнению с водородными связями и ионными парами во взаимодействии лекарственного рецептора и белка с белком [153].

Авторы [154] рассмотрели все возможные катион- π взаимодействия, чтобы определить, вносят ли они значительный энергетический вклад в стабильность белка и в связывание лекарств, а также отметили, что фтор дезактивирует катион π -взаимодействие.

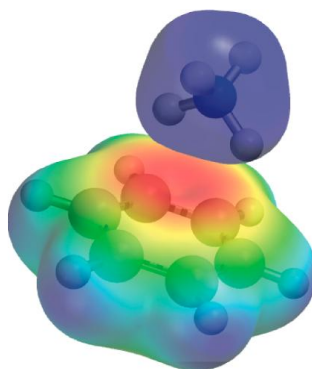


Рисунок 12 — Модель катион- π взаимодействия [153]

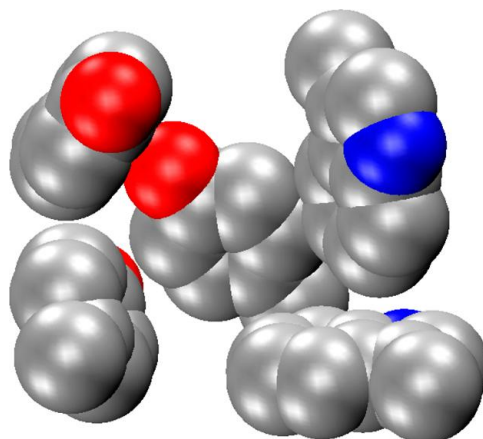


Рисунок 13 — "ароматическая коробка" [153]

Было показано, что не только ЧАС способны связываться с ароматическими фрагментами, но и другие структуры такие как серотонин, глицин, никотин. Системы, сочетающие краун-эфиры и π -систему, способствуют связыванию катионов щелочных металлов [157].

Катион- π взаимодействие встречается также в катализе, например, для реакций полициклизации и перегруппировки Кляйзена [158, 159]. Селективное связывание Ch является первым шагом биосинтеза ACh, PCh и глицин бетаина, в связи с чем представляет большой интерес. В работе [160] были рассмотрены биологические модели, которые могут успешно связывать производные Ch и выступать в качестве датчика смещения флуоресценции для распознавания Ch, ACh, LCh и глицин бетаина. Данные системы имеют потенциал в визуализации клеток [161], мониторинге биомембранного транспорта [162], распознавании белков [163] и исследовании активности ферментов [164–167].

LCh представляет собой небелковую β -гидрокси- γ -триметил-аминомасляную кислоту $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{—CH}_2\text{—C}(\text{O})\text{O}^-$ (см. рисунки 9 и 14), которая синтезируется из незаменимых аминокислот лизина и метионина [168]. В живых организмах LCh способствует β -окислению длинноцепочечных жирных кислот, участвует в метаболизме аминокислот с разветвленной цепью и стабилизирует клеточные мембраны [168, 169]. В работах [170, 171] было показано, что модификация глинистых минералов LCh специфически повышает адсорбционные свойства материала и может быть полезной стратегией для повышения селективности органогинов при удалении определенных органических токсинов. В организме LCh синтезируется из гамма-бутиробетаина под действием фермента гамма-бутиробетаингидроксилазы (диоксигеназы) в печени и почках.

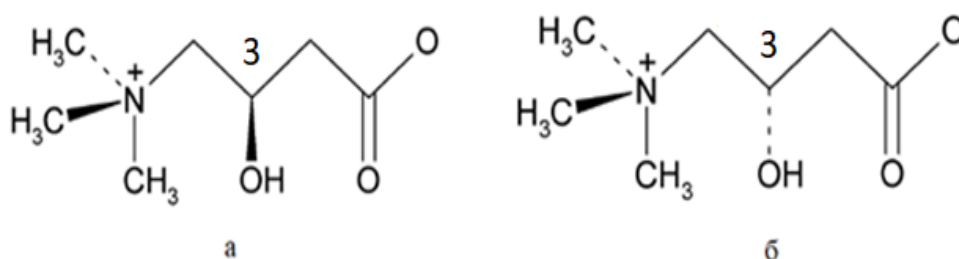


Рисунок 14 — Структурные формулы конформаций карнитина [168]: а – L-карнитина; б – D-карнитина

В молекуле LCh имеется оптически активный углерод в положении 3, что позволяет существовать ей в 2-х конформациях (см. рисунок 14). В тканях человека эндогенный карнитин встречается в виде метаболически активного L-изомера. В медицине также используется только LCh в связи с тем, что D-карнитин является антагонистом LCh и ингибирует его полезные функциональные свойства.

LCh играет важную регуляторную роль в транспорте длинноцепочечных свободных жирных кислот в матрицу митохондрий, где происходит их окисление до ацил-коэнзима А (ацил-КоА) и последующая выработка энергии в виде АТФ в цикле Кребса [172]. LCh содержится как в плазме, так и в тканях в виде свободного карнитина или связанного с жирными кислотами в виде производных ацил-L-карнитина. Известно, что снижение концентрации LCh или ацил-L-карнитина в организме приводит к ряду наследственных и приобретенных заболеваний.

Недостаток LCh может вызывать гипогликемию, которая сопровождается нарушением процесса окисления жирных кислот, артериальной гипотензией, а также снижением иммунитета и дистрофией мышц [173]. LCh применяется в медицине в качестве препаратов метаболического действия. Так, например, лекарственное средство (ЛС) «Кардонат» (Россия), содержащий левокарнитин, а также аминокислоты и витамины группы В. LCh рекомендован к применению при задержках в развитии у детей и нарушениях обмена веществ различной природы, а также используется для стимулирования физической и умственной деятельности [173, 174]. Недавние исследования показали, что LCh способен защищать сердце от ишемии и благотворно влияет на лечение болезни Альцгеймера и СПИДа [170, 173].

С другой стороны, милдронат (мельдоний), ставший скандально известным и объявленный допингом, обладает антиишемическим действием, основанным на снижении уровня LCh и повышении активности пероксисом в цитозоле [175, 176]. По химическому составу мельдоний представляет собой дигидрат 3-(2,2,2-триметилгидразиния) пропионата. Его химическая структура напоминает структуру LCh и γ -бутиробетаина (см. рисунок 15), за счет чего он способен ингибировать фермент диоксигеназу и снижать уровень LCh, тем самым понижая метаболизм жирных кислот и увеличивая при этом метаболизм углеводов, приводящий к более эффективному образованию АТФ. Для определения уровней мельдония можно

использовать и другие подходы, в основном для скрининговых тестов, например, уровни LCh или гамма-бутиробетаина.

Примером структурообразования при участии биологических ПАВ являются различные мембранные системы - бислойные структуры толщиной в несколько молекулярных слоев. К таким структурам относится клеточная мембрана, отделяющая цитоплазму от внешней среды, и содержащая большинство органелл клетки. Состав мембранных систем зависит от их типа и функций, однако основными составляющими являются липиды и белки. Ch входит в состав PCh (см. рисунок 9), природных ПАВ, которые выполняют метаболические и структурные функции в клеточных мембранах [177]. В нейтральной молекуле PCh тетраалкиламмониевый катион связан цвиттер-ионной связью с фосфат-ионом.

Выделяют два основных класса биологических ПАВ: фосфолипиды и желчные кислоты. Желчные кислоты также относятся к амфифильным молекулам, они играют важную роль в ряде физиологических процессов, таких как выведение избытков холестерина и эмульгирование жиров.

Липидный профиль плазматической мембраны является отличительным свойством клетки и может рассматриваться как характеристика конкретного типа клеток. Изменения возникают из-за определенных функций клеток и напрямую вызваны ростом количества различных липидных компонентов [177]. Головные группы наружной полярной и гидрофильной части липидного бислоя могут различаться простыми органическими соединениями, связанными с фосфатной группой (Ch, этаноламин, серин). Неполарные жирнокислотные фрагменты внутреннего слоя отличаются по длине углеводородного хвоста и числу или положению двойных связей [178].

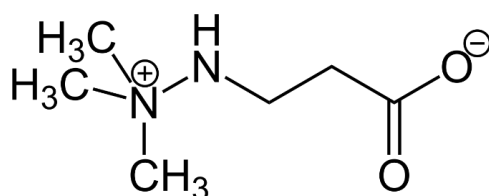


Рисунок 15 — Структурная формула мельдония [175, 176]

Chol составляет около 30% всех мембран животных клеток. Содержание липидов различается в разных тканях и зависит от физиологической функции клетки. Chol – это стероидное соединение, содержание которого сильно зависит от вида самой клетки [177, 179]. В целом Chol отвечает за жесткость клеточной мембраны, а ненасыщенные жирнокислотные фрагменты фосфолипидов — за ее текучесть [180, 181]. В большинстве случаев взаимодействие липидов с Chol или сфингомиелином в рафтах имеет решающее значение для их правильного функционирования, поэтому дестабилизация рафтов приводит к тяжелым клиническим осложнениям [182, 183].

В последнее время в связи с разработкой средств направленной доставки лекарств появилось много исследований сочетаний Chol с ПАВ [184–195]. Такие комбинации называют ниосомами [184, 185], диклосомами [186], просто липосомами или везикулами [186–195]. Ниосомы являются новой системой доставки лекарств, имеющей бислойную структуру типа везикул, которые получают во время гидратации синтетических неионных ПАВ с включением Chol. Отмечаются полезные для носителей лекарств свойства липосом с участием катионных ПАВ [187, 190, 193–195]. Катионные ПАВ в водной среде образуют, как правило, сферические мицеллы. Гидрофобный Chol не растворяется в воде, но вместе с ПАВ формирует и превращает сферические мицеллы в стабильные бислойные везикулы [193–195], которые являются удобными контейнерами для адресной доставки нерастворимых в воде лекарств.

PCh, производные Ch, входят в состав биологических мембран и обеспечивают работу большинства клеточных механизмов, таких как процессы окислительного фосфорилирования, биологического окисления и многих других. PCh в первую очередь является нейтральным липидом, благодаря этому его также можно назвать цвиттер-ионом, поскольку он состоит из положительно заряженной головной группы Ch и отрицательно заряженного заместителя фосфатной группы. Учитывая общие пути биосинтеза, остатки жирных кислот PCh аналогичны остаткам фосфатидилэтаноламина и фосфатидилсерина. Нарушение биосинтеза PCh приводит к снижению его мембранного уровня одновременно с увеличением накопления фосфатидилэтаноламина.

РСh являются наиболее распространенными производными Сh – это природные глицерофосфолипиды, составляющие 28% от всех липидных соединений, существующих в биологических мембранах [196]. Схематически молекулу РСh можно разделить на две части: нейтральную цвиттер-ионную полярную гидрофильную головку и липофильный хвост (см. рисунок 16). Впервые РСh был выделен в 1847 году из яичного желтка и позже был назван лецитином в честь греческого эквивалента яичного желтка. После открытия РСh был идентифицирован Сh как азотистый компонент лецитина [197].

Благодаря формированию бислоя фосфолипиды сохраняют целостность живых клеток, отделяя цитоплазму от внешней среды, и обеспечивают функционирование белков, находящихся в мембранах, для непрерывной связи с окружающей средой [196]. Эти свойства позволяют применять РСh в качестве основного компонента для препаратов, используемых при лечении заболеваний, сопровождающихся нарушением структурных свойств биологических мембран [197]. Так, например, российский препарат фосфоглив, в состав которого входит РСh и тринатриевая соль глицирризиновой кислоты ($C_{42}H_{62}O_{16}$), успешно применяется для лечения болезней печени, заболеваний, вызванных длительным употреблением алкоголя и гепатитов различных типов [196].

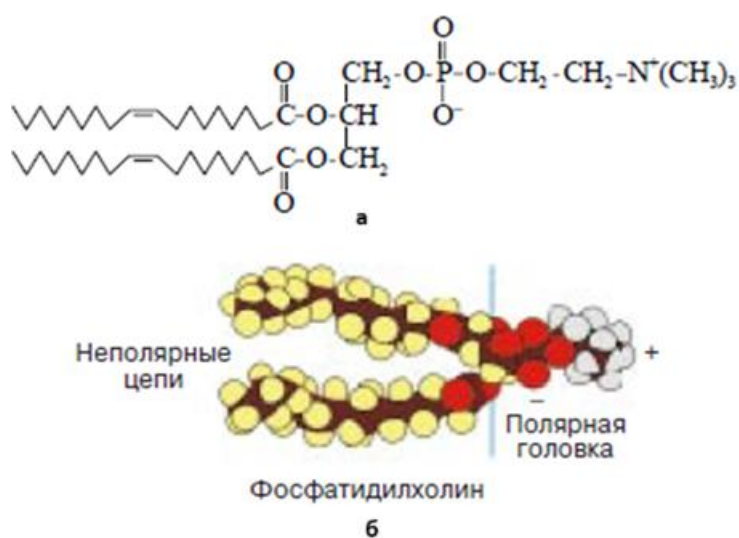


Рисунок 16 — Изображение молекулы РСh [196, 197]: а – структурная формула; б – схематичное изображение фосфолипида РСh

PCh является мицеллообразующим ПАВ, которое образует с гидропероксидами смешанные мицеллы, и, подобно неионогенным ПАВ, практически не влияет на радикальный распад ROOH. В работе [197] показано, что сочетание PCh с хлоридом Ca(II) катализирует образование радикалов при распаде гидропероксидов, подобно ACh и катионным ПАВ. Авторы предполагают, что взаимодействие PCh с ионами Ca^{2+} происходит по фосфатной группе, сопровождается разрывом цвиттер-ионной связи и освобождением холиновой группы (см. рисунок 17). Высвобождение тетраалкиламмониевой (холиновой) группы, по сути, превращает PCh в катионное ПАВ, которое может ускорять радикальный распад гидропероксидов.

Из анализа литературы следует, что пероксиды обладают бактерицидными свойствами и относятся к электрофильным биоцидам [15], тогда как ЧАС квалифицируют как мембраноактивные литические биоциды. Один из вероятных механизмов антимикробного действия пероксидов основан на генерировании активных гидроксильных радикалов по реакции Фентона с Fe^{2+} и их последующих необратимых реакций с компонентами клетки, ведущих к ее гибели. После получения китайским фармакологом Ту Юю в 2015 году Нобелевской премии по медицине и физиологии за открытие артемизидина – природного циклического пероксида сложной структуры, который оказался эффективным средством против тропической малярии, резко вырос интерес к синтезу новых циклических пероксидов, которые проявляют противоопухолевую [198], противогрибковую и иные виды противопаразитарной активности [199].

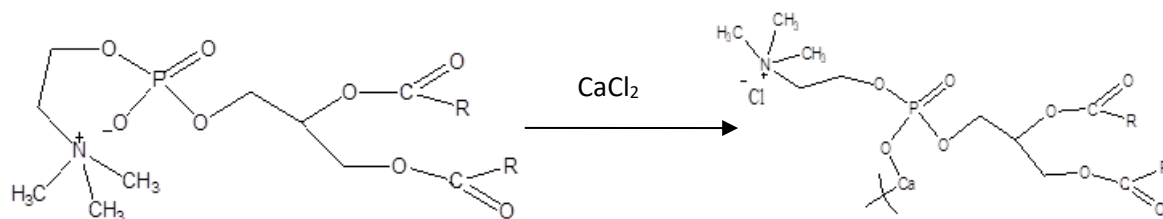


Рисунок 17 — Высвобождение тетраметиламмониевого (холинового) катиона в реакции PCh с Ca^{2+} [198, 199]

С другой стороны, изучают влияние различных факторов и условий применения давно известных гидропероксидов и их смесей на биоцидную активность по отношению к разным объектам [200-202]. ЧАС являются катализаторами радикального распада пероксидов и могут выступать в качестве альтернативы солям и комплексам металлов переменной валентности. Из обзора видно, что ЧАС в зависимости от строения могут реагировать с пероксидами по разным механизмам. Поэтому в диссертационной работе проведено исследование генерации радикалов при участии гидропероксидов и эндогенных ЧАС, производных Ch, в сравнении с известными катионными ПАВ ЦТАБ, ЦПБ. Особое внимание обращено на влияние иммобилизации ЧАС на различных поверхностях на их каталитическую активность в генерации радикалов в присутствии гидропероксидов.

2 Экспериментальная часть

2.1 Реактивы и материалы

Четвертичные соединения аммония (ЧАС): цетилтриметиламмония бромид (ЦТАБ), хлорид (ЦТАХ), цетилпиридиний бромид (ЦПБ) (все производства Aldrich). Производные холина: холина хлорид (Ch, PanReac AppliChem), ацетилхолина хлорид (ACh), L-карнитин (LCh) (все Fluka), фосфатидилхолин (PCh, Sigma-Aldrich).

Гидропероксиды: гидропероксид кумила (ГПК), гидропероксид третбутила (ГПТБ), пероксид водорода (H_2O_2) (все Fluka).

Твердые носители: микрокристаллическая целлюлоза (Cel) (“Эвалар”, Россия), монтмориллонит натрия (М) (Cloisite Na, США), хитозан (Chi) средней молекулярной массы 190000–310000 фирмы “Aldrich”, кремниевые пластинки (Wafer), используемые в промышленности для производства электронных схем и солнечных батарей.

Соли металлов: сульфат магния ($MgSO_4$, Acros, Бельгия), хлорид кальция ($CaCl_2$, Sigma-Aldrich), хлорид железа (III).

Растворители: хлорбензол, n-декан (Sigma-Aldrich), изопропанол, метанол, этанол, хлороформ (все Медхимпром, Россия).

Биосовместимые полимеры: полигидроксибутират (ПГБ), серии 16F, “BIOMER®” (Германия), полилактид (ПЛА) (SONGHAN Plastics Technology Co., Ltd.) и поликапролактон (ПКЛ).

Акцепторы радикалов: кверцетин (Q), β -каротин (β -Car) (все Fluka).

При проведении экспериментов использовали только свежеприготовленные растворы. Все перечисленные реактивы имели высшую квалификацию и дополнительной очистке их не подвергали.

2.2 Методика проведения экспериментов и методы анализа

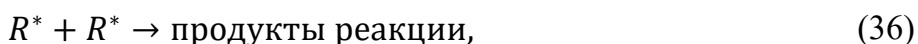
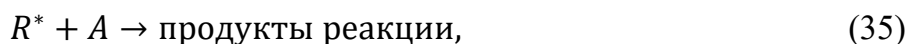
В зависимости от решаемых задач использовались разные типы реакционных сосудов: для мицеллярных систем – термостатируемые кюветы спектрофотометра

или специальные термостатированные ячейки с барботажем воздуха или азота, снабженные приспособлением для отбора проб; для гетерогенных систем - запаянные ампулы при исследовании инициирования радикальной полимеризации.

ROOH – неперенные участники систем, генерирующих радикалы. Концентрации ГПК и ГПТБ (см. рисунок 18) контролировались йодометрическим методом по известной реакции окисления избытка раствора I^- пероксидами в кислой среде до I_2 , который далее титровался тиосульфатом натрия [203] или определялся спектрофотометрически при длине волны 350 нм [204].

2.2.1 Определение скорости генерации радикалов методом ингибиторов

Суть метода ингибиторов заключается в том, что выбранный акцептор радикалов (А) при достаточной концентрации реагирует со всеми образующимися радикалами, причем скорость его расходования не зависит от начальной концентрации $[A]_0$, пропорциональна скорости инициирования радикалов W_i , а коэффициент пропорциональности, как правило, характеризует число радикалов, приходящихся на одну молекулу ингибитора (стехиометрический коэффициент). Скорость инициирования радикалов определяется путем измерения скорости расходования акцептора, реагирующего с радикалами [93–98]:



Раствор Q ($3 \cdot 10^{-3}$ М) готовился растворением навески вещества в 3 мл изопропанола с последующим озвучиванием на ультразвуковой бане в течение одной минуты при комнатной температуре (см. рисунок 19а). Исходный раствор β -сar ($4 \cdot 10^{-3}$ М) получался путем растворения навески вещества в 6 мл хлорбензола с последующим

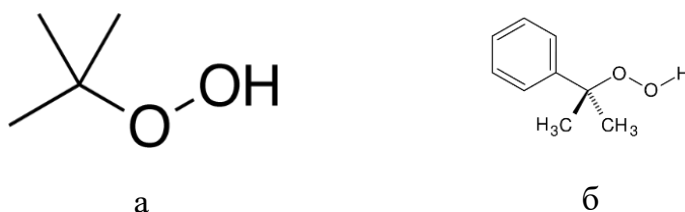


Рисунок 18 — Формулы гидропероксидов [205]: а — ГПТБ; б — ГПК

озвучиванием на ультразвуковой бане (1 мин) при комнатной температуре (см. рисунок 196).

Концентрация акцепторов определялась спектрофотометрически. Электронные спектры поглощения исследуемых соединений были зарегистрированы на спектрофотометрах Ultraspec1100Pro («Amersham plc», США) и «СФ-2000» (ООО «ОКБ Спектр», Россия) в области 300–600 нм с использованием кварцевых кювет толщиной 1 см. Реакции проводились непосредственно в термостатируемых кюветах или в стеклянной термостатируемой ячейке, снабженной устройствами для отбора проб и барботажа воздухом, в основном, при физиологической температуре ($37 \pm 0.5^\circ\text{C}$).

Скорость расходования акцептора $d[A]/dt$ пропорциональна скорости инициирования радикалов W_i :

$$W_i = f \cdot \left| \frac{d[A]}{dt} \right|. \quad (38)$$

Для Q коэффициент $f=2$, а для β -car $f=1$ (см. таблицу 1). Погрешность определения скорости образования радикалов не превышает 15%.

Изменение спектров поглощения акцептора Q в ходе реакции и кинетических кривых уменьшения оптической плотности в максимуме поглощения при $\lambda_{\max} = 374$ нм представлено на рисунках 20а и 20б.

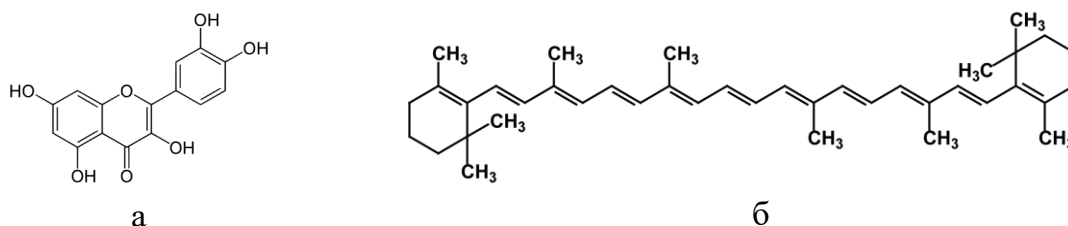


Рисунок 19 — Акцепторы радикалов [106, 107]: а — Q; б — β -Car

Таблица 1 — Оптические характеристики кверцетина и β -каротина в органической среде [106, 107]

Акцептор радикалов	Среда	f	Максимум поглощения $\lambda_{\max}$, нм	ϵ , $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$
Кверцетин	Хлорбензол	2	374 ± 1	$(3.00 \pm 0.05) \cdot 10^4$
β -каротин	Н-Декан	1	455 ± 1	$(7.00 \pm 0.05) \cdot 10^4$

2.2.2 Определение размеров микроагрегатов в мицеллярных растворах ЧАС – ROOH методом ДСР

Для измерения размеров микроагрегатов методом ДСР использовался прибор Zetasizer NanoZS (“Malvern Instruments”, Великобритания), оборудованный 4 мВт He–Ne–лазером (длина волны 633 нм). Все измерения выполнялись при постоянной температуре 25 °С и угле рассеяния 173°. Коэффициент трансляционной диффузии D определялся способом автоматического анализа автокорреляционных функций интенсивности рассеяния на программном обеспечении Zetasizer Software методом неотрицательных наименьших квадратов и процедуры фитинга CONTIN.

