

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ**

**ТЕРМОДИНАМИКА МЕЖМАКРОМОЛЕКУЛЯРНОГО
ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ НАТРИЙКАРБОКСИМЕТИЛЦЕЛЛЮЛОЗЫ С
БЕЛКАМИ И СОПОЛИМЕРАМИ**

ТАШКЕНТ-2021

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ**

Зокирова Нодира Турсуновна

**ТЕРМОДИНАМИКА МЕЖМАКРОМОЛЕКУЛЯРНОГО
ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ НАТРИЙКАРБОКСИМЕТИЛЦЕЛЛЮЛОЗЫ С
БЕЛКАМИ И СОПОЛИМЕРАМИ**

Монография

ТАШКЕНТ-2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	6
Глава I. Обзор литературы	8
1.1. Интерполимерных комплексы натрийкарбоксиметилцеллюлозы с азотсодержащими полиэлектролитами	8
1.2. Молекулярные комплексы полимеров с низкомолекулярными соединениями.....	15
1.3. Взаимодействие в системах полимер-металл	21
Глава II. Экспериментальная часть	26
2.1 Физико-химические исследования интерполимерных комплексов натрийкарбоксиметилцеллюлозы с азотсодержащими природными синтетическими и полиэлектролитами.....	26
2.2. Физико-химические исследования молекулярных комплексов полимеров с низкомолекулярными соединениями.....	32
2.3. Разработка металло-комплексов полимеров	33
2.4 Методы исследования	35
Глава III. Полученные результаты и их обсуждение	39
3.1. Энергия конформационных, электростатических взаимодействий и устойчивость комплексов в системе Na-КМЦ-белок.....	39
3.2. Энергия конформационных, электростатических взаимодействий и устойчивость комплексов в системе Na-КМЦ-сополимер.....	53
3.3. Конформационные изменения и устойчивость молекулярных комплексов альбумина с дезоксиPEGанин гидрохлоридом.....	60
3.4. ИК-спектроскопическое изучение интерполимерных комплексов на основе природных и синтетических полимеров.....	63
3.5. ИК-спектроскопическое изучение молекулярных комплексов.....	69

Глава IV. Физико-химические исследование комплексов полимер-металл	73
4.1. ИК-спектроскопическое изучение двухкомпонентных соединений на полимерной основе.....	80
4.2. Изучение полимер-металлических взаимодействий в растворе фотометрическим методом.....	82
Глава V. Возможные области применения разработанных интерполимерных композиционных материалов.....	84
5.1 Список использованной литературы.....	86

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ

ИПК – интерполимерных комплексов

ИПКМ - интерполимерного композиционного материала

Na-КМЦ – Na-карбоксиметилцеллюлоза

САЧ – человек сывороточный альбумин

БСА – бычий сывороточный альбумин

ДМАЭМА-АА - сополимер-диметиламиноэтилметакрилат-акриламид

ДЭАЭМА-4•ВП – сополимер-диэтиламиноэтилметакрилат-4•винилпиридин

ДОПГХ - дезоксипеганин гидрохлорид (2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолина гидрохлорид)

ПРЕДИСЛОВИЕ

В последнее время все большее внимание привлекают процессы, протекающие с участием разнородных макромолекул с образованием при этом полимер - полимерных комплексов. Синтез и исследование физиологически активных полимеров является одним из перспективных путей создания новых высокоэффективных лекарственных препаратов. Успешное развитие этого направления требует решения ряда научных вопросов, специфических для полимерных лекарств. Несмотря на то, что эта область полимерной химии сравнительно молода, к настоящему времени накоплен достаточно богатый материал по синтезу и исследованию физиологически активных полимеров. Поликомплексы следует рассматривать как особый класс полимерных соединений, которые могут существовать как в разбавленных растворах, так и в отсутствие растворителей. Они могут быть получены либо смешиванием растворов макромолекулярных компонентов, либо в результате матричных полиреакций.

Исследование свойства любого полимера предназначенного для контакта с биологическими жидкостями (кровь, лимфа, плазма), в принципе, должно начинаться с изучения его воздействия на сывороточные белки, поскольку они являются основными компонентами биологических жидкостей. Наиболее универсальными комплексообразующими свойствами отличается сывороточный альбумин, молекулы которого способны обратимо фиксировать вещества самого различного химического строения [1]. Взаимодействие между разнородными группами в полимер - полимерных комплексах может быть различной: ван-дер-ваальсовы, электростатические, гидрофобные взаимодействия, водородные и координационные связи. Физико-химические, механические и другие свойства поликомплексов существенно отличаются от свойств составляющих их компонентов. Избирательность и специфичность макромолекулярных взаимодействий весьма перспективны для практического использования интерполимерных комплексов (ИПК) в качестве новых полимерных комплексов. Ввиду физиологической инертности и безвредности

для живого организма наиболее целесообразно применение целлюлозы и ее эфиров как носителей лекарственных веществ в виде молекулярных и интерполимерных комплексов.