Гидродинамический размер полученных частиц d вычислялся по уравнению Стокса–Эйнштейна для частиц сферической формы:

$$d = \frac{kT}{3\pi\eta D}, \quad (39)$$

где k – константа Больцмана, T – температура исследуемой среды, η – вязкость растворителя.

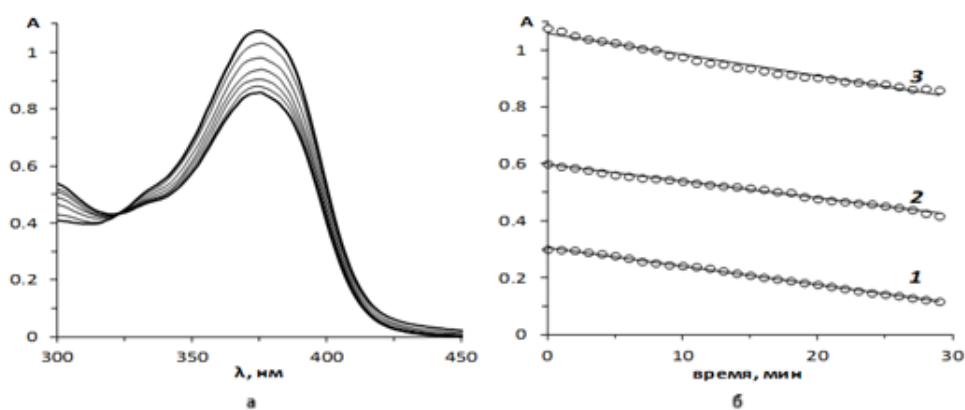


Рисунок 20 — Изменение оптической плотности Q ($3.5 \cdot 10^{-5}$ M) в системе ГПК (20 mM)–ACh (1 mM) в хлорбензоле при 22°C [205]: а — спектры поглощения в течение 30 мин; б — кинетические кривые изменения оптической плотности в максимуме поглощения ($\lambda = 374$ nm) при различных концентрациях Q : 1 — $1.0 \cdot 10^5$ M; 2 — $2.0 \cdot 10^5$ M; 3 — $3.5 \cdot 10^5$ M

2.2.3 Приготовление потенциальных катализаторов радикального распада $ROOH$ путем адсорбции ЧАС на твердых носителях

В качестве твердых носителей использовались тонкодисперсные вещества, которые применяются в качестве добавок-наполнителей при создании композиционных материалов: глина (натрия монтмориллонит, М), микрокристаллическая целлюлоза (Cel), хитозан (Chi). Гетерогенные катализаторы радикального распада гидропероксидов приготавливались путем адсорбции ЦТАБ и производных Ch на М (CloisiteNa, США), Cel (Эвалар, РФ) и Chi из хлороформного раствора (см. рисунок 21).

2.2.3.1 Адсорбция на порошках (М, Cel, Chi)

Для получения потенциальных катализаторов радикального распада гидропероксидов 1 г порошка носителя помещался в хлороформный раствор адсорбата (ЧАС) на сутки при комнатной температуре. Затем смесь фильтровалась, осадок на фильтре промывался несколько раз хлороформом и высушивался до постоянного веса. Супернатант и собранные промывные фракции хлороформа помещались в предварительно взвешенный бюкс, и выпаривался хлороформ на песчаной бане до постоянного веса.

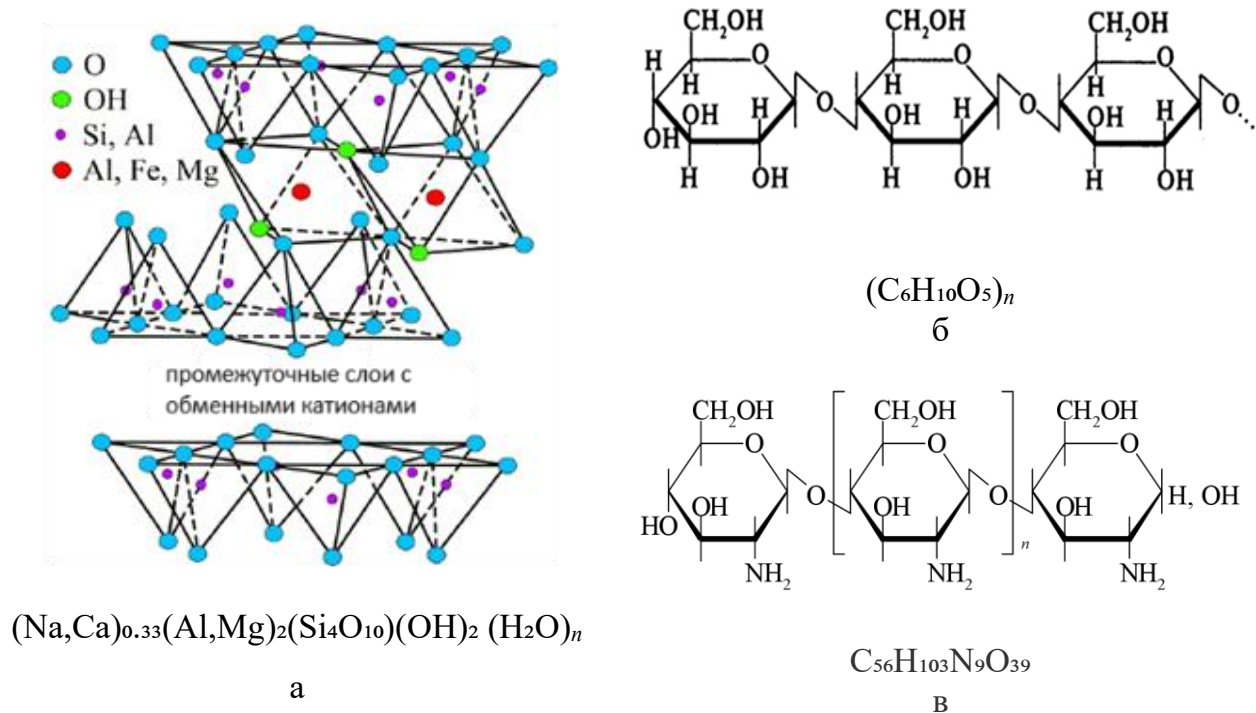


Рисунок 21 — Структурные формулы твердых носителей: а — М [206]; б — Cel [207]; в — Chi [208]

Адсорбция ЧАС рассчитывалась по формуле:

$$\Gamma = (m_0 - (m_B - m_A)) / (M \cdot m_S), \quad (40)$$

где m_0 – масса ЧАС, первоначально растворенного в хлороформе, m_B – вес бюкса после выпаривания с остатком ЧАС, m_A – масса бюкса, M – молекулярная масса ЧАС, m_S – навеска адсорбента.

2.2.3.2 Метод изотермической калориметрии

Способность полученных порошков генерировать радикалы инициировать радикальную полимеризацию исследовалась методом изотермической калориметрии с помощью дифференциального автоматического микрокалориметра ДАК-1-1 типа Кальве [209] (ЭЗАН, Россия) в модельной реакции радикальной полимеризации известных мономеров стирола и метилметакрилата (ММА) при 60°C. (см. рисунок 22).

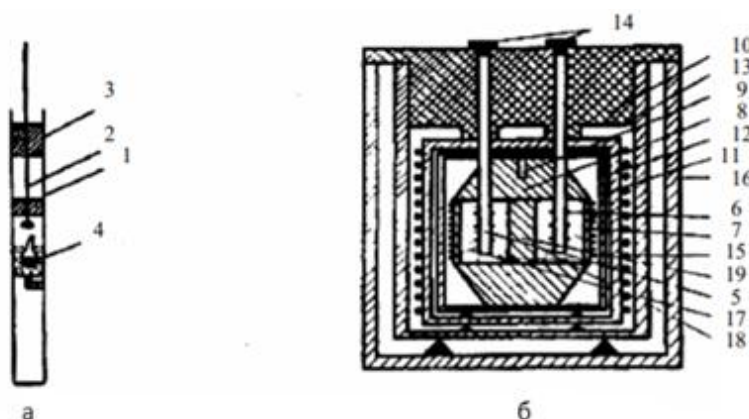


Рисунок 22 — Схема микрокалориметра ДАК-1-1 [209]: а — образец с контактами;

б — калориметрический блок. Цифрами обозначены: 1 - калориметрическая металлическая ампула; 2 — боек; 3 - тефлоновая пробка; 4 - стеклянная запаянная ампула с веществом; 5 - гильза для размещения реакционного сосуда; 6 - нагреватель калибровки; 7 - нагреватель блока; 8 - верхний термостатирующий конус; 9 - термопара для контроля температуры блока; 10 - теплоизоляция; 11 и 12 - металлические экраны; 13 - термостат; 14 - каналы для ввода термопар; 15 - нагреватель термостата; 16 - корпус; 17 и 18 - батареи дифференциальных термопар; 19 - массивный металлический блок

Принцип действия прибора основан на регистрации интегрального теплового потока, идущего от ампулы с исследуемым веществом через батарею дифференциальных термопар к массивному центральному блоку термостата. Прибор позволяет автоматически регистрировать тепловые эффекты физико-химических процессов практически неограниченное время, в диапазоне температур 303–473 К. Взаимосвязь количества прореагировавших двойных связей с количеством выделившегося тепла позволяет с высокой степенью точности определять скорость полимеризации и величину конверсии, образующегося полимера. В расчетах использовали мольную теплоту полимеризации ММА ($Q=58.82$ кДж/моль) и стирола ($Q=72.85$ кДж/моль). Погрешность измерения скорости тепловыделения, отнесенной к 1 г вещества, не превышает $\pm 3\%$ и обусловлена, в основном, дрейфом нуля. Погрешность измерения тепловых эффектов имеет такое же значение. Ампулы для калориметрических измерений, заполненные реакционной смесью, вакуумировались (давление не выше 10^{-4} Па) и запаивались. Калориметр позволяет проводить измерения тепловых эффектов реакций и энтальпий растворения веществ при любых температурах в интервале 298–347 К. Минимальная измеряемая мощность 10^{-6} Вт, а максимальная - $3 \cdot 10^{-1}$ Вт. Были получены зависимости конверсии стирола и ММА, содержащих гидропероксид, от времени и удельной скорости полимеризации от времени и от глубины конверсии без и в присутствии гетерогенных катализаторов.

2.2.3.3 Получение нанопленок на поверхности стекла и слюды

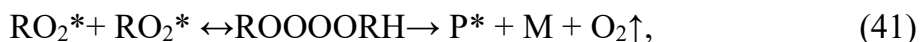
Свойства нанопленок ЧАС исследовались на поверхности медицинских стекол и кремниевых пластинок (Wafer), используемых в промышленности для производства электронных схем и солнечных батарей. Предварительно пластинки промывались хлороформом и высушивались. Далее пластинки помещались в растворы ЧАС и выдерживались в течение суток, затем высушивались. Образцы с адсорбированным ЧАС помещались в раствор мономера с гидропероксидом (около 20 мМ) и выдерживались в нем определенное время. Полученные образцы промывались, высушивались и затем анализировалась поверхность методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ).

2.2.3.4 Исследование методом СЭМ

Поверхность кремниевых пластинок исследовалась методом СЭМ на приборе Thermo Scientific Prisma E (Чехия). Предварительно на пластинки напылялся 10 нм слой золота с помощью напылительной установки Quorum Q150R (Великобритания).

2.2.4 Регистрация генерации радикалов в мицеллярных системах методом хемилюминесценции

Радикально-цепное окисление углеводов часто сопровождается хемилюминесценцией (ХЛ). Источником ХЛ является экзотермическая реакция рекомбинации-диспропорционирования пероксильных радикалов, протекающая через образование малоустойчивого промежуточного тетроксидов [210–213]:



где М – молекула спирта, Р* – эмиттер свечения (возбужденное состояние молекулы карбонильного соединения кетона). Скорость этой реакции

$$W_i = 2k_t \cdot [\text{RO}_2^*]^2. \quad (42)$$

В квазистационарном режиме окисления, когда скорость обрыва цепей достигает скорости их инициирования, интенсивность ХЛ пропорциональна W_i . Добавление ингибиторов, акцепторов пероксильных радикалов (А), уменьшает интенсивность ХЛ и приводит к периодам торможения на кинетических кривых ХЛ τ , по величине которых можно вычислить W_i :

$$W_i = f[\text{A}]_0 / \tau_{0.5}, \quad (43)$$

где $\tau_{0.5}$ – период индукции, f – стехиометрический коэффициент ингибирования показывающий, сколько обрывов цепей приходится на одну молекулу А, и зависящий от последующих реакций с участием радикала ингибитора. Для сильных фенольных ингибиторов хромана и α -нафтола $f = 2$ [98]. Типичные кинетические кривые ХЛ в гомогенной смеси кумол–хлорбензол с инициатором азо-бис-изобутиронитрилом (АИБН), в которую добавили акцепторы разной силы, ионол и хроман, представлены на рисунке 23 [210].

Поскольку окисление кумола часто применяется для исследования активности различных антиоксидантов ХЛ-методом, в работе использовались измерения ХЛ в системах ЧАС – ГПК, чтобы выявить дополнительные факторы,

влияющие на генерация радикалов в мицеллярных системах. Распад ГПК проводился аналогично [213] в потоке воздуха непосредственно в термостатированном при 37–50°C сосуде фотометрической ХЛ установки с фотоумножителем ФЭУ-38 (область чувствительности в видимой области спектра 310–660 нм). Реакционная смесь (“хемилюминесцентный коктейль” [210]) представляла собой растворенный в хлорбензоле ГПК, усилители ХЛ хелат европия или дибромантрацен, в которую последовательно вводился раствор ЧАС и акцептора в хлорбензоле.

2.3 Статистическая обработка данных

Для статистической обработки данных экспериментальных результатов использовался пакет программ MSOffice 2010. Результаты представлены в виде среднее арифметическое значение $\pm$ стандартное отклонение, по крайней мере, для десяти независимых экспериментов, которые в тексте указаны для эмпирических усредненных по многим опытам параметров. На рисунках и в таблицах приведены значения скоростей реакций, ошибка в измерении которых в большинстве случаев составляла 10% и не превышала 15%.

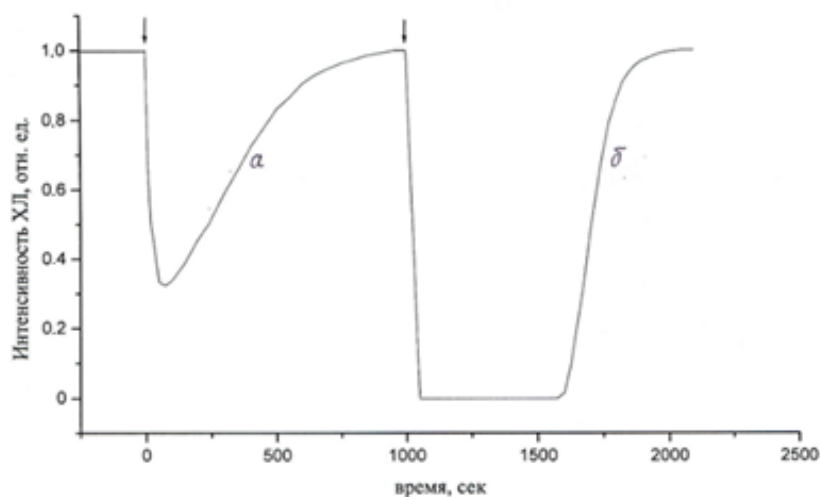


Рисунок 23 — Кинетические кривые тушения ХЛ в процессе окисления кумола при $W_i = 2.9 \cdot 10^{-9}$ М/с и 40°C [210]: а — при добавлении $3.5 \cdot 10^{-7}$ М ионола; б — $0.9 \cdot 10^{-6}$ М хромана

3 Генерация радикалов в мицеллярных системах ЧАС – гидропероксид

Большим вызовом для химии является антибиотикорезистентность и поиск альтернативных, принципиально новых антибактериальных средств. В последние годы растет число публикаций, посвященных синтезу новых ЧАС – биоцидов и исследованию механизмов их действия. Вполне вероятно, что одним из механизмов бактерицидного действия ЧАС является генерация радикалов при взаимодействии с гидропероксидами. В данной главе рассмотрено генерации радикалов при разложении гидропероксидов в органических растворителях в присутствии кПАВ и эндогенных производных Ch и влияние различных факторов на скорости инициирования радикалов.

3.1 Влияние природы ЧАС на скорость генерации радикалов

Гидропероксиды ROOH являются амфифильными веществами и обладают поверхностной активностью. ЧАС (кПАВ) способны связываться с ROOH в смешанные микроагрегаты – мицеллы, в которых наблюдается ускоренный распад ROOH на радикалы.

Скорости образования радикалов W_i в системах ЧАС – ROOH в органической среде измерялись методом ингибиторов по скорости расходования акцепторов радикалов Q или β -car. Специальными опытами, аналогичными представленным на рисунках 24–26, было показано, что W_i пропорциональна [ROOH] в диапазоне концентраций 0.5–100 мМ, а линейная зависимость W_i от [ЧАС] имеет место в более узком интервале 0.5–2.0 мМ вблизи ККМ. Поэтому большинство измерений выполнено при концентрациях ЧАС 1–1.5 мМ. Исследованные ЧАС не расходуются в ходе распада ROOH, т. е. имеет место мицеллярный катализ генерации радикалов в системах ЧАС– ROOH.

Определение методом ДСР микроагрегатов, образующихся в хлорбензоле при добавлении ПАВ, показало, что после диспергирования в ультразвуковом диспергаторе образуются микродисперсии с размерами 100–400 нм. При совместном присутствии ПАВ и ГПК размеры микроагрегатов уменьшаются до 10–90 нм и могут изменяться во времени.

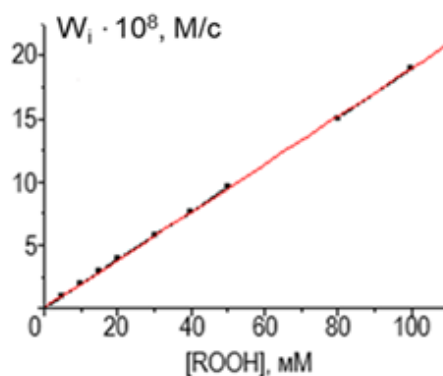


Рисунок 24 — Зависимость скорости образования радикалов, измеренной по расходу Q при распаде ГПК в присутствии 1 мМ ЦПБ от концентрации ROOH в растворе хлорбензола при 37°C и $[Q]_0 = 0.01 \text{ мМ}$ [100, 205]

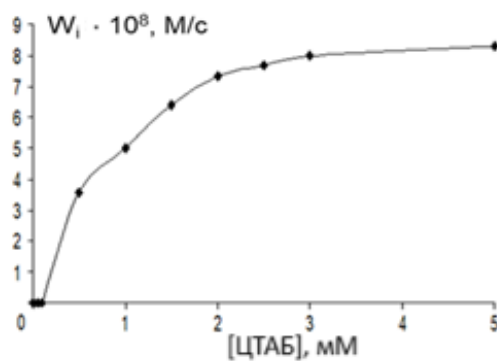


Рисунок 25 — Зависимость скорости образования радикалов, измеренной по расходу Q в хлорбензоле при радикальном распаде ГПК от концентрации ЦТАБ при 37°C , $[\text{ГПК}]_0 = 20 \text{ мМ}$, $[Q]_0 = 0.01 \text{ мМ}$ [100, 205]

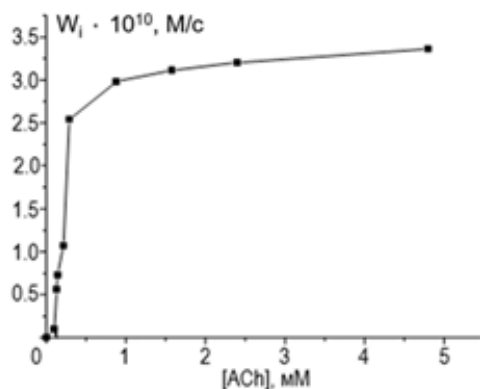


Рисунок 26 — Зависимость скорости образования радикалов, измеренной по расходу $\beta\text{-car}$ в $n\text{-декане}$ при радикальном распаде ГПТБ от концентрации ACh при 37°C , $[\text{ГПТБ}]_0 = 10 \text{ мМ}$, $[\beta\text{-car}]_0 = 0.004 \text{ мМ}$ [100, 205]

В микроагрегатах типа обращенной мицеллы противоионы сконцентрированы в центральной полярной полости и создают с положительно заряженными аммониевыми головками двойной электрический слой, в который попадает пероксидная связь гидропероксида (см. рисунок 27). Обращенные микроагрегаты представляют собой мицеллярные нанореакторы с сильными электростатическими полями, напряженностью $\sim 10^5\text{--}10^7$ В/м, которые ослабляют пероксидную связь и облегчают ее гомолитический распад.

Из таблицы 2 видно, что кПАВ ускоряют распад ГПК на радикалы с близкими скоростями. ACh содержит четвертичную аммониевую группу, что позволяет отнести его к природным ЧАС. ACh не обладает поверхностной активностью, однако в сочетании с гидропероксидами способен катализировать распад ROOH на радикалы подобно кПАВ, но с меньшей скоростью.

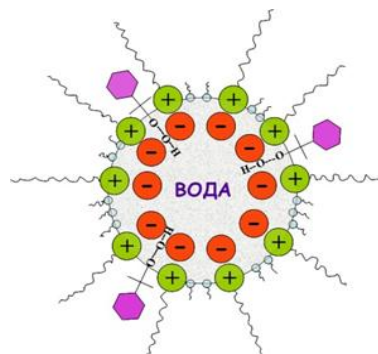


Рисунок 27 — Обращенная мицелла кПАВ–ROOH [215]

Таблица 2 — Кинетические характеристики образования радикалов и размеры смешанных мицелл в системе: 20 мМ ГПК – 1.5 мМ ЧАС в хлорбензоле при 37°C [100, 205]

ЧАС	r, нм	$W_i \cdot 10^8$, М/с	$\varpi_i \cdot 10^3$, (М·с) ^{-1*}
Без ЧАС	—	≈ 0	—
СТАС	20±3	6.4±0.9	2.1±0.2
ЦТАБ	25±3	5.8±0.8	1.9±0.2
ЦПБ	30±4	5.8±0.8	1.9±0.2
ACh	150±25	0.45±0.07	0.015±0.002
PCh	5±1	≈ 0	≈ 0

* $\varpi_i = W_i / ([\text{ЧАС}][\text{ROOH}])$ – удельная скорость образования радикалов

Типичные кПАВ — ЦТАХ, ЦТАБ и ЦПБ, образуют смешанные мицеллы с размером порядка 30 нм. ACh диспергируется только в смеси с ROOH и образует более крупные микроагрегаты с ROOH. В органических средах гидрофильный ACh и амфифильные гидропероксиды образуют кластеры и агрегаты кластеров за счет гидрофобного выталкивания. При этом гидропероксиды выполняют роль олеотропов (по аналогии с гидротропами), относительно низкомолекулярных веществ, которые повышают растворимость-дисперсность малорастворимого вещества в органической среде. Понятие гидротропии было введено Ц.Нейбергом в 1916 г. [214]. Под гидротропией обычно понимают свойство водорастворимых органических и неорганических веществ — гидротропных средств — повышать растворимость малорастворимых веществ.

Поскольку в органических средах в присутствии ACh наблюдается катализ распада гидропероксидов с образованием радикалов, можно предположить, что пероксидная связь ориентируется в кластерах ACh-ROOH подобно ориентации в смешанных мицеллах кПАВ-ROOH. В случае кПАВ ROOH ориентируется в поле двойного электрического слоя, что облегчает радикальный распад (см. рисунок 27).

Исследование скоростей инициирования радикалов и размерных характеристик частиц, образующихся при смешении с гидропероксидами Ch и других производных Ch, содержащих фрагмент R_4N^+ , LCh и PCh показало, что LCh отличается от Ch и ACh. В отличие от других производных Ch, в молекуле PCh содержится два жирнокислотных остатка, а катион R_4N^+ связан цвиттерионной связью с фосфорным остатком, так что PCh является неионогенным ПАВ. Из таблицы 3 видно, что PCh образует компактные обращенные мицеллы и не влияет на образование радикалов при распаде гидропероксида.

Таблица 3 — Скорости инициирования радикалов W_i в системах R_4N^+ –ROOH в хлорбензоле при 22°C [205]

Система		ACh	Ch	LCh	Без катализатора
$W_i \cdot 10^9$, М/с	1 мМ R_4N^+ , 20 мМ ГПК	3.4 ± 0.5	1.9 ± 0.3	<0.01	~ 0
	1 мМ R_4N^+ , 20 мМ ГПТБ	1.4 ± 0.2	0.13 ± 0.02	<0.01	~ 0

Ch, подобно ACh, диспергируется только в сочетании с ROOH (см. рисунок 28 а, б). LCh способен и в отсутствие ROOH (см. рисунок 28г) формировать микроагрегаты с характерным размером 100 нм, который практически не изменяется при добавлении ROOH (см. рисунок 28в). Стоит отметить, что LCh практически не диспергируется в н-декане даже в присутствии гидропероксида, тогда как Ch, подобно ACh, совместно с ROOH образуют наноагрегаты размером 150–200 нм [205].

W_i для систем производное Ch – ROOH, измеренные методом ингибиторов по скорости расходования кверцетина, представлены в Таблице 3. Видно, что при одинаковых начальных концентрациях реагентов скорость генерации радикалов при распаде ГПК выше, чем при распаде ГПТБ, и для обоих гидропероксидов уменьшается в ряду: ACh > Ch >> LCh.

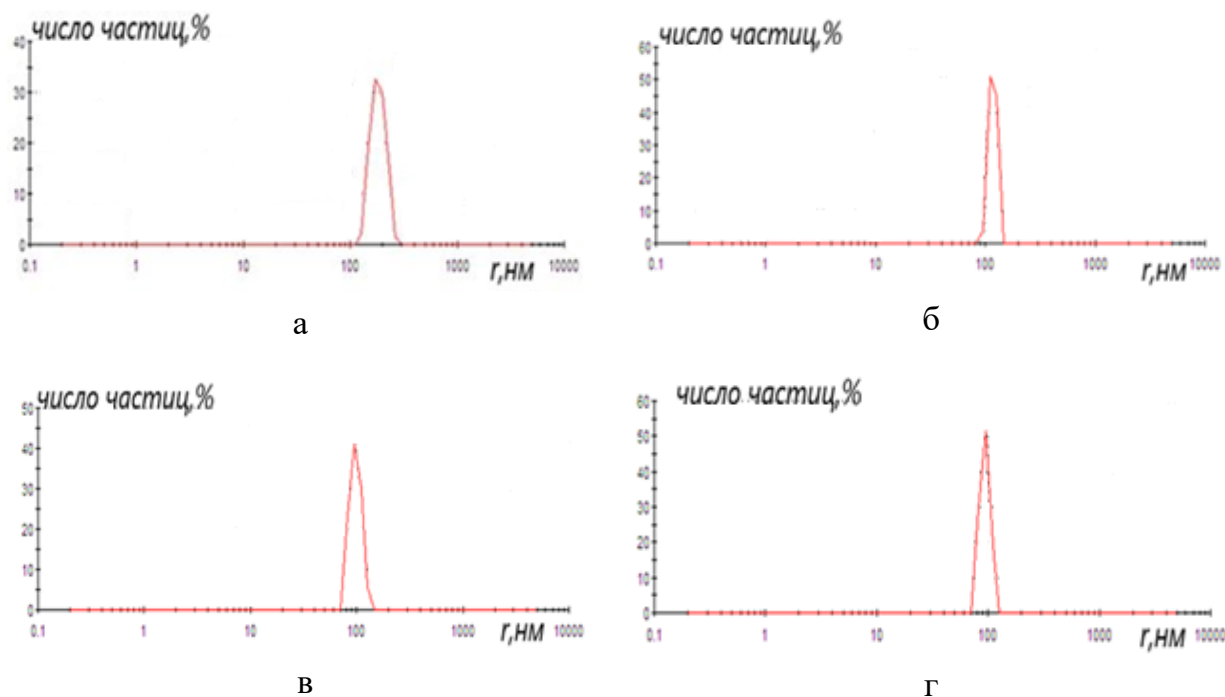


Рисунок 28 — Распределение по размерам частиц, образующихся при диспергировании в 20 мМ ГПК в хлорбензоле и 1 мМ производного Ch [205]: а — Ch–ROOH; б — ACh–ROOH; в — LCh–ROOH; г — LCh

Согласно [98], инициирование радикалов при участии гидропероксидов в жидкой фазе происходит преимущественно в реакциях второго порядка, которые протекают с меньшими энергиями активации по сравнению с мономолекулярным распадом пероксидной связи:



где Y может представлять ROOH, RH, или $>\text{C}=\text{C}<$. Бимолекулярный распад 0.02 M ГПК по реакции с гидропероксидом ($\text{Y} = \text{ROOH}$) и константой скорости реакции [98]:

$$k = 7.2 \cdot 10^4 \exp(-81000/\text{RT}) (\text{M} \cdot \text{s})^{-1} \quad (45)$$

при 22°C может генерировать радикалы со скоростью $W_i = 1.3 \cdot 10^{-13} \text{ M/s}$. Так что даже самый малоактивный в генерации радикалов LCh (0.01 M/s) увеличивает скорость радикального распада ГПК почти в 75 раз.

LCh, в отличие от ACh и Ch, является внутренней солью, в которой аммонийный катион R_4N^+ нейтрализуется собственным карбоксильным анионом, т.е. LCh не требует внешнего противоиона и, очевидно, отличается от ACh и Ch по механизму формирования микроагрегатов с ROOH. LCh образует полициклические структуры, труднодоступные для включения ROOH, что отражается в величине скорости инициирования радикалов.

3.2 Влияние структурных факторов на генерацию радикалов в системах производное холина-ROOH

3.2.1 Роль катион–π взаимодействий

Вопросам взаимодействия ACh и других производных Ch, включающих катион R_4N^+ , с широким спектром биологических сайтов связывания, в том числе в АХЭ, ACh рецепторах AChR, посвящено много работ, в частности [153–157], в которых установлено, что доминирующее значение имеет связывание катиона R_4N^+ с ароматическими кольцами, так называемое катион–π взаимодействие. Примером является найденная в белках, связывающих ACh, устойчивая последовательность ароматических аминокислотных остатков, названная “ароматической коробкой”.

Для исследования влияния катион–π взаимодействия на генерацию радикалов в системах ЧАС-ROOH было проведено сопоставление размерных и кинетических характеристик микроагрегатов, образованных ACh с ГПТБ и ГПК, содержащим

ароматический заместитель в молекуле, в растворах алифатического н-декана и ароматического хлорбензола. Сравнивались размеры микроагрегатов и W_i при смешении реагентов, а также их изменения с течением времени.

В Таблице 4 показано, что в первоначально приготовленных смесях W_i в н-декане (см. рисунок 29) для обоих гидропероксидов выше, чем в хлорбензоле (см. рисунок 30), а в случае АСh–ГПК W_i выше, чем в АСh–ГПТБ. Однако в течение недели в этой системе происходило медленное уменьшение W_i , а в системе АСh–ГПТБ, наоборот, имело место возрастание W_i в несколько раз, и самая высокая скорость инициирования наблюдалась в системе АСh–ГПТБ в н-декане [215].

Полученные результаты согласуются с представлениями о катион–π взаимодействии катионов R_4N^+ с ароматическими фрагментами в биологических сайтах связывания: ароматические циклы в хлорбензоле и в ГПК способствуют связыванию АСh с гидропероксидом, но нарушают ориентацию пероксидной связи в микроагрегате, оптимальную для радикального распада. Наличие ароматического фрагмента в ROOH и растворителе в определенной степени препятствует слипанию микроагрегатов и стабилизирует образующиеся микрореакторы, кластеры АСh–ГПК (см. рисунок 30), в которых каталитически генерируются радикалы, поэтому в большей части экспериментов использовался хлорбензол в качестве растворителя.

Таблица 4 — Скорости образования радикалов W_i при распаде 20 мМ ГПК или ГПТБ с добавками 1 мМ АСh в декане и хлорбензоле в день смешения и через неделю при температуре 37°C [215]

Время после смешения	W_i , моль/(л·с)			
	ГПК/н-декан	ГПТБ/н-декан	ГПК/хлорбензол	ГПТБ/хлорбензол
Несколько часов	$(7.9 \pm 0.8) \cdot 10^{-9}$	$(6.7 \pm 0.7) \cdot 10^{-9}$	$(3.1 \pm 0.3) \cdot 10^{-9}$	$(1.34 \pm 0.1) \cdot 10^{-9}$
Неделя	$(5.9 \pm 0.6) \cdot 10^{-9}$	$(12.1 \pm 1.2) \cdot 10^{-9}$	$(2.9 \pm 0.3) \cdot 10^{-9}$	$(8.6 \pm 0.9) \cdot 10^{-9}$

Катион- π взаимодействие способствует образованию микроагрегатов ACh с гидропероксидами, но нарушает ориентацию гидропероксидов в электрическом поле, облегчающую радикальный распад. Поэтому в хлорбензоле скорость генерирования радикалов ниже, чем в *n*-декане, и размеры микроагрегатов уменьшаются во времени (см. таблицу 4). В работах [153–157] энергию катион- π взаимодействия ACh с ароматическим кольцом в водных средах оценивают приблизительно в 10 ккал/моль (41.9 кДж).

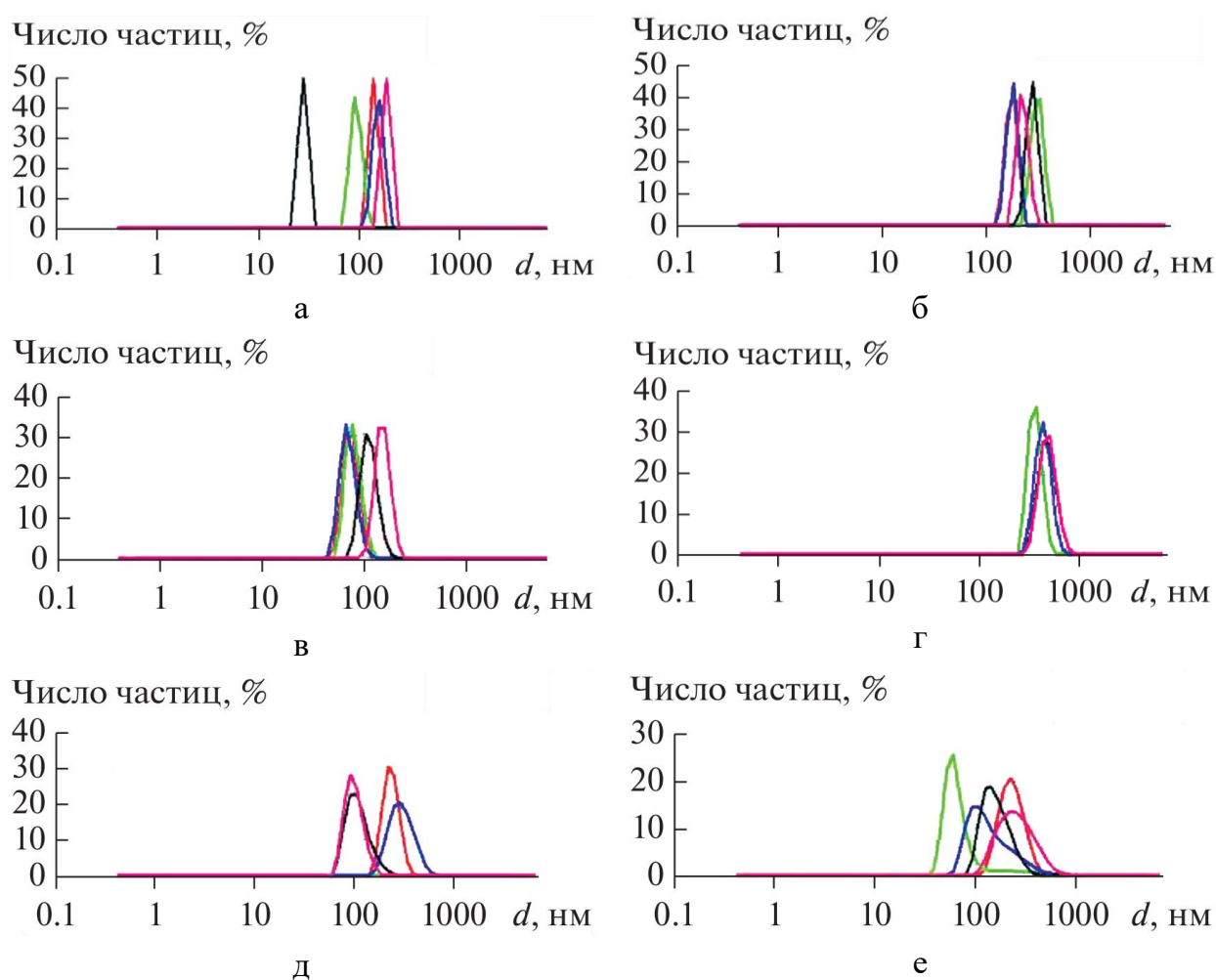


Рисунок 29 — Распределение по размерам частиц в среде *n*-декана [215]: а — 1мМ АСh–20мМ ГПК в течение часа в день приготовления; б — 1мМ АСh–20мМ ГПТБ в течение часа в день приготовления; в — 1мМ АСh–20мМ ГПК через 2 дня; г — 1мМ АСh–20мМ ГПТБ через 2 дня; д — 1мМ АСh–20мМ ГПК через 7 дней после смешения; е — 1мМ АСh–20мМ ГПТБ через 7 дней после смешения

АСh является гидрофильным, даже гигроскопичным веществом, которое в водных растворах не образует агрегатов с гидропероксидами и не влияет на их гомолитический распад. В органических средах гидрофильный АСh и амфифильные гидропероксиды образуют кластеры и агрегаты кластеров за счет гидрофобного выталкивания. Поскольку в органических средах в присутствии АСh наблюдается катализ распада гидропероксидов, можно предположить, что пероксидная связь ориентируется в кластерах АСh–ROOH, подобно ориентации в смешанных мицеллах ЧАС–ROOH.

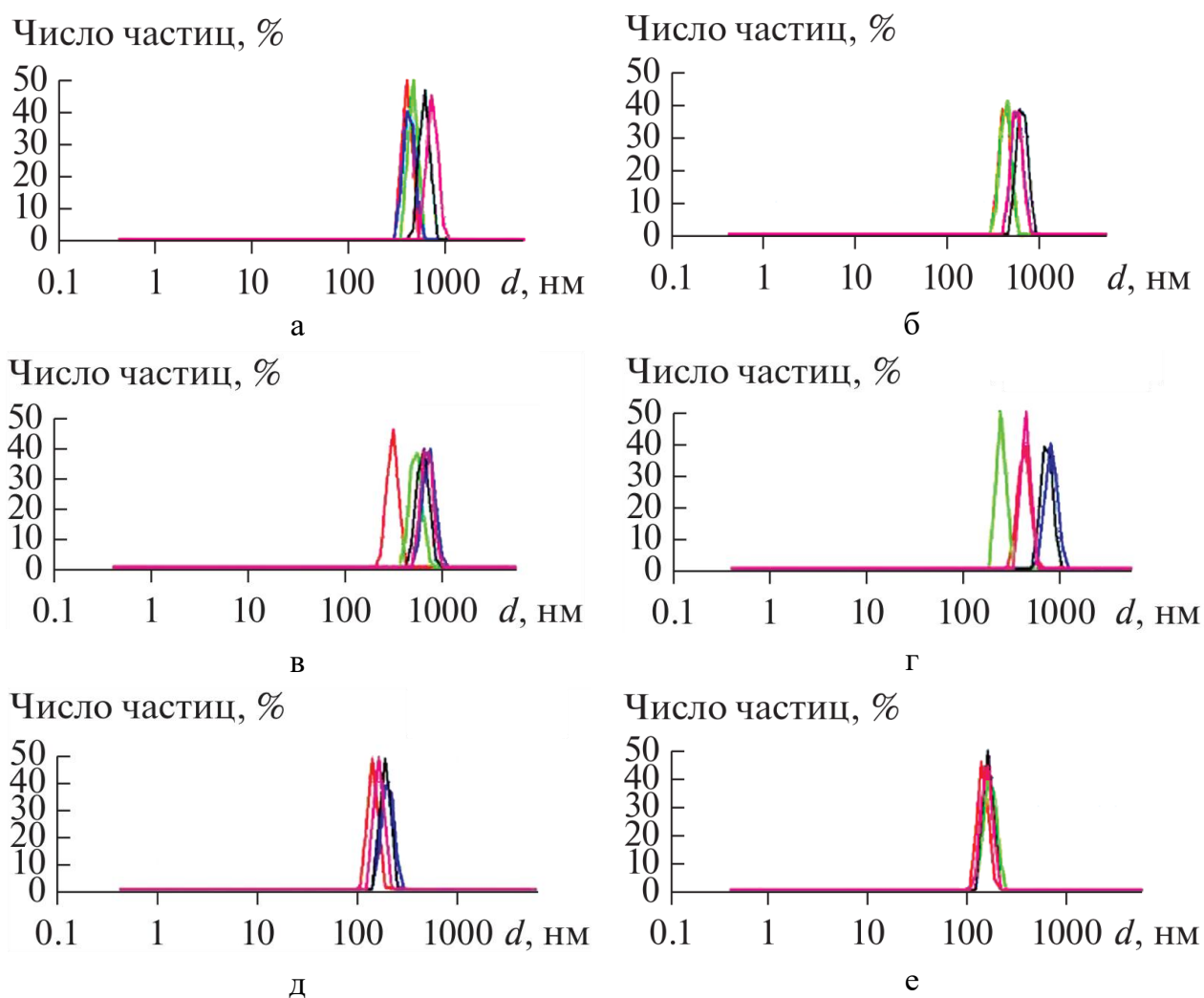


Рисунок 30 — Распределение по размерам частиц в среде хлорбензола [215]: а — 1мМ АСh–20мМ ГПК в течение часа в день приготовления; б — 1мМ АСh–20мМ ГПТБ в течение часа в день приготовления; в — 1мМ АСh–20мМ ГПК через 2 дня; г — 1мМ АСh–20мМ ГПТБ через 2 дня; д — 1мМ АСh–20мМ ГПК через 7 дней после смешения; е — 1мМ АСh–20мМ ГПТБ через 7 дней после смешения

Энергия взаимодействия ACh с гидропероксидами, ведущего к активации гомолитического распада того же порядка, что энергия катион- π взаимодействия, или ненамного выше. Мицеллярные агрегаты, образующиеся в органических средах при смешении ЧАС и гидропероксидов, термодинамически нестабильны, поскольку гидропероксиды ускоренно распадаются на радикалы с последующим образованием гидрофильных и амфифильных продуктов – воды, спиртов и кетонов, что оказывает влияние на структуру и размеры обратных мицелл (см. уравнения (16)-(22)).

Радикально-цепное окисление кумола сопровождается достаточно интенсивной ХЛ, пропорциональной W_i , [211], что позволяет использовать эту реакцию для исследования активности антиоксидантов ХЛ-методом (см. Главу 2). Поскольку согласно уравнениям (16)-(22) мицеллы ГПК-ЧАС генерируют пероксильные радикалы кумола, были проведены измерения интенсивности ХЛ в системах ЧАС – ГПК, чтобы выявить особенности генерация радикалов в мицеллярных системах. На рисунке 31 показано, как меняется интенсивность ХЛ в растворе 50 мМ ГПК в хлорбензоле во времени при добавке небольшой концентрации ЦТАБ: интенсивность ХЛ возрастает при добавке известного усилителя ХЛ хелата европия, затем резко уменьшается и демонстрирует характерный период индукции при введении сильного ингибитора α -нафтола.

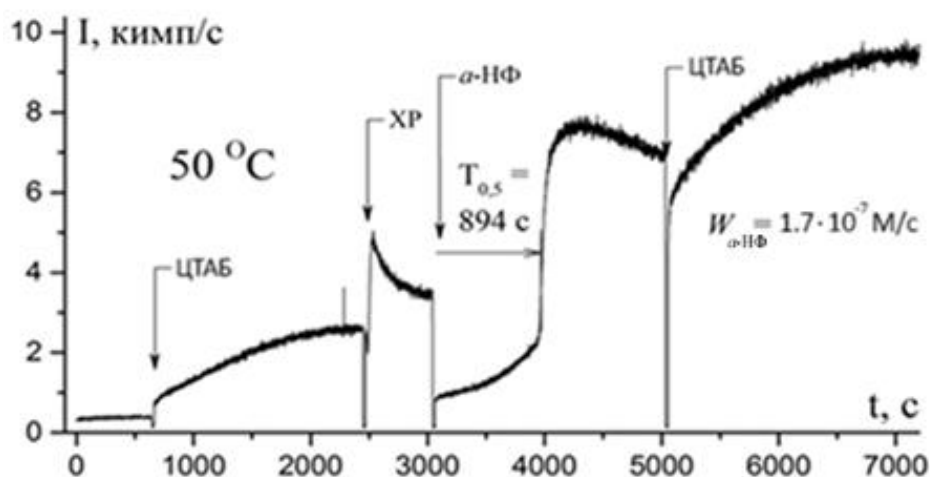


Рисунок 31 — Регистрация интенсивности ХЛ в растворе 50 мМ ГПК в хлорбензоле, в который последовательно вводились: ЦТАБ 0.1 мМ, усилитель ХЛ (0.1 мМ хелат европия), ингибитор α -нафтол 0.075 мМ, ЦТАБ 0.5 мМ

При добавке дополнительного количества ЦТАБ (близкого к ККМ) после окончания периода индукции интенсивность ХЛ опять в течение получаса возрастает до квазистационарного значения. Полученная картина качественно подтверждает, что система ГПК–ЦТАБ в растворе хлорбензола генерирует пероксильные радикалы, однако мицеллярная система формируется относительно медленно. Выход на квазистационарные концентрации радикалов медленный: десятки минут по сравнению с секундами в гомогенных углеводородных растворах с термоиницированием радикалов. Поэтому использование ХЛ измерений для количественного анализа генерирования радикалов представляется проблематичным.