Термодинамические и структурные исследования целлюлозы и ее производных, многокомпонентных систем на их основе и интерполимерных комплексов дают возможность прогнозирования реакционной способности, физико-химических свойств, использования их в качестве безвредного наполнителя, носителя биологически активных веществ, сорбентов, структурообразователей почв и интерполимерных композиционных материалов. При исследовании свойств растворов и механизма интерполимерного комплексообразования представляется важным термодинамический подход. Поэтому разработка молекулярных и интерполимерных композиционных материалов является весьма актуальной.

В данной монографии приведены:

- исследовании термодинамики образования молекулярных и интерполимерных поликомплексов натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы с природными и синтетическими полиэлектролитами;
- установлена механизма взаимодействия между компонентами;
- определение термодинамических параметров, констант диссоциации, энергий конформационного перехода, ионизации, электростатического взаимодействия, полной энергии Гиббса;
- определение области устойчивости интерполимерных комплексов и их хелатообразующих свойств;
- изучение состава, строения и свойства синтезированных соединений в твёрдом виде методами элементного анализа и ИК - спектроскопии
- определение возможных областей применения разработанных интермолекулярных поликомплексов и полимер-металлических композиционных материалов.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. ИНТЕРПОЛИМЕРНЫХ КОМПЛЕКСЫ

НАТРИЙКАРБОКСИМЕТИЛЦЕЛЛЮЛОЗЫ С АЗОТСОДЕРЖАЩИМИ ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТАМИ

Широко распространены в живой природе полиэлектролитные комплексы. Изучение взаимодействия природных полимеров или синтетических ионогенных полимеров в водных растворах представляет огромный интерес как с точки зрения моделирования реакций, протекающих в живых системах, так и для практического применения их в медицине, фармакологии и гидрометаллургии [2].

Изучена [3] свойства растворов смесей серицина с Na-карбоксиметилцеллюлой (Na-КМЦ). Результаты исследования спектрофотометрии, вискозиметрии, потенциометрии, позволяют судить о том, что соотношение полимерных компонентов при взаимодействии между функциональными группами [2] Na-КМЦ и серицина возможны как электростатические взаимодействия, так и водородные связи. Авторы работы делают вывод, что в системе Na-КМЦ-серицин возможны интерполимерные взаимодействия между компонентами за счет образования Н-связей или электростатических взаимодействий проявляющиеся в ходе кривых вязкости, оптической плотности, потенциометрии.

В работе [4] рассмотрены свойства растворов смесей фиброина с Na-КМЦ. Полимерные компоненты растворяются в полярных растворителях, поэтому следили за изменением вязкости раствора фиброина в ДМФА при добавлении воды и водного раствора Na-КМЦ. Параметры уравнения Джонса-Дола, характеризующие межмолекулярные взаимодействия в растворе и структуроукрепляющее или структуроразрушающее действие на растворитель, подтверждают наличие взаимодействий между макромолекулами Na-КМЦ с белком и разрушающее действие поликомплекса на структура растворителя. Полученные результаты показывают, что

формирование интерполимерного комплекса (ИПК) позволяет формировать интерполимерный комплекс путем измерения вязкости, оптической плотности и рН смесей в различных соотношениях. [2,5].

В последние годы детально исследовано строение и свойства некоторых кооперативных комплексов синтетических линейных полиэлектролитов с белками сыворотки крови. В частности, в работе [6] изучено взаимодействие неразветвленного полиэтиленimina с альбуминами. Показано, что при дабавлении белка образуются водорастворимые комплекса, которые реагируя с далее прибавленным белком, образуют осадки. Если не добавлять другой белок, то реакция дальше не идет, хотя этот белок сам по себе способен к взаимодействию с полиэтиленимином [7]. Авторы считают, что вокруг линейной цепи полиэтиленimina закручиваются 3 или 4 спирали белка, причем закручивание второй и последующих спиралей возможно только для одинаковых или структурно комплементарных белковых молекул по отношению к уже намотанной цепи. Этот процесс комплексообразования может служить моделью автоспецифической реакции, подобной взаимодействию антигена с антителом.

Для выяснения механизмов связывания белков с полиэлектролитами и природы образующихся продуктов интересны их растворимые комплексы, так как к ним можно применить обычные физико-химические методы исследования полимерных растворов.