3.2.2 Влияние холестерина на скорость генерации радикалов

Chol, природный полициклический липофильный спирт, содержится в клеточных мембранах и используется при формировании везикул при создании средств доставки лекарств. В составе мембраны Chol играет роль модификатора бислоя, придавая ему определенную жесткость за счет увеличения плотности “упаковки” молекул фосфолипидов. В большинстве работ [196] при формировании везикул вводят около 30% Chol, что соответствует содержанию Chol в природных мембранах.

При добавке Chol размеры обратных мицелл ЦПБ и ЦТАБ не изменяются, но почти в два раза сокращается время установления устойчивого распределения микроагрегатов по размерам [215–217].

В случае ACh при добавке Chol достижение стационарного распределения по размерам тоже ускоряется. Однако скорости инициирования, измеренные в системах кПАВ–РООН и ACh–ГПТБ по расходу Q (см. Таблицу 5) уменьшаются при добавлении Chol к ЦПБ и ЦТАБ, тогда как в сочетании с ACh имеет место увеличение W_i^* почти в четыре раза.

Для мицелл ACh –ГПТБ при добавке Chol наблюдается увеличение скорости генерации радикалов, которая возрастает пропорционально $\lg[\text{Chol}]$ (см. рисунок 32). Поскольку при добавке Chol уменьшается размер мицелл, то можно предположить, что Chol способствует структурированию мицелл, приводящему к увеличению скорости распада РООН и генерации радикалов.

В Таблице 6 сопоставлены данные по влиянию разных концентраций Chol и PCh, который так же, как Chol, является компонентом клеточных мембран и применяется при создании средств доставки лекарств, на скорость генерирования радикалов, измеренную по расходу β -Car, в н-декане в системе ACh–ГПТБ.

В случае Chol имеет место дозозависимое увеличение W_i . добавки PCh, напротив, уменьшают W_i , и полностью останавливают расходование β -Car в концентрациях, больших $1 \cdot 10^{-5}$ М.

Таблица 5 — Влияние холестерина на скорость иницирования радикалов W_i в обращенных мицеллах ЧАС–РООН [215–217]

Система	$W_i \cdot 10^8, \text{М/с}$	$W_i^*, \text{М/с}$	W_i^*/W_i
1.5 мМ ЦПБ + 20 мМ ГПТБ ^б	2.2 ± 0.3	1.2 ± 0.2	0.54
1.5 мМ ЦПБ + 20 мМ ГПК ^б	1.8 ± 0.3	0.15 ± 0.02	0.08
1.5 мМ ЦТАБ + 20 мМ ГПТБ ^б	2.2 ± 0.3	0.53 ± 0.08	0.24
1.5 мМ ЦТАБ + 20 мМ ГПК ^б	1.5 ± 0.2	0.17 ± 0.03	0.11
1.0 мМ АСн – 10 мМ ГПТБ ^в	0.13 ± 0.02	0.51 ± 0.08	3.90

Примечание: ^а скорость иницирования радикалов при добавлении 0.5 мМ Chol;

^б эксперименты проводились в хлорбензоле при температуре 28°C;

^в эксперимент проводился в н-декане при температуре 37°C.

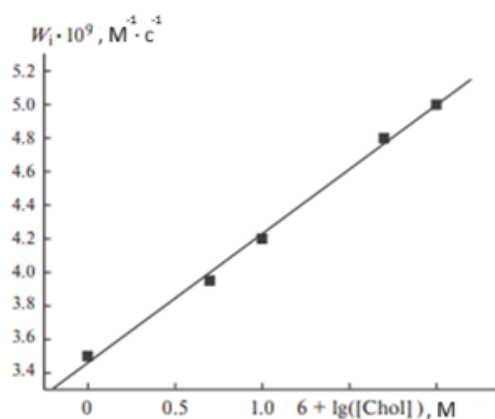


Рисунок 32 — Влияние добавок Chol на скорость иницирования радикалов W_i (скорость расходования β -Car) в системе обращенных мицелл АСн—ГПТБ в н-декане при температуре 37 °С [217]. Начальные концентрации реагентов: АСн – $1 \cdot 10^{-3}$ М; ГПТБ – $1 \cdot 10^{-2}$ М; β -Car – $1 \cdot 10^{-5}$ М

Эти результаты показывают существенное влияние структуры смешанных микроагрегатов ACh–ГПТБ на выход радикалов. Chol способствует организации структуры, благоприятной для гомолиза гидропероксида. PCh, напротив, сольбилизирует и консервирует микроагрегаты ACh –ГПТБ. При этом не только не увеличивается скорость радикального распада ГПТБ, но и затрудняется выход радикалов в объем. Такой механизм антиокислительного действия PCh, состоящий в блокировании гидрофильного источника радикалов и приводящий к уменьшению скорости окисления в целом, известен для окисления липидов, катализируемых гидрофильными соединениями переходных металлов. Измерения размерных характеристик микроагрегатов ACh–ГПТБ с добавками PCh показали, что индивидуальный PCh образует обратные мицеллы размером 5 нм, (ACh –ГПТБ) – размером 150–200 нм, а смесь PCh – (ACh–ГПТБ) демонстрирует крупные агрегаты 800–1500 нм, что согласуется с представлением о сольбилизации и изоляции иницирующей радикалы системы.

Таблица 6 — Скорости иницирования радикалов W_i (расходования β -Car) с добавками липидов Chol и PCh при температуре 37°C в системе: н-декан, [ГПТБ] = 10^{-2} М, [ACh] = 10^{-3} М [217]

Концентрация липида, М	Chol $W_i \cdot 10^9$, М/с	PCh $W_i \cdot 10^9$, М/с
$1 \cdot 10^{-4}$	5.0 ± 0.8	0
$5 \cdot 10^{-5}$	4.8 ± 0.7	0
$1 \cdot 10^{-5}$	4.2 ± 0.6	< 0.01
$5 \cdot 10^{-6}$	3.8 ± 0.6	< 0.01
$1 \cdot 10^{-6}$	3.5 ± 0.5	0.020 ± 0.003

3.2.3 Мицеллярные системы ЧАС-*ROOH* в радикальной полимеризации, влияние среды

На рисунках 33 и 34 представлены кинетические кривые, характеризующие скорость полимеризации стирола и ММА с добавками ЦТАБ, взятыми в разном количестве. Очевидно, что в обоих мономерах, содержащих одинаковую концентрацию ГПК, добавление ЦТАБ увеличивает скорость полимеризации.

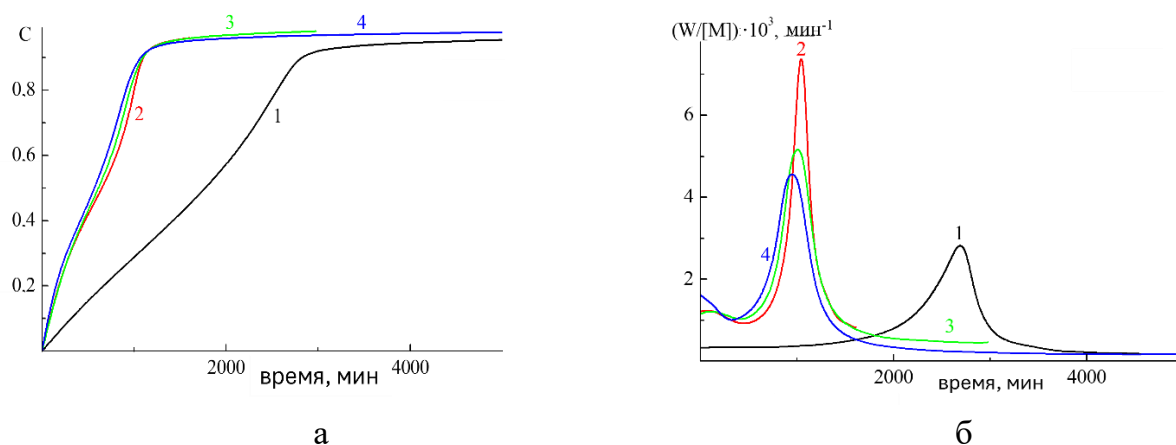


Рисунок 33 — Кинетические кривые при полимеризации стирола при температуре 60°C инициированной смесью 0.05 М ГПК и ЦТАБ [218, 219]: а — зависимость конверсии S от времени; б — зависимость приведенной скорости полимеризации $W/[M]$ от времени. Цифрами обозначены концентрации добавок ЦТАБ: 1 – 0; 2 – 0.002 М; 3 – 0.01 М; 4 – 0.02 М

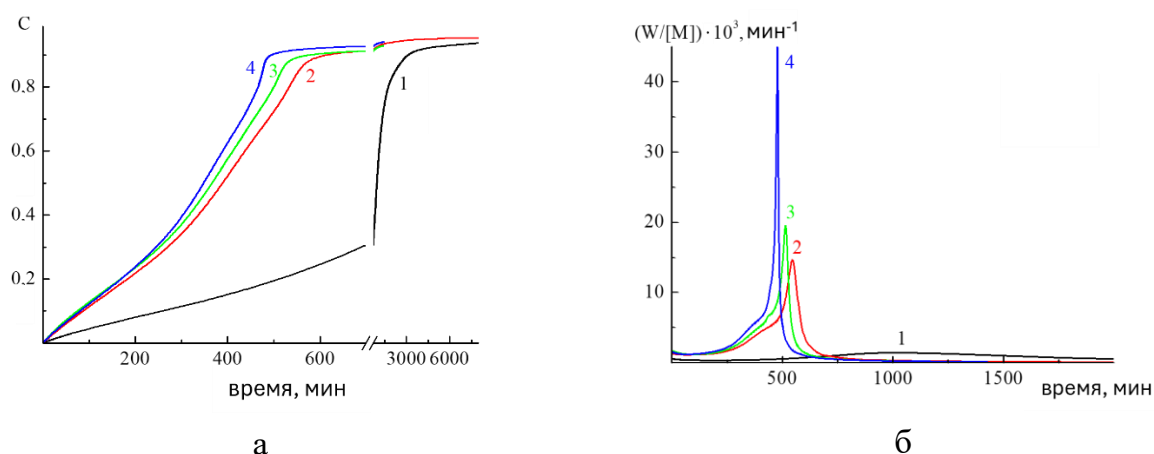


Рисунок 34 — Кинетические кривые при полимеризации ММА при температуре 60°C инициированной смесью 0.05 М ГПК и ЦТАБ [218, 219]: а — зависимость конверсии S от времени; б — зависимость приведенной скорости полимеризации $W/[M]$ от времени. Цифрами обозначены концентрации добавок ЦТАБ: 1 – 0; 2 – 0.002 М; 3 – 0.01 М; 4 – 0.02 М

Все образцы были приготовлены следующим образом: в мономер вводился гидропероксид (0.05 М). В предварительно взвешенную ампулу добавлялось определенное количество ЦТАБ, так чтобы после введения раствора мономера с ROOH была получена необходимая концентрация ЦТАБ. После этого ампула вакуумировалась и запаивалась. Перед помещением ампулы в калориметр раствор в ампуле подвергался диспергированию в ультразвуковой бане в течение часа. После полимеризации полимер представлял собой мутный, слегка опалесцирующий объект.

Из рисунков 35а и 35б видно, что в стироле скорости значительно ниже по сравнению с полимеризацией ММА. Согласно теории, уравнение для скорости радикальной полимеризации при небольших конверсиях имеет вид [98, 220]:

$$W = a \cdot [M] \cdot W_i^{0.5}, \quad (46)$$

где W_i – скорость инициирования, $a = k_p/(2k_t)^{0.5}$ – отношение констант скорости роста k_p и обрыва k_t цепи, которое определяется активностью мономера и ведущего цепную реакцию макрорадикала. Наряду с W_i параметр a в значительной степени определяет величину скорости полимеризации.

Кинетические кривые на рисунке 35а показывают, что при инициировании полимеризации известным инициатором АИБН скорость полимеризации ММА значительно выше скорости полимеризации стирола.

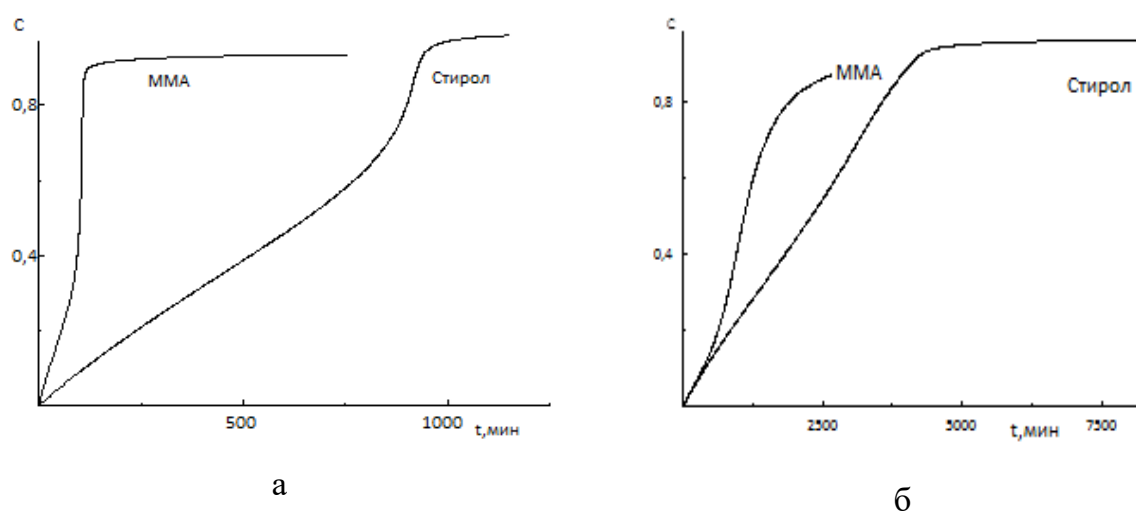


Рисунок 35 — Зависимость конверсии стирола и ММА от времени в процессе радикальной полимеризации при температуре 60°C [218, 219], иницированной: а — 0.04М АИБН; б — 0.05М ГПК

Из начальных линейных участков кинетических кривых можно вычислить величину параметра a :

$$a = W/([M] \cdot W_i^{0.5}), \quad (47)$$

где $W_i = 1.2 \cdot 10^{-5} [\text{АИБН}] \text{ с}^{-1}$ [5, 187]. При температуре 60°C для стирола $a = 0.021 (\text{л/моль с})^{0.5}$. В случае ММА его значение в 5.5 раз выше: $a = 0.115 (\text{л/моль с})^{0.5}$.

При иницировании ГПК (см. рисунок 356) начальные скорости полимеризации W стирола и ММА практически одинаковы. Это означает, что скорость образования радикалов при участии гидропероксида в ММА существенно ниже, чем в стироле, поскольку при известных значениях параметра a скорость иницирования можно рассчитать по уравнению:

$$W_i = (W/([M] \cdot a))^2. \quad (48)$$

Бимолекулярный распад 0.05 М ГПК по реакции с гидропероксидом и константой скорости $k = 7.2 \cdot 10^4 \exp(-81000/RT)$, $(\text{М} \cdot \text{с})^{-1}$ [98] при 60°C может генерировать радикалы со скоростью $W_i = 3.5 \cdot 10^{-11} \text{ М} \cdot \text{с}^{-1}$, что значительно ниже значений W_i , рассчитанных по уравнению (45) из экспериментальных данных для обоих мономеров (см. таблицы 7 и 8). В таблицах 7 – 11 представлен показатель полидисперсности выраженный как отношение среднемассовой молекулярной массы M_w к среднечисленной M_n . Очевидно, что в среде ММА и стирола иницирование радикалов при участии ГПК происходит по реакции ROOH с двойной связью мономера, и в случае ММА активность ROOH существенно снижена за счет водородных связей с карбонильной группой [218, 219].

Таблица 7 — Кинетические параметры полимеризации стирола, иницированной смесью ЦТАБ и 0.05 М ГПК, молекулярно – массовые характеристики и показатели полидисперсности M_w/M_n полученных полимеров при температуре 60°C [218, 219]

$[\text{ЧАС}] \cdot 10^3$, М	$(W/[M]) \cdot 10^3$, мин ⁻¹	$(W/[M])_{\text{max}} \cdot 10^3$, мин ⁻¹	C, %	$W_i \cdot 10^7$, М·с ⁻¹	M_n	M_w	M_w/M_n
-	0.326	2.820	98.0	0.67	39485	162740	4.1
2	1.211	7.372	95.9	9.14	34140	219610	6.4
10	1.150	5.159	98.0	8.39	44505	178570	4.0
20	1.617	4.557	98.0	1.51	50750	179030	3.5

В таблицах 7–10 представлены кинетические параметры полимеризации стирола (см. таблицы 7 и 9) и ММА (таблицы 8 и 10) при 60°C, инициированной смесью ЦТАБ и 0.05 М ГПК (см. таблицы 7 и 8) или ГПТБ (см. таблицы 9 и 10), молекулярно – массовые характеристики и показатели полидисперсности полученных полимеров [218, 219]. Из таблиц видно, что увеличение добавки ЦТАБ выше ККМ в обоих мономерях не приводит к возрастанию скорости полимеризации и молекулярной массы образующихся полимеров, что связано с неполным диспергированием избытка ЦТАБ в мономерях в условиях этих опытов. Обращает на себя внимание, что в ММА скорости инициирования радикалов намного ниже, чем в стироле и в случае ГПК и ГПК-ЦТАБ, и при инициировании при участии ГПТБ и ГПТБ-ЦТАБ (см. таблицу 11).

Таблица 8 — Кинетические параметры полимеризации ММА, инициированной смесью ЦТАБ и 0.05 М ГПК, молекулярно – массовые характеристики и показатели полидисперсности M_w/M_n полученных полимеров при температуре 60°C [218, 219]

$[ЦТАБ] \cdot 10^3$, М	$(W/[M])_0 \cdot 10^3$, мин ⁻¹	$(W/[M])_{max} \cdot 10^3$, мин ⁻¹	C, %	$W_i \cdot 10^9$, М·с ⁻¹	M_n	M_w	M_w/M_n
0	0.593	1.448	94.0	3.15	405000	1318920	3.3
2	1.315	14.680	95.0	27.48	158000	617950	3.9
10	1.744	19.485	93.0	50.81	130950	467940	3.6
20	1.582	44.856	94.0	36.85	140950	459600	3.3

Таблица 9 — Кинетические параметры полимеризации стирола, инициируемой смесью ЦТАБ и 0.05 М ГПТБ, молекулярно – массовые характеристики и показатели полидисперсности M_w/M_n полученных полимеров при температуре 60°C [218, 219]

$[ЧАС] \cdot 10^3$, М	$(W/[M])_0 \cdot 10^3$, мин ⁻¹	$(W/[M])_{max} \cdot 10^3$, мин ⁻¹	C, %	$W_i \cdot 10^7$, М·с ⁻¹	M_n	M_w	M_w/M_n
-	0.1878	1.833	94.3	0.25	45700	335260	7.3
2	0.777	5.334	98.2	3.75	39100	194000	5.0
10	0.777	5.140	98.0	3.56	52600	192030	3.7
20	0.968	6.355	97.0	5.51	64460	190930	3.0

Таблица 10 — Кинетические параметры полимеризации ММА, инициированной смесью ЦТАБ и 0.05 М ГПТБ, молекулярно – массовые характеристики и показатели полидисперсности M_w/M_n полученных полимеров при температуре 60°C [218, 219]

$[ЦТАБ] \cdot 10^3$, М	$(W/[M])_0 \cdot 10^3$, мин ⁻¹	$(W/[M])_{max} \cdot 10^3$, мин ⁻¹	C, %	$W_i \cdot 10^9$, М·с ⁻¹	M_n	M_w	M_w/M_n
0	0.207	0.211	84	0.76	21900	424180	19.4
2	0.227	0.628	91	1.18	14070	271640	19.3
10	0.234	5.223	96	1.18	14500	154670	10.7
20	0.253	6.797	99	1.44	12400	93950	7.6

Таблица 11 — Влияние природы мономера и гидропероксида на приведенную скорость полимеризации, скорость инициирования и молекулярную массу полимера, образующегося в радикальной полимеризации стирола и ММА, инициированной 0.05 М ROOH (ГПК, ГПТБ) или в сочетании с 0.002М ЦТАБ при 60°C [218, 219]

$[ЧАС] ROOH$, М	$(W/[M])_0 \cdot 10^3$, мин ⁻¹	$W_i \cdot 10^8$, М·с ⁻¹	M_n	M_w	M_w/M_n
Стирол					
ГПК ^а	0.326	6.7	39485	162740	4.1
ЦТАБ-ГПК ^б	1.211	91.4	34140	219610	6.4
ГПТБ ^а	0.1878	2.5	45700	335260	7.3
ЦТАБ-ГПТБ ^б	0.777	37.5	39100	194000	5.0
ММА					
ГПК ^а	0.593	0.315	405000	1318920	3.3
ЦТАБ-ГПК ^б	1.315	2.75	158000	617950	3.9
ГПТБ ^а	0.207	0.076	21900	424180	19.4
ЦТАБ-ГПТБ ^б	0.227	0.12	14070	271640	19.3

Примечание: ^а радикальная полимеризация стирола или ММА, инициированная 0.05 М ROOH, при температуре 60°C;

^б радикальная полимеризация стирола или ММА, инициированная 0.05 М ROOH в сочетании с 0.002М ЦТАБ, при температуре 60°C.

Молекулярные массы M_n и M_w по-разному изменяются в присутствии ЦТАБ. В стироле (см. таблицу 7) в системе ГПК – 2мМ ЦТАБ величина M_n уменьшается, а значение M_w возрастает по сравнению с полимером, полученным в отсутствие ЦТАБ, и показатель полидисперсности M_w/M_n увеличивается в 1.5 раза. При полимеризации ММА в присутствии ГПК-ЦТАБ (см. таблицу 8) уменьшаются как M_n , так и M_w , а полидисперсность практически не меняется.

Таблица 11 демонстрирует, что в обоих мономерх скорости инициирования при участии ГПК выше, по сравнению с ГПТБ. При этом в случае термического инициирования в стироле отношение $W_{iГПК}/W_{iГПТБ}$ равно 2.68, а в ММА $W_{iГПК}/W_{iГПТБ} = 4.14$. При добавке ЦТАБ в стироле $W_{iГПК-ЦТАБ}/W_{iГПТБ-ЦТАБ} = 2.44$, а в ММА разница увеличилась до $W_{iГПК-ЦТАБ}/W_{iГПТБ-ЦТАБ} = 22.9$. С другой стороны, если сравнить относительные приращения скорости инициирования в присутствии ЦТАБ в стироле $\alpha_{ГПК} = W_{iГПК-ЦТАБ}/W_{iГПК} = 13.6$, а в ММА $\alpha_{ГПК} = 8.7$. Для ГПТБ в стироле $\alpha_{ГПТБ} = 15$, а в ММА $\alpha_{ГПТБ} = 1.6$. Величина отношений $\alpha_{ГПК}$ и $\alpha_{ГПТБ}$ в определенной степени характеризует эффективность мицеллярного инициирования. Из полученных данных следует, что в полярном ММА, в котором образуются водородные связи с гидропероксидами, мицеллярное инициирование менее эффективно, в особенности в случае ГПТБ [218, 219].

4 Гетерогенные катализаторы радикального распада гидропероксидов на основе ЧАС

В последние десятилетия интенсивно развиваются исследования и практические приложения в области синтеза и технологии получения полимерных композиционных материалов, в которых в качестве наполнителя используются слоистые силикаты. Для совмещения алюмосиликатов с неполярными полимерами их поверхность гидрофобизуют кПАВ, главным образом, алкилпроизводными ЧАС. Главный вопрос заключался в том, сохраняется ли способность кПАВ, иммобилизованного на поверхности слоистого силиката или другого носителя, “притягивать” гидропероксиды и ускорять их гомолитический распад на радикалы. Такой способ генерирования радикалов можно было бы использовать для получения нанокомпозитов путем радикальной полимеризации виниловых мономеров, инициированной непосредственно с поверхности наполнителя. Более того, для практических целей окисления более удобны гетерогенные катализаторы, которые можно отделять от продуктов реакции. В работе [221] на примере иммобилизованных ионных жидкостей с бренстедовской кислотностью, содержащих фрагменты никотиновой и фосфорномолибденовой кислот было показано, что гетерогенные катализаторы, полученные химической иммобилизацией, сохраняют свою активность дольше, чем полученные путем пропитки. В ряде работ группы Анисимова А.В. [221, 222] было показано, что сочетание катиона ЧАС, обладающего поверхностно-активными свойствами, и полианиона полиоксометаллата, позволяет сформировать супрамолекулярные обращенно-фазовые агрегаты в неполярных растворителях, в присутствии которых удается достичь высокой степени обессеривания нефтепродуктов.

4.1 Иммобилизация ЧАС на порошках

Исследование влияния иммобилизации ЧАС на порошках на их каталитическую активность в гомолизе ROOH проводилось с использованием порошков монтмориллонита M, Cel и Chi, на которых адсорбировался ЦТАБ и ACh из хлороформного раствора (см. таблицу 12).

Способность полученных потенциальных катализаторов генерировать радикалы исследовалась в модельных реакциях радикальной полимеризации

стирола и ММА, содержащих 50 мМ ГПК. Методом изотермической калориметрии были получены кинетические кривые конверсии стирола и ММА, содержащих ГПК, с добавками (4% масс) полученных катализаторов (см. рисунок 36). В обоих мономерях (М) добавки катализаторов увеличивают скорости полимеризации, причем в стироле скорости значительно ниже по сравнению с полимеризацией ММА.

Таблица 12 — Адсорбция ЦТАБ и ACh на твердых носителях [218, 219]

Катализатор	ЦТАБ			ACh		
	М/ЦТАБ	Cel/ЦТАБ	Chi/ЦТАБ	М/ACh	Cel/ACh	Chi/ACh
Адсорбция, $\Gamma \cdot 10^4$, моль/г	5.8 ± 0.9	1.9 ± 0.3	0.15 ± 0.02	12.2 ± 1.8	8.0 ± 1.2	0.42 ± 0.1

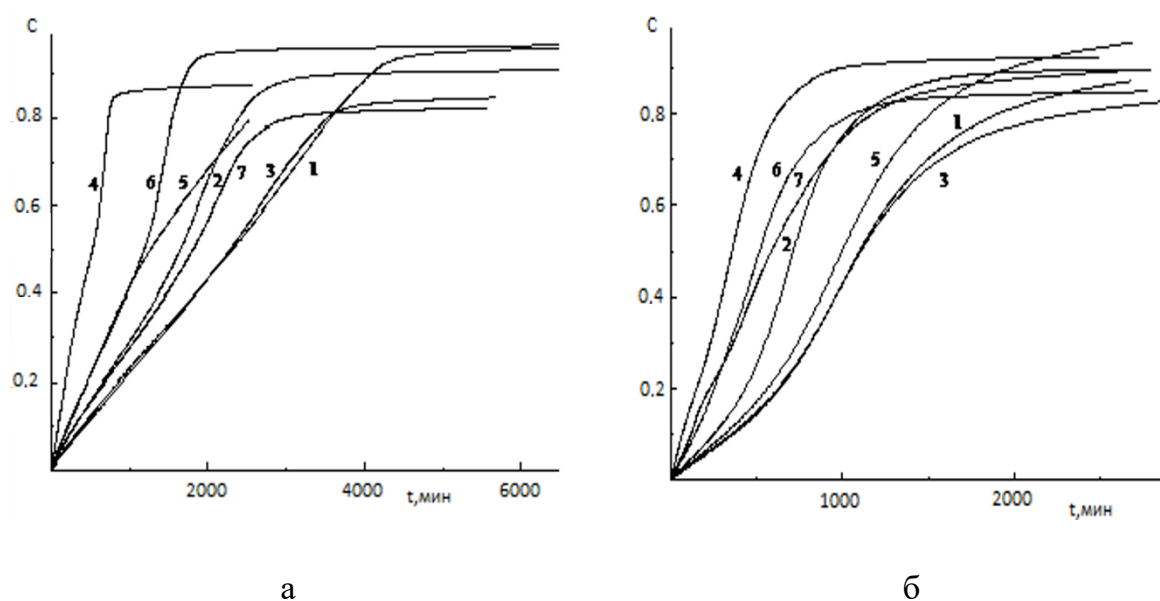


Рисунок 36 — Зависимость конверсии C от времени в процессе полимеризации, инициированной 0.05М ГПК, при температуре 60°C с добавками 4% (масс) гетерогенных катализаторов [218, 219]: а — стирол; б — ММА. Цифрами обозначены катализаторы: 1 — без катализатора; 2 — Chi/ЦТАБ; 3 — Chi/ACh; 4 — Cel/ЦТАБ; 5 — Cel/ACh; 6 — М/ЦТАБ; 7 — М/ACh

В таблице 13 представлены кинетические характеристики полимеризации стирола и ММА, инициированной ГПК и полученными катализаторами: экспериментальные скорости W , скорости инициирования радикалов W_i и кинетические длины цепей $\nu = W/W_i$. Скорость полимеризации рассчитывалась по уравнению (46).

По влиянию на скорости полимеризации и генерирования радикалов полученные гетерогенные катализаторы располагаются в ряды:

В стироле: Cel/ЦТАБ > Cel/ACh $\approx$ M/ЦТАБ > M/ACh > Chi/ЦТАБ > Chi/ACh. (49)

В ММА: Cel/ЦТАБ > M/ACh > M/ЦТАБ > Chi/ЦТАБ > Cel/ACh > Chi/ACh. (50)

Относительно высокие скорости генерирования радикалов при контакте с гидропероксидами в случае Cel/ЦТАБ и Cel/ACh открывают возможность создания дезинфицирующих и лечебных материалов на целлюлозной основе.

Таблица 13 — Кинетические характеристики полимеризации стирола и ММА, инициированной 0.05 М ГПК и гетерогенными катализаторами, при температуре 60°C [218, 219]

№	Катализатор	$W \cdot 10^5$, М/с		$W_i \cdot 10^7$, М/с		Длина цепи (ν)	
		Стирол	ММА	Стирол	ММА	Стирол	ММА
1	—	3.6±0.5	4.6±0.7	0.40	0.018	900	25500
2	М/ЦТАБ	8.0±1.2	11.0±1.6	2.00	0.104	400	10580
3	Cel/ЦТАБ	17.0±2.5	22±3	8.80	0.410	193	5360
4	Chi/ЦТАБ	5.3±0.8	6.5±0.9	0.86	0.037	616	17570
5	М/ACh	6.1±0.9	16±3	1.10	0.220	555	7100
6	Cel/ACh	8.1±1.2	5.3±0.8	2.00	0.025	405	21200
7	Chi/ACh	4.0±0.6	5.0±0.7	0.45	0.022	900	22700

Эффективность нанесенного катализатора зависит как от величины адсорбции действующего вещества, так и от влияния подложки на его активность. Из таблицы 12 следует, что ACh превосходит ЦТАБ по удельной адсорбции Г, но уступает по влиянию на скорость генерации радикалов. Чтобы сравнить влияние носителя на активность ЧАС в генерации радикалов, использовался параметр, аналогичный удельной скорости инициирования радикалов, равный

$$\omega_i = (W_i - W_{0i})/([ROOH] \cdot [QAC]_s), \quad (51)$$

где W_i и W_{0i} – скорости генерации радикалов с катализатором и без него, $[QAC]_s$ – брутто-концентрация ЧАС, которая вносится в реакционную смесь в составе катализатора.

В таблице 14 сопоставлены удельные скорости генерации радикалов (параметры ω_i) для QAC–ГПК в мицеллярной среде в растворе хлорбензола и для QAC, адсорбированных на носителе и внесенных в стирол, содержащий ГПК. ЦТАБ и ACh хорошо сорбируются на целлюлозе и монтмориллоните (см. таблицу 12), что позволяет внести в мономер высокие брутто-концентрации ЧАС. Однако, каталитическая активность иммобилизованных ЧАС в разложении ROOH на радикалы ниже, чем в мицеллярном растворе. При адсорбции на твердом носителе, по-видимому, уменьшаются степени свободы для ЧАС и затрудняется доступ гидропероксида, что приводит к уменьшению скорости генерации радикалов.

Таблица 14 — Брутто-концентрации ЧАС и удельные скорости генерации радикалов в процессе полимеризации стирола при температуре 60°C и 0.05 М ГПК [218, 219]

№	Носитель	ЦТАБ		ACh	
		$[QAC]_s$, mM	$\omega_i \cdot 10^4$, (M c) ⁻¹	$[QAC]_s$, mM	$\omega_i \cdot 10^4$, (M c) ⁻¹
1	—	1.00	38.0	1.5	8.50
2	M	21.30	1.5	45.0	0.30
3	Cel	10.50	16.0	29.0	1.10
4	Chi	0.55	16.7	1.4	0.05

Относительно невысокое значение удельной скорости для ЦТАБ/М связано с влиянием подложки на гетеролитический распад ГПК с образованием фенола. С другой стороны, относительно высокие значения ω_i для Chi/ЦТАБ и Chi/ACh формально обусловлены низкой адсорбцией ЧАС на Chi, а также могут указывать на участие аминогрупп Chi в инициировании цепей по реакции с ROOH. Специальными опытами было показано, что добавки немодифицированного Chi ускоряют окисление липидов подобно добавкам Chi/ЦТАБ.

Гидрофильные производные Ch, аналогично ACh, хемосорбируются на Cel (см. таблицу 15), с которой они могут связываться не только как R_4N^+ , но и за счет водородных связей. Гетерогенные катализаторы, полученные путем хемосорбции Ch, ACh и LCh на микрокристаллической целлюлозе, были испытаны в качестве катализаторов распада ГПК в модельной реакции радикальной полимеризации стирола. На рисунке 37 представлены кинетические кривые конверсии и приведенной скорости полимеризации $W/[M]$ в радикальной полимеризации стирола в присутствии 50 мМ ГПК и 4 мас. % катализаторов Cel/ACh, Cel/Ch и Cel/LCh. Видно, что добавки катализаторов Cel/ACh и Cel/Ch увеличивают начальные скорости полимеризации, а Cel/LCh практически не оказывает действия на начальную скорость и конверсию стирола.

Таблица 15 — Величина адсорбции Γ производных Ch на поверхности Cel, экспериментальные скорости полимеризации $(W/M_0)^*$ стирола и расчетные скорости инициирования цепей W_i в присутствии катализаторов [218, 219]

Катализатор	ACh	Ch	LCh	Без катализатора
Адсорбция ЧАС, $\Gamma \cdot 10^4$, моль/г	7.9 ± 1.2	21 ± 3	19.4 ± 2.9	—
$(W/[M_0]) \cdot 10^6$, с ⁻¹	5.7 ± 0.8	5.6 ± 0.8	4.4 ± 0.6	4.3 ± 0.6
$W_i \cdot 10^8$, М/с	7.3 ± 1.1	7.2 ± 1.1	4.4 ± 0.6	4.1 ± 0.6

Влияние LCh проявляется только в 5%–ном снижении максимальной приведенной скорости (см. рисунок 37 б, кривая 3). Скорость инициирования радикальной полимеризации W_i рассчитывалась по уравнению (48).

Скорость полимеризации в присутствии Cel/ACh, Cel/Ch выше примерно в 1.33 раза по сравнению со скоростью полимеризации в отсутствие катализатора. На кривых зависимости $W/[M]$ от времени (см. рисунок 37б) наблюдаются два максимума: первый при конверсии 0.25, второй при 0.74–0.79. Если второй максимум связан с гель–эффектом и дальнейшим падением скорости в результате квадратичного обрыва цепи, то первый максимум связан с дополнительным гетерогенным иницированием с поверхности твердого носителя с иммобилизованными ACh и Ch и дальнейшим падением скорости за счет экранирования макромолекулами и продолжением полимеризации в объеме, которой соответствует кривая без катализатора (1). Следует отметить, что в случае мицеллярного иницирования (см. рисунок 33) на аналогичной зависимости приведенной скорости $W/[M]$ от времени наблюдается только один максимум, обусловленный гель–эффектом.

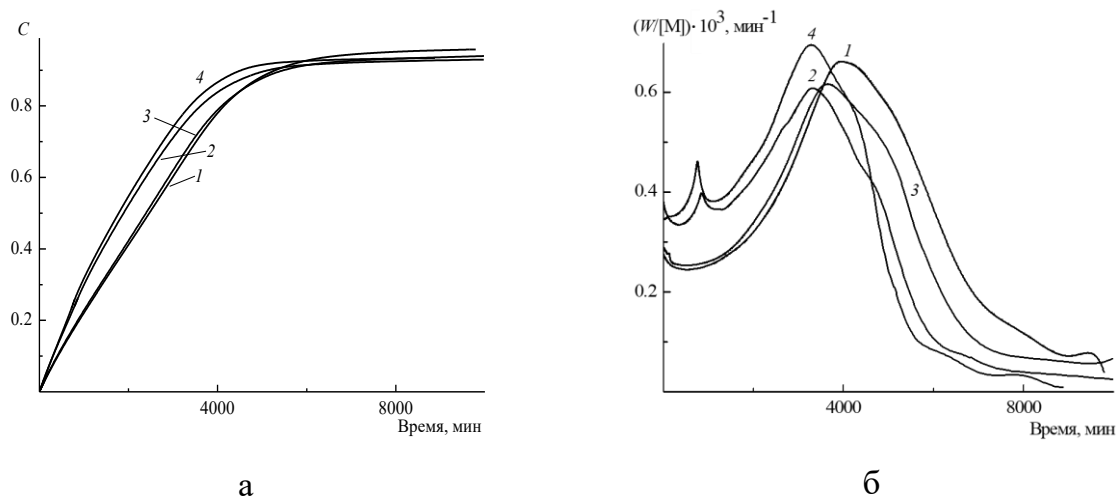


Рисунок 37 — Кинетические кривые полимеризации стирола, иницированной 0.05 М гидропероксида кумила, с добавками 4 мас. % гетерогенных катализаторов при температуре 60°C [218, 219]: а — зависимость конверсии C от времени; б — приведенной скорости полимеризации $W/[M]$ от времени. Цифрами обозначены катализаторы: 1 – без катализатора; 2 – ACh/Cel; 3 – LCh/Cel; 4 – Ch/Cel

4.2 Иммобилизация ЧАС на стекле и кремниевой пластинке

Генерация радикалов на поверхности твердого носителя при наличии в растворе гидропероксидов открывает принципиальную возможность получения полимерных покрытий путем радикальной полимеризации ненасыщенных соединений, инициированной адсорбированным на поверхности носителя ЧАС. С другой стороны, на поверхностях с хемосорбированными ЧАС в присутствии ROOH и ненасыщенных липидов могут протекать нежелательные реакции окислительной конденсации. Тонкие пленки были получены на плоских стеклах с адсорбционным слоем ЦТАБ или ACh, погруженных на два часа в стирол, содержащий ГПТБ (см. рисунок 38). На рисунке 38 приведены данные, полученные на СЭМ, по влиянию адсорбции ЦТАБ и ACh на монтмориллонит натрия, который представляет собой слоистый алюмосиликат. Адсорбат раздвигает слои и увеличивает эффективную поверхность сорбента.

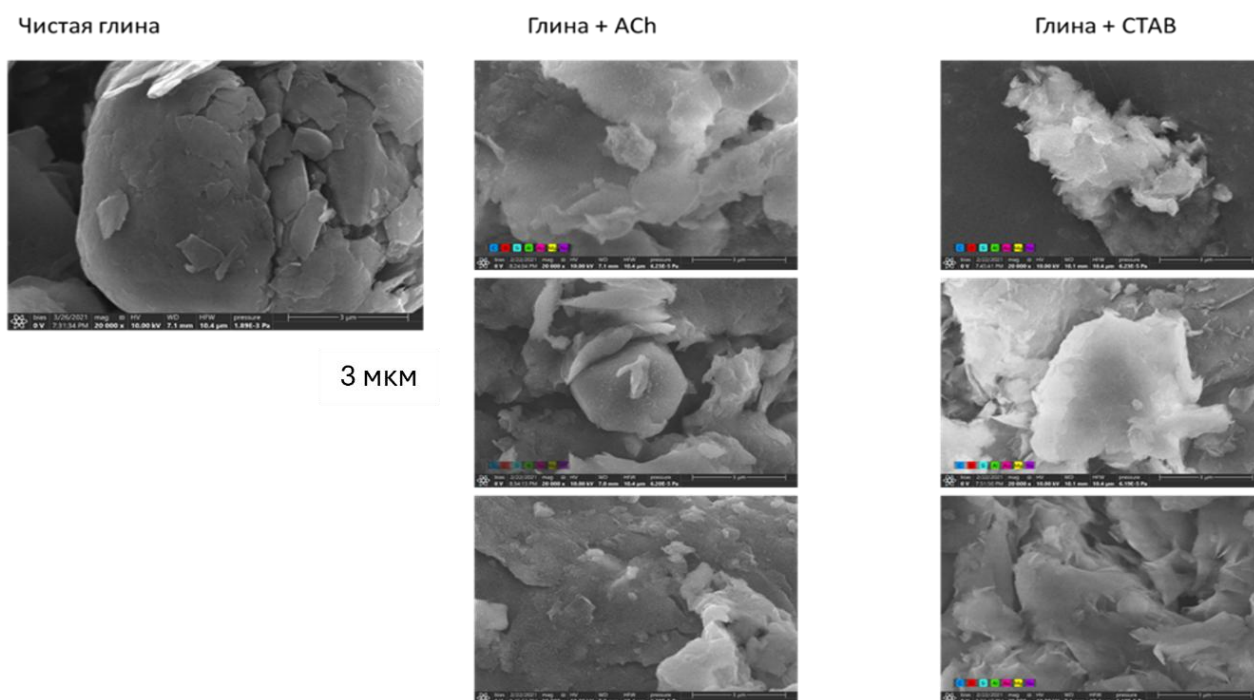


Рисунок 38 — Поверхность глины, модифицированная ЦТАБ и ACh

Исследование инициирования окислительной конденсации ненасыщенных липидов на плоской поверхности кремниевых пластинок с адсорбционным монослоем производных Ch показало, что в результате погружения на 2 ч в хлороформный раствор 20 мМ ГПК и ненасыщенного липида – яичного 1 мМ PCh, в состав которого входит около 60% остатков линолевой кислоты, на поверхности пластинок, предварительно обработанных Ch и ACh, выросли “холмики” сшитых фосфолипидов (см. рисунок 39а, 39б), а на пластинке с иммобилизованным LCh “холмики” не обнаружены (см. рисунок 39в).

LCh образует сетку на поверхности твердого носителя, недоступную для гидропероксида, и поэтому не влияет на его распад. Окислительную конденсацию PCh в присутствии гидропероксида на поверхности кремниевой пластинки с хемосорбированными ACh и Ch можно рассматривать как первый шаг в моделировании атеросклероза.

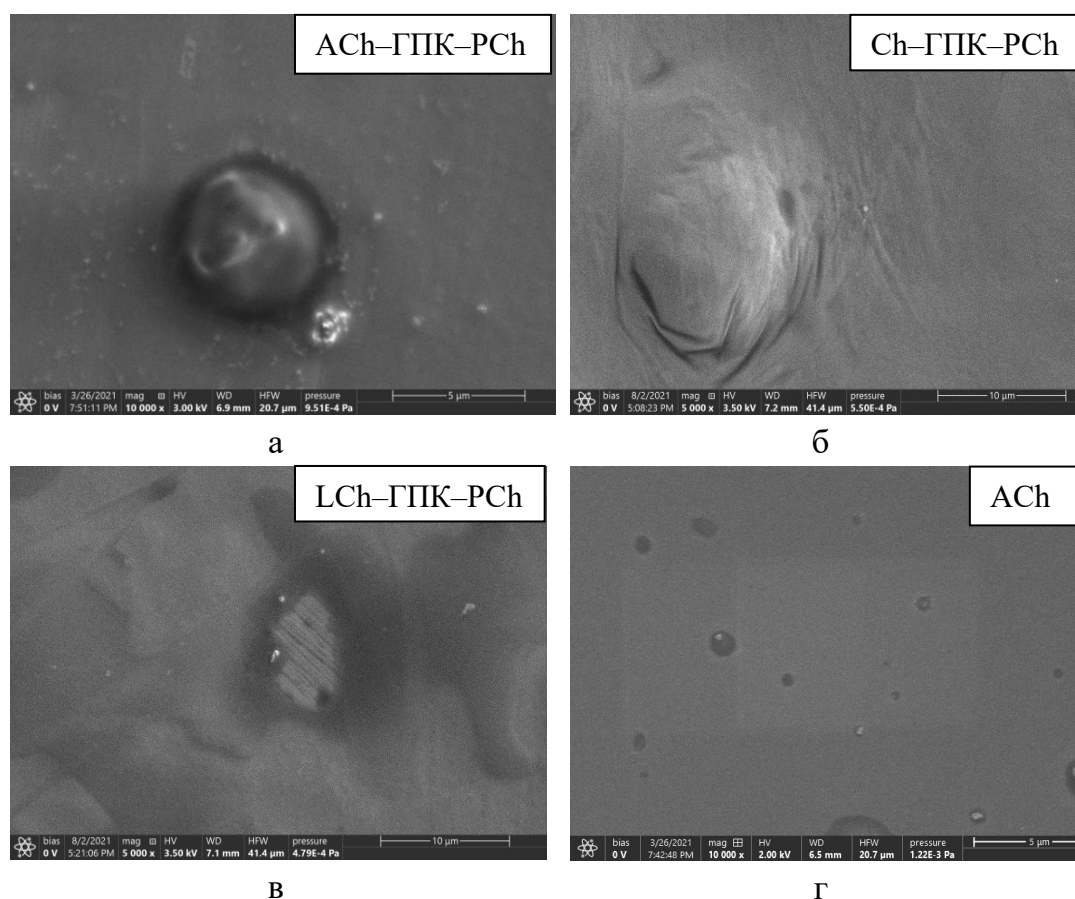


Рисунок 39 — СЭМ изображения участков кремниевых пластинок с иммобилизованными на них производных Ch, выдержанных в растворе 20 мМ ГПК и 1мМ PCh [205]: а — ACh; б — Ch; в — LCh; г — с первичным адсорбционным слоем ACh

4.3 Иммобилизация ЧАС на биополимерах

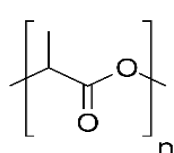
Бактериальная инфекция имплантированных материалов и устройств, таких как катетеры, кардиостимуляторы, коленные и тазобедренные имплантаты, является серьезной проблемой здравоохранения, вызывающей неблагоприятное влияние на качество жизни пациентов и высокие затраты [223]. Бактериальная адгезия к поверхности имплантата происходит в две фазы. Сначала бактерии конкурируют с клетками-хозяевами за связывание с внеклеточной матрицей или белками плазмы на поверхности, затем прикрепленные бактерии размножаются и группируются в биопленки, состоящие из многослойных экзополисахаридов, которые имеют низкий метаболизм без образования токсинов. Введение имплантата в организм повышает восприимчивость к биоматериалоцентрированной инфекции из-за повреждения эпителиального и слизистого барьеров при имплантации. Разрушение биопленок системно доставляемыми антибиотиками серьезно затруднено из-за сниженной чувствительности прикрепленных бактерий к антимикробной обработке [224]. Эта резистентность может быть вызвана снижением скорости роста биопленки, когда бактерии входят в стационарную фазу роста, или с затрудненной диффузией антибиотиков. Таким образом, инфекции, связанные с имплантатами, имеют тенденцию быть стойкими и резистентными к антибиотикам. Ингибирование бактериальной адгезии часто рассматривается как наиболее важный этап в предотвращении инфекции, ассоциированной с имплантом. Успешная терапия требует многоэтапных процедур, т. е. удаление зараженного устройства, внутривенная и пероральная терапия антибиотиками в течение недель или месяцев и повторная имплантация нового устройства. Многие концепции были исследованы и описаны в литературе для предотвращения инфекции имплантатов, включая биопассивные и биоактивные поверхности, либо с ковалентно присоединенной частью, либо с той, которая высвобождается в окружающую среду [225].