Если исходить из представления о наличии многоточечного кооперативного взаимодействия в комплексах сывороточных белков с ионогенными полимерами, то можно предположить возможность образования комплексов сывороточного альбумина с поликатионами, поскольку глобулы первого в области нейтральных рН обладают суммарным отрицательным зарядом. Действительно, бычий сывороточный альбумин (БСА) образует комплексы с поликатионами [8].

В работе [9] исследовано взаимодействие БСА с кватернизованным поли-4-винилпиридином в водных растворах при рН 7. Показано, что в широком

интервале соотношений белок-полимер образуются растворимые стабильные комплексы, а процесс связывания имеет кооперативный характер. Методом скоростной седиментации выявлено, что весь добавленный белок прочно связывается с полимером (отсутствие пика, соответствующего свободному белку), а сохранение в системе несвязанного полимера даже при его недостатке по отношению к белку свидетельствует о неравномерном распределении молекул белка между адсорбирующими их катионами. Понижение устойчивости комплексов при увеличении ионной силы раствора свидетельствует о существенной роли электростатических факторов в рассматриваемой системе.

Исследовано комплексообразование бычьего сывороточного альбумина с полиметакриловой кислотой (ПМАК), сополимером стиролметакриловая кислота - диэтиламиноэтилметакрилат (МАК-ДЭАЭМА) [10]. Установлено, что в случае ПМАК и СМАК образуются устойчивый комплексы. Как полагают авторы, устойчивость комплексов обусловлена гибкостью полимерной цепи, позволяющей сближение ионных зарядов цепи с противоположно заряженными группами белка [7]. Полиамфолит МАК-ДЭАЭМА образует с БСА легко диссоциирующий комплекс. При определенных соотношениях полимер-белок комплексы осаждаются. Измерением вязкости, температуры кристаллизации и оптической активности БСА, выделенного из комплексов показано, что не происходит его денатурация.

Методами скоростной седиментации, вискозиметрии и электронной микроскопии изучено взаимодействие БСА с полиамфолитами [11]. Исследуя связывание БСА сополимерами 2-метил-5-винилпиридина с акриловой и метакриловой кислотами, авторы обнаружили неравномерное распределение белковых глобул вдоль цепи полиэлектролита, указывающее на кооперативный характер взаимодействия. Отмечено, что сополимер, обогащенный звеньями 2-метил-5-винилпиридина, более плотно обволакивает белковые глобулы. Решающую роль в образовании комплексов играют

водородные связи неполярные взаимодействия глобул с углеводородными фрагментами цепи полиамфолита. Установлено наличие в структуре комплекса наряду с участками, «прилипшими» к белковым глобулам, достаточно гибких свободных участков. Выявлено существенное влияние рН среды и ионной силы раствора на средство полиамфолита к БСА. Показано, что сополимера с метакриловой кислотой обладают большим средством к БСА при рН=7, по сравнению с сополимерами с акриловой кислотой.

Таким образом, гетерофункциональность поверхности белковой глобулы фактически определяет ее способность к связыванию полиэлектролитов различной природы. Важнейшими особенностями этих комплексов являются отсутствие денатурации белка и способность легко вступать в реакции макромолекулярного замещения в растворе [12].

Методами вискозиметрии и спектротурбидиметрии показано образование поликомплекса между амфотерным сополимером на основе 1,2,5-триметил-4-винилэтилпиперидола и МАК и сывороточным альбумином человека (САЧ). Установлено, что в процессе комплексообразования не происходит денатурации глобулярных белков. Альбумины, выделенные из поликомплексов, имеют ту же вязкость, температуру кристаллизации и оптическую активность, что и нативные белки [7]. Решающую роль в формировании поликомплексов полиамфолит-белок играют водородные взаимодействия, наряду с ионными контактами.

В работе [13] исследовано взаимодействие белка альбумина с водорастворимым эфиром целлюлозы Na-КМЦ. Установлено, что у белков различных концентраций приведенная вязкость растворов уменьшалась тем существеннее, чем больше была концентрация белка. Присутствие в растворах низкомолекулярного электролита NaCl приводила к росту приведенной вязкости раствора с добавлением белка. Можно считать, что определяющую роль в образовании контактов между молекулами белка и Na-КМЦ. Связывание происходит и за счет солевых и водородных связей. Интенсивность этих связей зависит от рН раствора. При добавлении к

водному раствору комплекса Na-КМЦ-белок растворов солей CaCl_2 , CuCl_2 и NaCl наблюдалось резкое снижение вязкости растворов. В присутствии катионов Ca^{2+} и Cu^{2+} , выполняющих роль «скрепок» между функциональными группами COO^- глобул белка и цепей Na-КМЦ, добавление NaCl не оказывало такого действия.