Материалы с противообрастающими и противомикробными свойствами были предметом большого интереса и обширных исследований. Полимеры могут быть включены в различные молекулярные и надмолекулярные организации путем управления длиной их цепи, химическими и механическими свойствами, что приводит к разработке поверхностей, которые можно использовать в самых разных биосистемах. Например, было показано, что на носителях с иммобилизованным

полиэтиленгликолем (ПЭГ), уменьшается количество белка, адсорбированного на поверхности биоматериала. Эти системы также были исследованы для понижения адгезии бактерий за счет уменьшения контакта между бактериями и поверхностью (без их уничтожения). В качестве альтернативы доказано, что полимеры с антимикробными агентами, такими как ЧАС, гуаниды, соли фосфония или антибиотики, убивают бактерии при контакте.

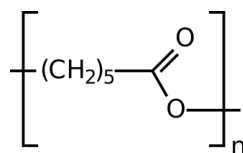
Существует ряд различных подходов к связыванию противомикробных агентов с полимерами. Среди этих подходов ковалентное присоединение биоактивных молекул к основной цепи полимера обеспечивает лучшую стабильность и однородность по сравнению с методами поверхностной физической сорбции. Были разработаны различные синтетические пути для ковалентного связывания видов с поверхностями (различные методы прививки). Полимерные щетки, статистические или блок-сополимеры, полученные этими методами, обеспечивают долговременную стабильность с широким диапазоном химических функций.

Исследование взаимодействия ACh с биополимерами – поли-3-гидроксибутиратом (ПГБ), полилактидом (ПЛА) и поликапролактоном (ПКЛ) (см. рисунок 40), используемыми в качестве материала для швов, а также способность полученных композиций генерировать радикалы в присутствии ROOH вызывают принципиальный интерес для создания новых биополимеров с антибактериальными свойствами. Полимеры ПГБ, ПЛА и ПКЛ являются биосовместимыми биоразлагаемыми полиэфирами, пригодными для получения волокон, нитей и нетканых материалов медицинского назначения с особыми свойствами, получаемыми путем поверхностной модификации, наноструктурирования волокнистых слоев, инкапсулирования биоактивных молекул.



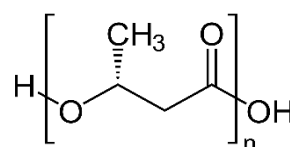
ПЛА

-[72]n



ПКЛ

-[114]n



ПГБ

-[86]n

Рисунок 40 — Формулы биосовместимых полимеров и молекулярные массы звена [224]

Биосовместимые полимеры ПЛА, ПГБ и ПКЛ растворяются в хлороформе с образованием полимерных наночастиц. Анализ размерных характеристик методом ДСР (см. рисунок 41), что добавление 1 мМ АСh к растворам полимеров приводит к уменьшению размеров (см. рисунки 40 и 41) [226]. На рисунке 41 представлено распределение частиц по интенсивности рассеянного ими света, показывающее какой вклад в общую интенсивность вносят частицы разного размера.

Для исследования взаимодействия биосовместимых полимеров и АСh был измерен электрохимический потенциал или дзета – потенциал (ζ – потенциал), возникающий на границе раздела между твердой поверхностью и жидкостью в коллоидных системах. Он характеризует заряд частиц в дисперсных системах, а его изменение свидетельствует о химической адсорбции частиц на поверхности.

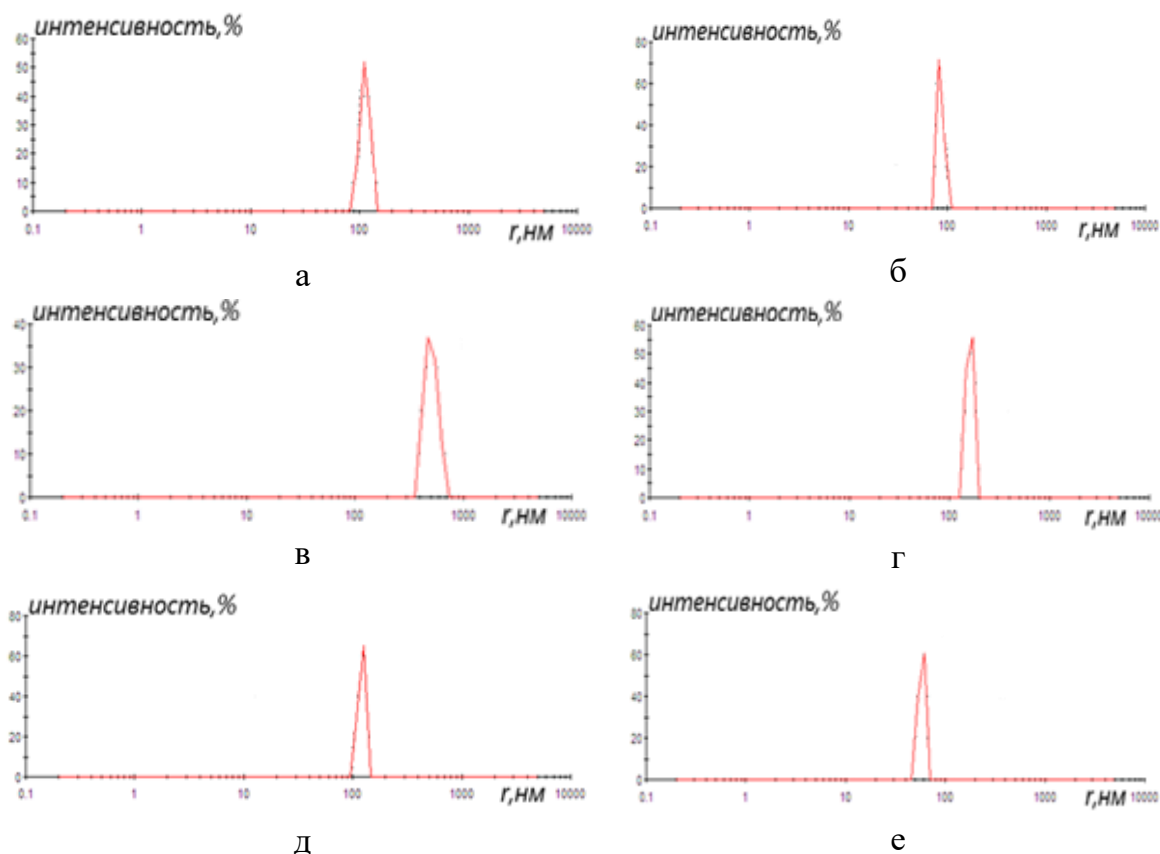


Рисунок 41 — Распределение частиц по интенсивности и ζ -потенциал для систем в хлороформе [226]: а — 10 г/л ПЛА; б — 10 г/л ПЛА– 1 мМ АСh; в — 10 г/л ПГБ; г — 10 г/л ПГБ– 1 мМ АСh; д — 10 г/л ПКЛ; е — 10 г/л ПКЛ– 1 мМ АСh

Уменьшение размеров наночастиц и снижение ζ – потенциала при добавлении ACh к растворам полимеров свидетельствует об их взаимодействии. Измерение скорости инициирования радикалов в присутствии ГПК показало, что индивидуальные полимеры тоже ускоряют образование радикалов. Можно было предположить, что в основе наблюдаемого уменьшения размеров лежит нейтрализация заряда глобул катионами ACh. Однако измерение ζ – потенциала в хлороформных растворах полимеров показало, что полимерные частицы заряжены положительно (см. таблицу 16).

Видно, что во всех случаях размеры полимерных частиц уменьшаются в присутствии ACh. ζ – потенциал для всех полимеров положительный. В случае ПЛА и ПГБ добавка ACh заметно уменьшает потенциал, однако в смеси ПКЛ с ACh ζ – потенциал практически такой же, как в растворе индивидуального ПКЛ. В работе [225] при определении ζ – потенциалов смесей ПГБ с Cel было обнаружено, что при замене растворителя (вода → ацетон → хлороформ) диспергированная в воде Cel имела стабильное значение дзета-потенциала -55 мВ, в ацетоне -12 мВ, а в хлороформе ζ – потенциал увеличился до $+50$ мВ. Примечательно, что при смешении Cel с раствором ПГБ в хлороформе наблюдалось увеличение ζ – потенциала до $+170$ мВ, что свидетельствует о положительном заряде полимерных частиц ПГБ в этом случае.

Таблица 16 — Влияние 1 мМ ACh на средний размер r и ζ – потенциала микроагрегатов ПЛА, ПГБ и ПКЛ, образующихся в хлороформе 10 г/л [226]

Система	ПЛА	ПЛА +ACh	ПГБ	ПГБ +ACh	ПКЛ	ПКЛ +ACh
r , нм	110 ± 17	90 ± 14	500 ± 80	150 ± 23	120 ± 18	55 ± 8
Отношение размеров	1.5		3.3		2.2	
ζ -Потенциал, мВ	+18.2	+2.2	+3.3	+0.4	+3.2	+3.1
Отношение ζ -потенциалов	8.30		8.25		1.03	

Положительный заряд полиэфиров связан с протонированием карбонильных групп, поскольку уменьшение положительного потенциала полиэфиров коррелирует с уменьшением брутто-концентрации карбонильных групп $[C=O]$ в 1% растворе полиэфиров, рассчитанная как отношение к молекулярной массе одного звена полиэфира (см. таблицу 17).

Измерение скорости инициирования радикалов в присутствии 20 мМ ГПК показало, что индивидуальные полимеры тоже ускоряют образование радикалов. При этом скорость инициирования в растворах полиэфиров почти на порядок превышает скорость инициирования при участии ACh – $W_{iACh} = 2.4 \cdot 10^{-9}$ М/с (см. таблицу 17). При добавлении ACh наблюдается синергизм в инициировании радикалов, т.е. скорость инициирования в смеси больше, чем сумма индивидуальных скоростей. Синергическое действие оценивалось как отношение $W_{i\Sigma}$ – скорости инициирования радикалов в смеси биополимер – ACh – ГПК к ΣW_i – сумме скоростей инициирования при участии ACh и биополимера по отдельности.

Таким образом, из полученных данных следует что в среде хлороформа имеет место молекулярное взаимодействие полиэфиров с ACh, что проявляется в уменьшении размеров и снижении ζ – потенциалов наночастиц, образующихся в растворе. В смеси полиэфиров с ACh в присутствии гидропероксидов наблюдается синергизм в генерировании радикалов. Наибольшие эффекты проявляются в сочетаниях ACh с ПГБ.

Таблица 17 — Синергическое действие ACh в инициировании радикалов и брутто - концентрация карбонильных групп в хлороформе 10 г/л [226]

Система	ПЛА -[72]n	ПЛА +ACh	ПГБ -[86]n	ПГБ +ACh	ПКЛ -[114]n	ПКЛ +ACh
$W_i \cdot 10^8$ М/с	1.80±0.27	2.6±0.4	1.40±0.21	6.9±1.0	2.3±0.4	4.4±0.7
$W_{i\Sigma}/(\Sigma W_i)$	1.25		4.20		1.73	
$[C=O]$, М	0.140		0.120		0.088	

Взаимодействие ACh с ПЛА и ПГБ открывает перспективы для создания биополимерных волокнистых материалов, включающих ACh, с новыми свойствами, в том числе бактерицидными, которые могут использоваться в биомедицине. В случае ПЛА и ПГБ добавка ACh заметно уменьшает потенциал, однако в смеси ПКЛ с ACh ζ – потенциал практически такой же, как в растворе индивидуального ПКЛ.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Определены кинетические закономерности генерации радикалов в мицеллярных системах ЧАС–ROOH в органических средах. Проведена оценка влияния природы ЧАС, ROOH, среды и добавок холестерина на скорость генерации радикалов. Показано, что эндогенные ЧАС Ch и ACh в органических средах образуют с ROOH совместные микроагрегаты, в которых каталитически ускоряется распад ROOH на радикалы. В то же время катион– π взаимодействие R_4N^+ с ароматическими фрагментами в растворителе и ROOH уменьшает скорость генерации радикалов.

2. Имобилизованы ЧАС на твердых носителях и установлены кинетические характеристики радикально-цепных процессов полимеризации стирола и ММА, инициированных гетерогенными катализаторами в сочетании с ROOH. Показано, что Ch и ACh, имобилизованные на твердых носителях, сохраняют способность катализировать распад ROOH на радикалы и инициировать радикальные процессы полимеризации и окисления.

3. Получены размерные характеристики и значения ζ -потенциалов для сочетаний биополимеров (CeI, ПЛА, ПГБ и ПКЛ) с ACh. Установлена степень их совместного влияния на генерацию радикалов в системе ACh–ROOH. Показано, что в присутствии ROOH в смесях полиэфиров с ACh наблюдается синергизм в генерации радикалов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hegstad K., Langsrud S., Lunestad B., Scheie A., Sunde M., Yazdankhah S. Does the wide use of quaternary ammonium compounds enhance the selection and spread of antimicrobial resistance and thus threaten our health? // *Microbial Drug Resistance*. — 2010. — V. 16, № 2. — P. 91–104.
2. Kwaśniewska D., Chen Y., Wieczorek D. Biological activity of quaternary ammonium salts and their derivatives // *Pathogens*. — 2020. — V. 9, № 6. — 459: 1–12.
3. Vereshchagin A.N., Frolov N.A., Egorova K.S., Seitkalieva M.M., Ananikov V.P. Quaternary ammonium compounds (QACs) and ionic liquids (ILs) as biocides: from simple antiseptics to tunable antimicrobials // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2021. — V. 22, № 13. — 6793: 1–82.
4. Nadagouda M.N., Vijayasarathy P., Sin A., Nam H., Khan S., Parambath J.B.M., Mohamed A.A., Han C. Antimicrobial activity of quaternary ammonium salts: structure-activity relationship // *Medicinal Chemistry Research*. — 2022. — V. 31, № 10. — P. 1663–1678.
5. Kasaikina O.T., Krugovov D.A., Mengele E.A. Unusual antioxidant effects in multiphase and complex systems // *European Journal of Lipid Science and Technology*. — 2017. — V. 119, № 6. — 1600286: 1–9.
6. Cox M.A., Bassi C., Saunders M.E., Nechanitzky R., Morgado-Palacin I., Zheng C., Mak T.W. Beyond neurotransmission: acetylcholine in immunity and inflammation // *Journal of Internal Medicine*. — 2020. — V. 287, № 2. — P. 120–133.
7. Domagk G. Eine neue Klasse von Desinfektionsmitteln // *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. — 1935. — V. 61, № 21. — P. 829–832.
8. Gerba C.P. Quaternary ammonium biocides: efficacy in application // *Applied and Environmental Microbiology*. — 2014. — V. 81, № 2. — P. 464–469.
9. Jiao Y., Niu L., Ma S., Li J., Tay F.R., Chen J. Quaternary ammonium-based biomedical materials: state-of-the-art, toxicological aspects and antimicrobial resistance // *Progress in Polymer Science*. — 2017. — V. 71. — P. 53–90.
10. Russell A.D. Similarities and differences in the responses of microorganisms to biocides // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. — 2003. — V. 52, № 5. — P. 750–763.

11. Bentley R. What is an antibiotic? // *Advances in Applied Microbiology*. — 2003. — V. 52. — P. 303–331.
12. Barros A.C., Luis F. Melo, Pereira A. A multi-purpose approach to the mechanisms of action of two biocides (benzalkonium chloride and dibromonitripropionamide): discussion of *Pseudomonas fluorescens*' viability and death // *Front Microbiology*. — 2022. — V. 13. — 842414: 1–13.
13. Liwa A.C., Jaka H. Antimicrobial resistance: mechanisms of action of antimicrobial agents // *The Battle Against Microbial Pathogens: Basic Science, Technological Advances and Educational Programs*. — 2015. — V. 5. — P. 876–885.
14. Akhova A.V., Tkachenko A.G. ATP/ADP alteration as a sign of the oxidative stress development in *Escherichia coli* cells under antibiotic treatment // *FEMS Microbiology Letters*. — 2014. — V. 353, № 1. — P. 69–76.
15. Chapman J.S. Biocide resistance mechanisms // *International Biodeterioration and Biodegradation*. — 2003. — V. 51, № 2. — P. 133–138.
16. Jones I.A., Joshi L.T. Biocide use in the antimicrobial era: a review // *Molecules*. — 2021. — V. 26, № 8. — 2276: 1–11.
17. Schenten L. Biocide resistance as a result of exposure to biocides used in hydraulic fracturing // *Open Access Master's Report, Michigan Technological University*. — 2020. — 38 p.
18. Lambert P.A., Maillard J.Y., Fraise A.P. Mechanisms of action of biocides / *Preservation and sterilization* — Ed. by A.P. Fraise, P.A. Lambert, J.Y. Maillard // Oxford: Blackwell Publishing, 2004. — P. 139–153. — 688 p.
19. Amjad Z. The science and technology of industrial water treatment. — Boca Raton, CRC Press, 2010. — 530 p.
20. Campa M.F., Techtmann S.M., Ladd M.P., Yan J., Patterson M., Amaral A.G.M. Surface water microbial community response to the biocide 2, 2-dibromo-3-nitripropionamide, used in unconventional oil and gas extraction // *Applied and Environmental Microbiology*. — 2019. — V. 85, № 21. — e01336–19: 1–18.
21. Parvekar P., Palaskar J., Metgud S., Maria R., Dutta S. The minimum inhibitory concentration (MIC) and minimum bactericidal concentration (MBC) of silver nanoparticles against *Staphylococcus aureus* // *Biomaterial Investigations in Dentistry*. — 2020. — V. 7, № 1. — P. 105–109.

22. Fleischmann S., Robben C., Alter T., Rossmanith P., Mester P. How to evaluate non-growing cells—current strategies for determining antimicrobial resistance of VBNC bacteria // *Antibiotics*. — 2021. — V. 10, № 2. — 115: 1–24.

23. Emerson J.B., Adams R.I., Román C.M.B., Brooks B., Coil D.A., Dahlhausen K. Schrödinger's microbes: Tools for distinguishing the living from the dead in microbial ecosystems // *Microbiome*. — 2017. — V. 5. — P. 1–23.

24. Timofeeva L., Kleshcheva N. Antimicrobial polymers: mechanism of action, factors of activity, and applications // *Applied Microbiology Biotechnology*. — 2010. — V. 89. — P. 475–492.

25. Makvandi P. Antibacterial quaternary ammonium compounds in dental materials: a systematic review // *Dental Materials*. — 2018. — V. 34, № 6. — P. 851–867.

26. Imazato S., Ma S., Chen J.H., Xu H.H. Therapeutic polymers for dental adhesives: loading resins with bio-active components // *Dental Materials*. — 2014. — V. 30, № 1. — P. 97–104.

27. Ma S., Imazato S., Takahashi Y., Kiba W., Takeda K., Izutani N. Mechanism of detoxification of the cationic antibacterial monomer 12-methacryloyloxydodecylpyridiniumbromide (MDPB) by N-acetyl cysteine // *Dental Materials*. — 2013. — V. 29, № 12. — P. 1219–1227.

28. Zhang S., Ding S., Yu J., Chen X., Lei Q., Fang W. Antibacterial activity, in vitro cytotoxicity, and cell cycle arrest of gemini quaternary ammonium surfactants // *Langmuir*. — 2015. — V. 31, № 44. — P. 12161–12169.

29. Tischer M., Pradel G., Ohlsen K., Holzgrabe U. Quaternary ammonium salts and their antimicrobial potential: targets or nonspecific interactions? // *ChemMedChem*. — 2012. — V. 7, № 1. — P. 22–31.

30. Jiang S. Study on antibacterial behavior of insoluble quaternary ammonium // *Journal of Applied Polymer Science*. — 2006. — V. 99, № 5. — P. 2389–2394.

31. Inacio A.S., Costa G.N., Domingues N.S., Santos M.S., Moreno A.J., Vaz W.L. Mitochondrial dysfunction is the focus of quaternary ammonium surfactant toxicity to mammalian epithelial cells // *Antimicrob Agents and Chemotherapy*. — 2013. — V. 57, № 6. — P. 2631–2639.

32. Jiao Y., Ma S., Wang Y., Li J., Shan L., Sun J. Methacryloxyethyl cetyl ammonium chloride induces DNA damage and apoptosis in human dental pulp cells via generation of

oxidative stress // *International Journal of Biological Science*. — 2016. — V. 12, № 5. — P. 580–593.

33. Green J.B.D., Fulghum T., Nordhaus M.A. A review of immobilized antimicrobial agents and methods for testing // *Biointerphases*. — 2011. — V. 6, № 4. — P. MR13–MR28.

34. Malek N.A.N., Williams C.D., Dhanabal S., Bhall H.S., Ibrahim N. Natural clinoptilolite and chabazite as carrier for antibacterial agents of cetylpyridinium chloride (CPC) and silver // *Applied Mechanics and Materials*. — 2014. — V. 606. — P. 29–33.

35. Bakhtiary S., Shirvani M., Shariatmadari H. Adsorption–desorption behavior of 2,4-D on NCP-modified bentonite and zeolite: implications for slow-release herbicide formulations // *Chemosphere*. — 2013. — V. 90, № 2. — P. 699–705.

36. Ke Y.L., Jiao L.F., Song Z.H., Xiao K., Lai T.M., Lu J.J., Hu C.H. Effects of cetylpyridinium-montmorillonite, as alternative to antibiotic, on the growth performance, intestinal microflora and mucosal architecture of weaned pigs // *Animal Feed Science and Technology*. — 2014. — V. 198. — P. 257–262.

37. Yunoki S., Kohta M., Ohyabu Y., Sekiguchi M., Kubo T., Iwasaki T. Electrostatic immobilization of cetylpyridinium chloride to poly (vinyl alcohol) hydrogels for the simple fabrication of wound dressings with the suppressed release of antibacterial agents // *Journal of Applied Polymer Science*. — 2014. — V. 131, № 13. — 40456: 1–9.

38. Li Z., Gallus L. Surface configuration of sorbed hexadecyltrimethylammonium on kaolinite as indicated by surfactant and counterion sorption, cation desorption, and FTIR // *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. — 2005. — V. 264, № 1–3. — P. 61–67.

39. Xi Y., Mallavarapu M., Naidu R. Preparation, characterization of surfactants modified clay minerals and nitrate adsorption // *Applied Clay Science*. — 2010. — V. 48, № 1–2. — P. 92–96.

40. Alkaram U.F., Mukhlis A.A., Al-Dujaili A.H. The removal of phenol from aqueous solutions by adsorption using surfactant-modified bentonite and kaolinite // *Journal of Hazardous Materials*. — 2009. — V. 169, № 1–3. — P. 324–332.

41. Makvandi P., Jamaledin R., Jabbari M., Nikfarjam N., Borzacchiello A. Antibacterial quaternary ammonium compounds in dental materials: a systematic review // *Dental Materials*. — 2018. — V. 34, № 6. — P. 851–867.

42. Ayfer B., Dizman B., Elasri M.O., Mathias L.J., Avci D. Synthesis and antibacterial activities of new quaternary ammonium monomers // *Designed Monomers and Polymers*. — 2005. — V. 8, № 5. — P. 437–451.
43. Imazato S., Ma S., Chen J.H., Xu H.H.K. Therapeutic polymers for dental adhesives: loading resins with bio-active components // *Dental Materials*. — 2014. — V. 30, № 1. — P. 97–104.
44. Perinelli D.R., Petrelli D., Vitali L.A., Vllasaliu D., Cespi M., Giorgioni G. Quaternary ammonium surfactants derived from leucine and methionine: novel challenging surface-active molecules with antimicrobial activity // *Journal of Molecular Liquids*. — 2019. — V. 283. — P. 249–256.
45. Березин И.В., Мартинек К., Яцимирский А.К. Физико-химические основы мицеллярного катализа // *Успехи химии*. — 1973. — Т. 42, № 10. — С. 1729–1756.
46. Martinek K., Levashov A.A., Berezin I.V. Mechanism of the catalysis by functional micelles containing a hydroxy group. A model of action of serine proteinases // *Tetrahedron Letters*. — 1975. — V. 16, № 15. — P. 1275–1278.
47. Martinek K., Levashov A.V., Klyachko N., Khmelnitski Y.L., Berezin I.V. Micellar enzymology // *European Journal of Biochemistry*. — 1986. — V. 155, № 3. — P. 453–468.
48. Bunton C.A. Micellar catalysis and inhibition. Sources of rate enhancements in functional and nonfunctional micelles // *Pure and Applied Chemistry*. — 1977. — V. 49. — P. 969–979.
49. Connor J.O., Lomax D., Ramage E. Exploitation of reversed micelles as membrane mimetic reagents // *Advances in Colloid and Interface Science*. — 1984. — V. 20, № 1. — P. 21–97.
50. Friberg S. *Organized solutions: surfactants in science and technology*. — New York: CRC Press, 1992. — 383 p.
51. Cross J., Singer E.J. *Cationic surfactant: analytical and biological evaluation*. — New York: CRC Press, 1994. — 392 p.
52. Абрамзон А.А. *Поверхностные явления и поверхностно-активные вещества*. — М.: Химия, 1984. — 392 с.
53. Hamley I.W. *Introduction to soft matter: polymers, colloids, amphiphils, and liquid crystals*. — Chichester: Wiley, 2000. — 342 p.

54. Русанов А.И., Щёкин А.К. Мицеллообразование в растворах поверхностно-активных веществ. — Санкт-Петербург: Лань, 2016. — 610 с.
55. Сумм Б.Д. Основы коллоидной химии. — Москва: Академия, 2006. — 240 с.
56. Фридрихсберг Д.А. Курс коллоидной химии. — Санкт-Петербург: Химия, 1995. — 400 с.
57. Шукин Е.Д., Перцов А.В., Амелина Е.А. Коллоидная химия. — Москва: Высшая школа, 2004. — 445 с.
58. Arsene M.L., Răut I., Călin M., Jecu M.L., Doni M., Gurban A.M. Versatility of reverse micelles: from biomimetic models to nano (bio)sensor design // *Processes*. — 2021. — V. 9, № 2. — 345: 1–42.
59. Nageli C.W., Schwendener S. Das Mikroskop Theorie und Anwendung desselben. — Leipzig: Engelmann, 1877. — 629 p.
60. Krafft F., Funcke R. Über die Einwirkung des Wassers auf Heptylaminseifen // *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*. — 1900. — V. 33, №. 3. — P. 3210–3212.
61. Reyhler A. Beiträge zur kenntnis der seifen // *Zeitschrift für Chemie und Industrie der Kolloide*. — 1913. — V. 12. — P. 277–283.
62. Frankel E.N. Lipid Oxidation. — Glasgow: Bell and Bain Limited, 1998. — 300 p.
63. Zana R. Dynamics of surfactant self-assemblies. Micelles, microemulsions, vesicles, and lyotropic phases. — Strasbourg: CRC Press, 2005. — 536 p.
64. Абрамсон А.А. Поверхностно-активные вещества, свойства и применение. — Ленинград: Химия, 1981. — 304 с.
65. Ершов Ю. А. Коллоидная химия. Физическая химия дисперсных систем. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 352 с.
66. Singh K., Iqbal M.K., Shukla V.K., Shuaib M. Microemulsions: current trends in novel drug delivery systems // *Journal of Pharmaceutical Chemical and Biological Science*. — 2014. — V. 1, № 1. — P. 39–51.
67. Groo A.C., Matougui N., Umerska A., Saulnier P. Reverse micelle-lipid nanocapsules: A novel strategy for drug delivery of the plectasin derivate AP138 antimicrobial peptide // *International Journal of Nanomedicine*. — 2018. — V. 13. — P. 7565–7574.

68. Mohd-Setapar S.H., Mohamad-Aziz S.N., Chuong C.S., Yunus M.A.C., Zaini M.A.A., Kamaruddin M.J. A review of mixed reverse micelle system for antibiotic recovery // *Chemical Engineering Communications*. — 2014. — V. 201, № 12. — P. 1664–1685.
69. Lone I.H., Radwan N.R.E., Aslam J., Akhter A. Concept of reverse micelle method for the synthesis of nano-structured material // *Current Nanoscience*. — 2019. — V. 15, № 2. — P. 129–136.
70. Хмельницкий Ю.Л., Левашов А.В., Клячко Н.Л., Мартинек К. Микрогетерогенная среда для химических (ферментативных) реакций на основе коллоидного раствора воды в органическом растворителе // *Успехи химии*. — 1984. — Т. 53, № 4. — С. 545–565.
71. Березин И.В. Действие ферментов в обращенных мицеллах. — Москва: Наука, 1985. — 40 с.
72. Gupte A., Nagarajan R., Kalira A. Enzymatic oxidation of cholesterol in reverse micelles // *Industrial and Engineering Chemistry Research*. — 1995. — V. 34, № 8. — P. 2910–2992.
73. Gonçalves R. A., Holmberg K., Lindman B. Cationic surfactants: a review // *Journal of Molecular Liquids*. — 2023. — V. 375. — 121335: 1–11.
74. Lipshutz B.H., Ghorai S., Cortes-Clerget M. The hydrophobic effect applied to organic synthesis: recent synthetic chemistry “in water” // *Chemistry – A European Journal*. — 2018. — V. 24, № 26. — P. 6672–6695.
75. Sharma R., Gupta B., Yadav T., Sinha S., Sahu A.K., Karpichev Y., Gathergood N., Marek J., Kuca K., Ghosh K.K. Degradation of organophosphate pesticides using pyridinium based functional surfactants // *ACS Sustainable Chemistry and Engineering*. — 2016. — V. 4, № 12. — P. 6962–6973.
76. Sorella G.La., Strukul G., Scarso A. Recent advances in catalysis in micellar media // *Green Chemistry*. — 2015. — V. 17, № 2. — P. 644–683.
77. Han X., Balakrishnan V.K., Buncel E. Alkaline degradation of the organophosphorus pesticide fenitrothion as mediated by cationic C12, C14, C16, and C18 surfactants // *Langmuir*. — 2007. — V. 23, № 12. — P. 6519–6525.
78. Кузнецова Д.А., Габдрахманов Д.Р., Васильева Э.А., Лукашенко С.С., Ахтамянова Л.Р., Сираев И.Ш., Захарова Л.Я. Супрамолекулярные каталитические

системы на основе катионного амфифила и полистиролсульфоната натрия для расщепления фосфорорганических экотоксикантов // Журнал органической химии. — 2019. — Т. 55, № 1. — С. 22–29.

79. Vasileva L., Gaynanova G., Zueva I., Lyubina A., Amerhanova S., Buzyurova D., Babaev V., Voloshina A., Petrov K., Zakharova L. Transdermal delivery of 2-PAM as a tool to increase the effectiveness of traditional treatment of organophosphate poisoning // International Journal of Molecular Sciences. — 2022. — V. 23, № 23. — 14992: 1–17.

80. Amitai G., Plotnikov A., Chapman S., Lazar S., Gez R.L., Shurrush K.A., Cohen G., Solmesky L.J., Barr H., Russell A.J. Non-quaternary oximes detoxify nerve agents and reactivate nerve agent-inhibited human butyrylcholinesterase // Communications Biology. — 2021. — V. 4, № 1. — 573: 1–8.

81. Delfino R.T., Ribeiro T.S., Figueroa-Villar J.D. Organophosphorus compounds as chemical warfare agents: a review // Journal of the Brazilian Chemical Society. — 2009. — V. 20, № 3. — P. 407–428.

82. Cognigni A., Gaertner P., Zirbs R., Peterlik H., Prochazka K., Schröder C., Bica K. Surface-active ionic liquids in micellar catalysis: impact of anion selection on reaction rates in nucleophilic substitutions // Physical Chemistry Chemical Physics. — 2016. — V. 18, № 19. — P. 13375–13384.

83. Миргородская А.Б., Валеева Ф.Г., Кушназарова Р.А., Лукашенко С.С., Захарова Л.Я. Каталитический эффект мицеллярных систем на основе гидроксипиперидиниевых поверхностно активных веществ в процессах гидролиза п-нитрофенилфосфоната // Кинетика и катализ. — 2020. — Т. 61, № 6. — С. 819–825.

84. Wilson I.B., Ginsburg B. A powerful reactivator of alkylphosphateinhibited acetylcholinesterase // Biochimica et Biophysica Acta. — 1955. — V. 18. — P. 168–170.

85. Jonczyk J., Kukułowicz J., Łatka K., Malawska B., Jung Y.S., Musilek K., Bajda M. Molecular modeling studies on the multistep reactivation process of organophosphate-inhibited acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase // Biomolecules. — 2021. — V. 11, № 2. — 169: 1–21.

86. Сирота Т.В., Касаикина О.Т. Влияние поверхностно-активных веществ на окисление парафиновых углеводородов // Нефтехимия. — 1994. — Т. 34, № 5. — С. 467–472.

87. Сирота Т.В., Евтеева Н.М., Касаикина О.Т. Влияние ПАВ на распад гидропероксидов парафиновых углеводородов // Нефтехимия. — 1996. — Т. 36, № 2. — С. 169–174.
88. Csanyi L.J., Jaky K. Liquid-phase oxidation of hydrocarbons in the presence of different types of phase-transfer reagents // Journal of Molecular Catalysis A: Chemical. — 1997. — V. 120, № 1–3. — P. 125–138.
89. Карташева З.С., Максимова Т.В., Сирота Т.В., Коверзанова Е.В., Касаикина О.Т. Влияние поверхностно-активных веществ на окисление этилбензола. Действие цетилтриметиламмоний бромида // Нефтехимия. — 1997. — Т. 37, № 3. — С. 249–253.
90. Kasaikina O.T., Kortenska V.D., Kartasheva Z.S., Kuznetsova G.M., Maximova T.V., Sirota T.V., Yanishlieva N.V. Hydrocarbon and lipid oxidation in micro heterogeneous systems formed by surfactants or nanodispersed Al_2O_3 , SiO_2 and TiO_2 // Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects. — 1999. — V. 149, № 1–3. — P. 29–38.
91. Mancuso J.R., McClements D.J., Decker E.A. The effects of surfactant type, pH, and dictators on the oxidation of salmon oil-in-water emulsions // Journal of Agricultural and Food Chemistry. — 1999. — V. 47, № 10. — P. 4112–4116.
92. McClements D.J., Decker E.A. Lipid oxidation in oil-in-water emulsions: impact of molecular environment on chemical reactions in heterogeneous food systems // Journal of Food Science. — 2000. — V. 65, № 8. — P. 1270–1282.
93. Эмануэль Н.М., Лясковская Ю.Н. Торможение процессов окисления жиров. — Москва: Пищепродукты, 1961. — 359 с.
94. Эмануэль Н.М., Денисов Е.Т., Майзус З.К. Цепные реакции окисления углеводородов в жидкой фазе. — Москва: Наука, 1965. — 375 с.
95. Denisov E.T., Afanas'ev I.B. Oxidation and antioxidants in organic chemistry and biology. — Boca Raton: CRC Press, 2005. — 981 p.
96. Frankel E.N. Lipid Oxidation. — Dundee: The Oily Press, 1998. — 300 p.
97. Kamal-Eldin A. Lipid oxidation pathways. — New York: AOCS Publishing, 2003. — 323 p.

98. Denisov E., Denisova T. Handbook of antioxidants: bond dissociation energies, rate constants, activation energies and enthalpies of reactions. — Boca Raton: CRC Press, 2000. — 289 p.
99. Decker E.A. Strategies for manipulating the prooxidative/antioxidative balance of foods to maximize oxidative stability // Trends in Food Science and Technology. — 1998. — V. 9, № 6. — P. 241–248.
100. Trunova N.A., Kartasheva Z.S., Maksimova T.V. Decomposition of cumene hydroperoxide in the systems of normal and reverse micelles formed by cationic surfactants // Colloid Journal. — 2007. — V. 69, № 5. — P. 655–659.
101. Nuchi C.D., Hernandez P., McClements D.J., Decker E.A. Ability of lipid hydroperoxides to partition into surfactant micelles and alter lipid oxidation rates in emulsions // Journal of Agricultural and Food Chemistry. — 2002. — V. 50, № 19. — P. 5445–5449.
102. Оганесова Э.Ю., Бакунин В.Н., Бордубанова Е.Г., Кузьмина Г.Н., Паренаго О.П. Влияние условий жидкофазного высокотемпературного окисления гексадекана на механизм процесса // Нефтехимия. — 2005. — Т. 45, № 4. — С. 294–300.
103. Chaivasit W., Elias R.J., McClements D.J., Decker E.A. Role of physical structures in bulk oil on lipid oxidation // Critical Reviews in Food Science and Nutrition. — 2007. — V. 47, № 3. — P. 299–317.
104. Касаикина О.Т., Карташева З.С., Писаренко Л.М. Влияние поверхностно-активных веществ на жидкофазное окисление углеводов и липидов // Журнал общей химии. — 2008. — Т. 78, № 8. — С. 1298–1309.
105. Kasaikina O.T., Kancheva V.D., Maximova T.V., Kartasheva Z.S., Yanishlieva N.V., Kondratovich V.G., Totseva I.R. Catalytic effect of amphiphilic components on the lipid oxidation and lipid hydroperoxide decomposition // Oxidation Communications. — 2006. — V. 29, № 3. — P. 574–584.
106. Ozhogina O.A., Kasaikina O.T. β -Carotene as an interceptor of free radicals // Free Radical Biology and Medicine. — 1995. — V. 19, № 5. — P. 575–581.
107. Kasaikina O.T., Vedutenko V.V., Kashkay A.M., Kortenska V.D., Boneva M.I., Yanishlieva N.V. The kinetic model for β -carotene and lipid cooxidation // Oxidation Communications. — 2002. — V. 25, № 2. — P. 232–243.

108. Касаикина О.Т., Голявин А.А., Круговов Д.А., Карташева З.С., Писаренко Л.М. Мицеллярный катализ в окислении липидов // Вестник МГУ. Серия химическая. — 2010. — Т. 51, № 3. — С. 246–250.

109. Starks C.M., Liotta C.L., Halpern M. Phase-transfer catalysis: Fundamentals I / Phase-transfer catalysis: fundamentals, applications, and industrial perspectives. — Ed. by C.M. Starks, C.L. Liotta, M. Halpern // Dordrecht: Springer, 1994. — P. 23–47. — 668 p.

110. Katole D.O., Yadav G.D. Process intensification and waste minimization using liquid-liquid-liquid tri-phase transfer catalysis for the synthesis of 2-((benzyloxy)methyl)furan // Molecular Catalysis. — 2019. — V. 466. — P. 112–121.

111. Туровский Н.А., Голубицкая Н.А., Ракша Е.В., Пастернак Е.Н. Катализ бензоатами тетраалкиламмония распада пероксида бензоила // Вестник ДГУ. Серия А. Природные науки. — 2010. — № 2. — С. 219–223.

112. Туровский Н.А., Опейда И.А., Куш О.В., Барановский Е.Л. Инициирование полимеризации метилметакрилата системами пероксид бензоила – ониевая соль и пероксид бензоила – аминотирилпиридин // Журнал прикладной химии. — 2004. — Т. 77, № 11. — С. 1887–1890.

113. Turovskij N.A., Pasternak E.N., Raksha E.V. Supramolecular decomposition of lauroyl peroxide activated by tetraalkyl ammonium bromides // Oxidation Communications. — 2010. — V. 33, № 3. — P. 485–501.

114. Опейда И.А., Залевская Н.М., Туровская Е.Н. Пероксид бензоила – тетраалкиламмоний йодид как иницирующая система низкотемпературного окисления кумола // Кинетика и катализ. — 2004. — Т. 45, № 6. — С. 821–928.

115. Turovskij N.A., Raksha E.V., Opeida I.O., Turovska M.O., Zaikov G.E. Molecular modelling of aralkyl hydroperoxides homolysis // Oxidation Communications. — 2007. — V. 30, № 3. — P. 504–512.

116. Turovskij N.A., Raksha E.V., Berestneva Y.V., Pasternak E.N., Zubritskij M.Y., Opeida I.A., Zaikov G.E. Supramolecular decomposition of the aralkyl hydroperoxides in the presence of Et₄NBr / Polymer Products and Chemical Processes. Techniques, Analysis, and Applications. — Ed. by R.A. Pethrick, E.M. Pearce, G.E. Zaikov // Toronto, New Jersey: Apple Academic Press, 2013. — P. 270 – 285. — 323 p.

117. Захарова И.Н., Бережная И.В., Сгибнева А.И. Дефицит холина в организме, клинические проявления и отдаленные последствия // Педиатрия. Consilium Medicum. — 2022. — Т. 1. — С. 66–71.

118. Hall J.M., Savage L.M. Exercise leads to the re-emergence of the cholinergic/nestin neuronal phenotype within the medial septum/diagonalband and subsequent rescue of both hippocampal ACh efflux and spatialbehavior // Experimental Neurology. — 2016. — V. 278. — P. 62–75.

119. Kavalali E.T. The mechanisms and functions of spontaneous neurotransmitter release // Nature Reviews Neuroscience. — 2015. — V. 16, № 1. — P. 5–16.

120. Perkins S.L., Painter P., Colina C.M. Experimental and computational studies of choline chloride-based deep eutectic solvents // Journal of Chemical and Engineering Data. — 2014. — V. 59, № 11. — P. 3652–3662.

121. Zeisel S.H. Choline and brain development / Present Knowledge in Nutrition. 9th Edition. — Ed. by J.W. Erdman, I.A. Macdonald, S.H. Zeisel // Ames: Wiley-Blackwell, 2006. — P. 352–360. — 1328 p.

122. Alashmali S., Walchuk C., Cadonic C., Albensi B.C., Aliani M., Suh M. The effect of choline availability from gestation to early development on brain and retina functions and phospholipid composition in a male mouse model // Nutritional Neuroscience. — 2021. — V. 25, № 8. — P. 1594–1608.

123. Wonnacott S., Barik J. Nicotinic ACh receptors // Tocris Reviews. — 2007. — V. 28. — P. 1–20.

124. Wess J., Eglen R.M., Gautam D. Muscarinic acetylcholine receptors: mutant mice provide new insights for drug development // Nature Reviews Drug Discovery. — 2007. — V. 6, № 9. — P. 721–733.

125. Shea P.A., Aprison M.H. The distribution of acetyl – CoA in specific areas of the CNS of the rat as measured by a modification of a radio – enzymatic assay for acetylcholine and choline // Journal of Neurochemistry. — 1977. — V. 28, № 1. — P. 51–58.

126. Jiang S., Li Y., Zhang C., Zhao Y., Bu G., Xu H., Zhang Y. W. M1 muscarinic acetylcholine receptor in Alzheimer's disease // Neuroscience Bulletin. — 2014. — V. 30. — P. 295–307.

127. Циркин В.И. Нейрофизиология: физиология ЦНС. — Москва: Юрайт, 2022. — 666 с.

128. Borovikova L.V., Ivanova S., Zhang M., Yang H., Botchkina G.I., Watkins L.R., Wang H., Abumrad N., Eaton J.W., Tracey K.J. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin // *Nature*. — 2000. — V. 405, № 6785. — P. 458–462.

129. Wessler I., Kirkpatrick C.J. Acetylcholine beyond neurons: the non-neuronal cholinergic system in humans // *British Journal of Pharmacology*. — 2008. — V. 154, № 8. — P. 1558–1571.

130. Li Z., Li X., Zhu Y., Chen Q., Li B., Zhang F. Protective effects of acetylcholine on hypoxia-induced endothelial-to-mesenchymal transition in human cardiac microvascular endothelial cells // *Molecular and Cellular Biochemistry*. — 2020. — V. 473. — P. 101–110.

131. Roy A., Guatimosim S., Prado V.F., Gro R., Prado M.A.M. Cholinergic activity as a new target in diseases of the heart // *Molecular Medicine*. — 2014. — V. 20. — P. 527–537.

132. Rocha-Resende C., da Silva A.M., Prado M.A.M., Guatimosim S. Protective and anti-inflammatory effects of acetylcholine in the heart // *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. — 2021. — V. 320, № 2. — P. 155–161.

133. Tabet N. Acetylcholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease: anti-inflammatories in acetylcholine clothing! // *Age and Ageing*. — 2006. — V. 35, № 4 — P. 336–338.

134. Quirion R. Cholinergic markers in Alzheimer disease and the autoregulation of acetylcholine release // *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. — 1993. — V. 18, № 5. — P. 226–234.

135. Хухо Ф. Нейрохимия: основы и принципы. — Москва: Мир, 1990. — 384 с.

136. Ковзов В.В. Нейромедиаторы. — Витебск: ВГАВМ, 2020. — 116 с.

137. Абрамович Р.А., Потанина О.Г., Альшарида З., Альхеджой Х. Непосредственное влияние ацетилхолина на болезнь Паркинсона // *International Journal of Medicine and Psychology*. — 2020. — V. 3, № 6. — P. 113–121.

138. Рыжков Ф.В., Рыжкова Ю.Е., Элинсон М.Н., Егоров М.П. Современный синтез когнитивных усилителей: лиганды холинорецепторов mAChR // *Известия Академии Наук. Серия химическая*. — 2023. — Т. 72, № 4. — С. 819–1098.

139. Herdklotz J.K., Sass R.L. The crystal structure of acetylcholine chloride: a new conformation for acetylcholine // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. — 1970. — V. 40, № 3. — P. 583–588.

140. Derreumaux P., Wilson K.J., Vergoten G., Peticolas W.L. Conformational studies of neuroactive ligands. Force field and vibrational spectra of crystalline acetylcholine // *The Journal of Physical Chemistry*. — 1989. — V. 93, № 4. — P. 1338–1350.

141. Karakaya M., Ucun F. Spectral analysis of acetylcholine halides by density functional theory calculations // *Journal of Structural Chemistry*. — 2013. — V. 54, № 2. — P. 321–331.

142. Marino T., Russo N., Tocci E., Toscano M. Molecular dynamics, density functional and second-order Møller–Plesset theory study of the structure and conformation of acetylcholine in vacuo and in solution // *Theoretical Chemistry Accounts*. — 2001. — V. 107, № 1. — P. 8–14.

143. Berthier G., Savinelli R., Pullman A. Cation π interaction between acetylcholine and the benzene ring // *Theoretical Chemistry Accounts*. — 2000. — V. 104. — P. 78–81.

144. Vistoli G., Pedretti A., Villa L., Testa B. Solvent constraints on the property space of acetylcholine. I. Isotropic solvents // *Journal of Medicinal Chemistry*. — 2005. — V. 48, № 6. — P. 1759–1767.

145. Canepa F.G., Pauling P., Sörum H. Structure of acetylcholine and other substrates of cholinergic systems // *Nature*. — 1966. — V. 210, № 5039. — P. 907–909.

146. Egan M.A., Zoellner R.W. Structural and electronic characteristics of the monoboroanalogs of the acetylcholine cation as determined by the semiempirical MNDO computational method // *Journal of Organic Chemistry*. — 1993. — V. 58, № 7. — P. 1719–1729.

147. Edvardsen Ø., Dahl S.G. Molecular structure and dynamics of acetylcholine // *Journal of Neural Transmission*. — 1991. — V. 83, № 3. — P. 157–170.

148. Ju Kim Y., Choon Kim S., Kee Kang Y. Conformation and hydration of acetylcholine // *Journal of Molecular Structure*. — 1992. — V. 269, № 1–2. — P. 231–241.

149. Furukawa H., Hamada T., Hayashi M.K., Haga T., Muto Y., Hirota H., Yokoyama S., Nagasawa K., Ishiguro M. Conformation of ligands bound to the muscarinic acetylcholine receptor // *Molecular Pharmacology*. — 2002 — V. 62, № 4. — P. 778–787.

150. Behling R.W., Yamane T., Navon G., Jelinski L.W. Conformation of acetylcholine bound to the nicotinic acetylcholine receptor // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. — 1988. — V. 85, № 18. — P. 6721–6725.

151. Williamson P.T.F., Watts J.A., Addona G.H., Miller K.W., Watts A. Dynamics and orientation of N⁺-(CD3)3-bromoacetylcholine bound to its binding site on the nicotinic acetylcholine receptor // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. — 2001. — V. 98, № 5. — P. 2346–2351.

152. Круговов Д.А., Менгеле Е.А., Касаикина О.Т. Ацетилхолин как катализатор распада гидропероксидов на свободные радикалы // *Известия Академии наук. Серия химическая*. — 2014. — № 8. — С. 1837–1842.

153. Dougherty D.A. The cation- π interaction // *Accounts of Chemical Research*. — 2013. — V. 46, № 4. — P. 885–893.

154. Dougherty D.A., Stauffer D.A. Cation- π interactions in chemistry and biology: a new view of benzene, Phe, Tyr, and Trp // *Science*. — 1996. — V. 271, № 5246. — P. 163–168.

155. Dougherty D. A. Cation- π interactions involving aromatic amino acids // *The Journal of Nutrition*. — 2007. — V. 137, № 6. — P. 1504–1508.

156. Van Arnam E.B., Dougherty D.A. Functional probes of drug-receptor interactions implicated by structural studies: cys-loop receptors provide a fertile testing ground // *Journal of Medicinal Chemistry*. — 2014. — V. 57, № 15. — P. 6289–6300.

157. Davis M.R., Dougherty D.A. Cation- π interactions: computational analyses of the aromatic box motif and the fluorination strategy for experimental evaluation // *Physical Chemistry Chemical Physics*. — 2015. — V. 17, № 43. — P. 29262–29270.

158. Knowles R.R., Lin S., Jacobsen E.N. Enantioselective thiourea-catalyzed cationic polycyclizations // *Journal American Chemical Society*. — 2010. — V. 132, № 14. — P. 5030–5032.

159. Uyeda C., Jacobsen E.N. Transition-state charge stabilization through multiple non-covalent interactions in the guanidinium-catalyzed enantioselective Claisen rearrangement // *Journal American Chemical Society*. — 2011. — V. 133, № 13. — P. 5062–5075.

160. Oswald C., Smits S.H., Hoing M., Sohn-Bosser L., Dupont L., Le Rudulier D., Schmitt L., Bremer E. Crystal structures of the choline/acetylcholine substrate binding

protein ChoX from *Sinorhizobium meliloti* in the liganded and unliganded-closed states // *Journal Biological Chemistry*. — 2008. — V. 283, № 47. — P. 32848–32859.

161. Hansell C. Cellular imaging: buckets of binding // *Nature Chemistry*. — 2013. — V. 5, № 7. — P. 550–550.

162. Ghale G., Lanctôt A.G., Kreissl H.T., Jacob M.H., Weingart H., Winterhalter M., Nau W.M. Chemosensing ensembles for monitoring biomembrane transport in real time // *Angewandte Chemie. International Edition*. — 2014. — V. 53, № 10. — P. 2762–2765.

163. Minaker S.A., Daze K.D., Ma M.C.F., Hof F. Antibody-free reading of the histone code using a simple chemical sensor array // *Journal American Chemistry Society*. — 2012. — V. 134, № 28. — P. 11674–11680.

164. Guo D.-S., Uzunova V.D., Su X., Liu Y., Nau W.M. Operational calixarene-based fluorescent sensing systems for choline and acetylcholine and their application to enzymatic reactions // *Chemical Science*. — 2011. — V. 2, № 9. — P. 1722–1734.

165. Hennig A., Bakirci H., Nau W.M. Label-free continuous enzyme assays with macrocycle-fluorescent dye complexes // *Natural Methods*. — 2007. — V. 4, № 8. — P. 629–632.

166. Nau W.M., Ghale G., Hennig A., Bakirci H., Bailey D.M. Substrateselective supramolecular tandem assays: monitoring enzyme inhibition of arginase and diamine oxidase by fluorescent dye displacement from calixarene and cucurbituril macrocycles // *Journal American Chemistry Society*. — 2009. — V. 131, № 32. — P. 11558–11570.

167. Koh K.N., Araki K., Ikeda A., Otsuka H., Shinkai S. Reinvestigation of calixarene-based artificial-signaling acetylcholine receptors useful in neutral aqueous (water/methanol) solution // *Journal of American Chemical Society*. — 1996. — V. 118, № 4. — P. 755–758.

168. Yonei Y., Takahashi Y., Hibino S., Watanabe M., Yoshioka T. Effects on the human body of a dietary supplement containing L-carnitine and garcinia cambogia extract: a study using double-blind tests // *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*. — 2008. — V. 42, № 2. — P. 89–103

169. Ferreira G.C., McKenna M.C. L-Carnitine and acetyl-L-carnitine roles and neuroprotection in developing brain // *Neurochemical Research*. — 2017. — V. 42, № 6. — P. 1661–1675.

170. Wang M., Maki C.R., Deng Y., Tian Y., Phillips T.D. Development of high capacity enterosorbents for aflatoxin B1 and other hazardous chemicals // *Chemical Research in Toxicology*. — 2017. — V. 30, № 9. — P. 1694–1701.

171. Kobayashi S., Makino A. Enzymatic polymer synthesis: an opportunity for green polymer chemistry // *Chemical Review*. — 2009. — V. 109, № 11. — P. 5288–5353.

172. Goa K.L., Brogden R.N. L-Carnitine: a preliminary review of its pharmacokinetics, and its therapeutic use in ischaemic cardiac disease and primary and secondary carnitine deficiencies in relationship to its role in fatty acid metabolism // *Drugs*. — 1987. — V. 34. — P. 1–24.

173. Яковлева Л.В., Безчаснюк Е.М. L-карнитин: свойства, препараты, медицинское применение // *Украинский журнал клинической и лабораторной медицины*. — 2011. — Т. 6, № 2. — С. 17–24.

174. Гунина Л.М., Безуглая В.В., Багаури О.В. Применение препарата Кардонат для повышения толерантности к физическим нагрузкам // *Ліки України*. — 2013. — Т. 169, № 3. — С. 64–67.

175. Mutomba M.C., Yuan H., Konyavko M., Adachi S. Regulation of the activity of caspases by L-carnitine and palmitoylcarnitine // *FEBS Letters*. — 2000. — V. 478, № 1–2. — P. 19–25.

176. Dambrova M., Makrecka-Kuka M., Vilskersts R., Makarova E., Kuka J., Liepinsh E. Pharmacological effects of meldonium: biochemical mechanisms and biomarkers of cardiometabolic activity // *Pharmacological Research*. — 2016. — V. 113. — P. 771–780.

177. Cevc G. *Phospholipids Handbook*. — New York: CRC Press, 1993. — 1004 p.

178. Hoejholt K.L., Mužić T., Jensen S.D., Dalgaard L.T., Bilgin M., Nylandsted J. Calcium electroporation and electrochemotherapy for cancer treatment: importance of cell membrane composition investigated by lipidomics, calorimetry and in vitro efficacy // *Science Report*. — 2019. — V. 9, № 1. — 4758: 1–12.

179. Gracià R.S., Bezlyepkina N., Knorr R.L., Lipowsky R., Dimova R. Effect of cholesterol on the rigidity of saturated and unsaturated membranes: fluctuation and electrodeformation analysis of giant vesicles // *Soft Matter*. — 2010. — V. 6, № 7. — P. 1472–1482.

180. Kakorin S., Brinkmann U., Neumann E. Cholesterol reduces membrane electroporation and electric deformation of small bilayer vesicles // *Biophysical Chemistry*. — 2005. — V. 117, № 2. — P. 155–171.

181. Björkholm P., Ernst A.M., Hacke M., Wieland F., Brügger B., Von Heijne G. Identification of novel sphingolipid-binding motifs in mammalian membrane proteins // *Biochimica et Biophysica Acta – Biomembrane*. — 2014. — V. 1838, № 8. — P. 2066–2070.

182. Weiser B.P., Salari R., Eckenhoff R.G., Brannigan G. Computational investigation of cholesterol binding sites on mitochondrial VDAC // *Journal of Physical Chemistry B*. — 2014. — V. 118, № 33. — P. 9852–9860.

183. Riemer N., Riemer M., Krüger M., Clarkson G.J., Shipman M., Schmidt B. Synthesis of arylidene- β -lactams via exo-selective matsuda-heck arylation of methylene- β -lactams // *The Journal of Organic Chemistry*. — 2021. — V. 86, № 13. — P. 8786–8796.

184. Juárez-Osornio C., Gracia-Fadrique J. Structures similar to lipid emulsions and liposomes. Dipalmitoylphosphatidylcholine, cholesterol, Tween 20-Span 20 or Tween 80-Span 80 in aqueous media // *Journal Liposome Research*. — 2017. — V. 27, № 2. — P. 139–150.

185. Opanasopit P., Leksantikul L., Niyomtham N., Rojanarata T., Ngawhirunpat T., Yingyongnarongkul B.E. Cationic niosomes an effective gene carrier composed of novel spermine-derivative cationic lipids: effect of central core structures // *Pharmaceutical Development and Technology*. — 2017. — V. 22, № 3. — P. 350–359.

186. Giacometti G., Marini M., Papadopoulos K., Ferreri C., Chatgililoglu C. Trans-double bond-containing liposomes as potential carriers for drug delivery // *Molecules*. — 2017. — V. 22, № 12. — 2082: 1–17.

187. Briuglia M.L., Rotella C., McFarlane A., Lamprou D.A. Influence of cholesterol on liposome stability and on in vitro drug release // *Drug Delivery and Translational Research*. — 2015. — V. 5, № 3. — P. 231–242.

188. Bhattacharya S., Haldar S. Interactions between cholesterol and lipids in bilayer membranes. Role of lipid headgroup and hydrocarbon chain-backbone linkage // *Biochimica and Biophysica Acta*. — 2000. — V. 1467, № 1. — P. 39–53.

189. Lee S.C., Lee K.E., Kim J.J., Lim S.H. The effect of cholesterol in the liposome bilayer on the stabilization of incorporated retinol // *Journal Liposome Research*. — 2005. — V. 15, № 3–4. — P. 157–166.
190. Tavano L., Mazzotta E., Muzzalupo R. Innovative topical formulations from diclofenac sodium used as surfadrag: the birth of diclosomes // *Colloids Surface B – Biointerfaces*. — 2018. — V. 164. — P. 177–184.
191. Muzzalupo R., Pérez L., Pinazo A., Tavano L. Pharmaceutical versatility of cationic niosomes derived from amino acid-based surfactants: skin penetration behavior and controlled drug release // *International Journal Pharmacy*. — 2017. — V. 529, № 1–2. — P. 245–252.
192. Ghosh R., Dey J. Vesicle-to-micelle transition in aqueous solutions of l-cysteine-derived carboxylate surfactants containing both hydrocarbon and poly(ethylene glycol) tails // *Langmuir*. — 2017. — V. 33, № 2. — P. 543–552.
193. Wen C.F., Hsieh Y.L., Wang C.W., Yang T.Y., Chang C.H., Yang Y.M. Effects of ethanol and cholesterol on thermotropic phase behavior of ion-pair amphiphile bilayers // *Journal of Oleo Science*. — 2017. — V. 67, № 3. — P. 295–302.
194. Vaid Z.S., Rajput S.M., Kuddushi M., Kumar A., El Seoud O.A., Malek N.I. Synergistic interaction between cholesterol and functionalized ionic liquid based surfactant leading to the morphological transition // *Chemistry Select*. — 2018. — V. 3, № 4. — P. 1300–1308.
195. Eibl H. Phospholipids as functional constituents of biomembranes // *Angewandte Chemie. International Edition*. — 1984. — V. 23, № 4. — P. 257–271.
196. Медведева Н.В., Прозоровский В.Н., Игнатов Д.В. Лекарственные препараты и транспортные наносистемы на основе растительных фосфолипидов // *Биомедицинская химия*. — 2015. — Т. 61, № 2. — С. 219–230.
197. Менгеле Е.А., Карташева З.С., Плащина И.Г., Касаикина О.Т. Особенности окисления лецитина в органических растворителях // *Коллоидный журнал*. — 2008. — Т. 70, № 6. — С. 805–811.
198. Vil' V., Yaremenko I., Fomenkov D., Levitsky D., Fleury F., Terent'ev, A. Ion exchange resin-catalyzed synthesis of bridged tetraoxanes possessing in vitro cytotoxicity against HeLa cancer cells // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. — 2020. — V. 56, № 6. — P. 722–726.

199. Yaremenko I.A., Syromyatnikov M.Y., Radulov P.S., Belyakova Y.Y., Fomenkov D.I., Popov V.N., Terent'ev A.O. Cyclic synthetic peroxides inhibit growth of entomopathogenic fungus *Ascosphaera apis* without toxic effect on bumblebees // *Molecules*. — 2020. — V. 25, № 8. — P. 1954–1966.
200. Linley E.F., Denyer S.P., McDonnell G., Simons C., Maillard J.Y. Use of hydrogen peroxide as a biocide: new consideration of its mechanisms of biocidal action // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. — 2012. — V. 67, № 7. — P. 1589–1596.
201. Finnegan M., Linley E., Denyer S.P., McDonnell G., Simons C., Maillard J.Y. Mode of action of hydrogen peroxide and other oxidizing agents: differences between liquid and gas forms // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. — 2010. — V. 65, № 10. — P. 2108–2115.
202. Leggett M.J., Schwarz J.S., Burke P.A., McDonnell G., Denyer S.P., Maillard J.Y. Mechanism of sporicidal activity for the synergistic combination of peracetic acid and hydrogen peroxide // *Applied and Environmental Microbiology*. — 2016. — V. 82, № 4. — P. 1035–1039.
203. URL: <https://thescience notes.com/determination-of-peroxide-value-in-fats-and-oils> (дата обращения 28.01.2024)
204. Longobardi F., Contillo F., Catucci L., Tommasi L., Caponio F., Paradiso V.M. Analysis of peroxide value in olive oils with an easy and green method // *Food Control*. — 2021. — V. 130. — 108295: 1–6.
205. Потапова Н.В., Касаикина О.Т., Березин М.П., Плащина И.Г., Гулин А.А. Супрамолекулярные катализаторы радикального распада гидропероксидов на основе производных холина // *Кинетика и катализ*. — 2023. — Т. 64, № 1. — С. 78–85.
206. Nuruzzaman M., Rahman M.M., Liu Y., Naidu R. Nanoencapsulation, nano-guard for pesticides: a new window for safe application // *Journal of agricultural and food chemistry*. — 2016. — V. 64, №. 7. — P. 1447–1483.
207. Алешина Л.А., Гуртова В.А., Мелех Н.В. Структура и физико-химические свойства целлюлоз и нанокompозитов на их основе. — Петрозаводск: Изд-во ПетрГУ. — 2014. — 240 с.
208. Строкова Н.Г., Подкорытова А.В. Современные способы переработки хитинсодержащего сырья // *Труды ВНИРО*. — 2018. — Т. 170. — С. 124–152.

209. Кальве Э., Прат А. Микрокалориметрия. Применение в физической химии и биологии. – Москва: Изд-во иностранной литературы. — 1963. — 477 с.
210. Шляпинтох В.Я., Карпухин О.Н., Постников Л.М., Захаров И.В., Вичутинский А.А., Цепалов В.Ф. Хемилюминесцентные методы исследования медленных химических процессов. — Москва: Наука. — 1966. — 300 с.
211. Fedorova G.F., Trofimov A.V., Vasil'ev R.F., Veprintsev T.L. Peroxy-radical-mediated chemiluminescence: Mechanistic diversity and fundamentals for antioxidant assay // *ARKIVOC*. — 2007. — V. 8. — P. 163–215.
212. Русина И.Ф., Карпухин О.Н., Касаикина О.Т. Хемилюминесцентные методы в исследовании ингибированного окисления // *Химическая физика*. — 2013. — Т. 32, № 8. — С. 49–64.
213. Fedorova G.F., Lapina V.A., Menshov V.A., Naumov V.V., Trofimov A.V., Tsaplev Y.V., Vasil'ev R.F., Yablonskaya O.I. Updating the chemiluminescence oxygen-aftereffect method for determining the rate constant of the peroxy-radical self-reaction: oxidation of cyclohexene // *Photochemistry and Photobiology*. — 2019. — V. 95, № 3. — P. 780–786.
214. Neuberg C. Hydrotropische Erscheinungen I // *Biochemische Zeitschrift*. — 1916. — V. 76. — P. 107–176.
215. Потапова Н.В., Касаикина О.Т., Березин М.П., Плащина И.Г. Каталитическое генерирование радикалов в супрамолекулярных системах с участием ацетилхолина // *Кинетика и катализ*. — 2020. — Т. 61, № 5. — С. 700–707.
216. Potapova N.V., Krugovov D.A., Kasaikina O.T. Effect of some membrane lipids on radical generation in the system acetylcholine–hydroperoxide // *Bulgarian Chemical Communications Special Issue C*. — 2018. — V.50. — P. 275–279.
217. Касаикина О.Т., Потапова Н.В., Круговов Д.А., Плащина И.Г. Влияние холестерина на генерирование радикалов в смешанных обращенных мицеллах катионных поверхностно-активных веществ с гидропероксидами // *Известия Академии наук. Серия химическая*. — 2018. — Т. 67, № 11. — С. 2141–2143.
218. Касаикина О.Т., Потапова Н.В., Круговов Д.А., Писаренко Л.М. Катализ радикальных реакций в смешанных мицеллах поверхностно-активных веществ с гидропероксидами // *Кинетика и катализ*. — 2017. — Т. 58, № 5. — С. 567–573.

219. Касаикина О.Т., Потапова Н.В., Круговов Д.А., Березин М.П. Гетерогенные инициаторы для синтеза полимерных нанокомпозитов // Высокомолекулярные соединения. Серия Б. — 2017. — Т. 59, № 3. — С. 181–185.

220. Иванчев С.С. Радикальная полимеризация. — Ленинград: Химия. — 1985. — 297 с.

221. Акопян А.В., Есева Е.А., Поликарпова П.Д., Кедало А.А., Анисимов А.В. Катализаторы на основе иммобилизованных ионных жидкостей с Бренстедовскими кислотными центрами в реакции окисления дибензотиофена // Вестник Московского университета. Серия 2. Химия. — 2021. — Т. 62, № 4. — С. 360–370.

222. Есева Е.А., Акопян А.В., Синикова Н.А., Анисимов А.В. Генерируемые *in situ* органические пероксиды в окислительном обессеривании бензиновой фракции риформинга // Нефтехимия. — 2021. — Т. 61, № 3. — С. 367–379.

223. Charnley M., Textor M., Acikgoz C. Designed polymer structures with antifouling–antimicrobial properties // *Reactive and Functional Polymers*. — 2011. — V. 71, № 3. — P. 329–334.

224. Montali A. Antibacterial coating systems // *International Journal Care Injured*. — 2006. — V. 37, № 2. — P. 81–86.

225. Dhar P., Bhardwaj U., Kumar A., Katiyar V. Poly (3-hydroxybutyrate)/cellulose nanocrystal films for food packaging applications: barrier and migration studies // *Polymer Engineering and Science*. — 2015. — V. 55, № 10. — P. 2388–2395.

226. Потапова Н.В., Касаикина О.Т., Ольхов А.А., Иорданский А.Л., Плащина И.Г. Взаимодействие ацетилхолина с биоразлагаемыми биополиэфирами и катализ радикального распада гидропероксидов в растворах // Известия Академии наук. Серия химическая. — 2023. — Т. 72, № 8. — С. 1942–1945.