Авторами в работе [14] изучено влияние pH на процесс комплексообразования между водорастворимым полиамфолитом ДМВЭП-АК (сополимер-диметилвинилэтинилпиперида и АК) и ПАК, а также САЧ. Вызывает интерес факт резкого увеличения вязкости раствора в ИЭТ полиамфолита. Судь эффекта, по-видимому, в том, что в ИЭТ часть непрореагировавших ионогенных звеньев вытесняя за счет внутримолекулярных ионных контактов, водородных связей и гидрофобных взаимодействий растворитель, в том числе и сорбированные полиэлектролиты и белки, конденсируется в компактную глобулу. Этот «эффект выталкивания» имеет место при изменении pH среды, индуцирующего конформационный переход клубок-глобула в полиамфолитах.

Природные комплексы полиэлектролитов с олигомерами иона аммония [15] (Na-КМЦ) идентифицированы как производные дихлоргидрина и ионного формальдегида гуанилгидразона на основе гексаметилендиамина. Определено влияние структур взаимодействующих компонентов на структуру продукта. Исследованы свойства, некоторые электрофизические свойства и строение интерполимерных комплексов на основе КМЦ с N-содержащими олигомерами и полимерами [5].

Авторами [16] изучено поведение ионогенных групп полимера, находящихся в окружении макроцепей другой химической природы. Фазовое разделение а водно-солевых растворах поликомплексов привитой СПЛ-полимер определяются многими факторами, главным из которых является химическое строение привитого СПЛ и интенсивность межмолекулярного взаимодействия полимера (полиэтиленimina и поливинилпиридиноксида) составляющими привитой СПЛ цепями.

Также изучены состав, структура, термодинамическая и агрегативная устойчивость интерполимерного комплекса посредством вискозиметрии, кондуктометрии и потенциометрии [17]. Результаты исследований показали, что образование оптимального полимерного комплекса соответствует эквимольному составу. Анализ кривых потенциометрического титрования процесса формирования интерполимерного комплекса при различных температурах показал, что с ростом температуры характер кооперативности сохраняется до 70°C , а при 80°C кооперативность реакции резко падает. Анализ константы ассоциации ионогенных групп в интервале $20-70^{\circ}\text{C}$ позволил оценить суммарный тепловой эффект устойчивости интерполимерного комплекса. Сопоставление свободной энергии, энтальпии и энтропии процесса формирования интерполимерного комплекса показало, что процесс протекает самопроизвольно и преобладают не энергетические, а энтропийные факторы. Изменение энтальпии указывает на необратимость процесса комплексообразования до 70°C [18].

В работе [19] методами потенциометрического титрования изучены свойства водных растворов привитых сополимеров кислотой различного состава и их поликомплексов с поливинилпиридиноксидом. Показано, что привитые сополимеры претерпевают конформационные изменения в процессе ионизации, тогда как, для их поликомплексов конформационные переходы не отмечены. О взаимодействии в сложной системе привитой сополимер-полимер можно судить и по наличию мутности, исчезающей при добавлении щелочи. Изучены зависимости pK от α , конформационные изменения и термодинамические параметры.

Полиэтилен - Na-КМЦ получают с использованием высокой концентрации хлорида натрия для разрушения поликомплекса. Засоляющее действие соли проявляется привитой сополимеризацией макромолекул полиэтилена, что приводит к перераспределению между цепями, составляющими сополимер. Это часто приводит к фазовому разделению полимеров или смешиванию двух растворов в общем растворителе с образованием гомогенного однофазного

раствора. Его можно отделить из-за несовместимости полимера. В результате образуются две фазы, каждая из которых в основном содержит один из полимерных компонентов. Другой тип фазового разделения — комплексообразование макромолекул, не похожих друг на друга, в результате взаимного притяжения. Это свидетельствует о соосаждении полимеров, поэтому их соотношение в фазе осаждения часто оказывается стехиометрическим.

В научном исследовании изучалось влияние дисперсных веществ на свойства интерполимерного композиционного материала (ИПКМ) [20]. [5] В монографии представлены результаты физико-механических и химических исследований и их свойств для определения взаимосвязи строения новых полимерных композиций.

Таким образом, обзор литературных данных показывает, что изучение интерполимерных комплексов актуально и имеет практическое значение. В гибкоцепных, полимер-твёрдоцепных, полимерных системах, а также в полимер-белковых и полимер-сополимерных на основе Na-КМЦ работах по изучению взаимодействий и свойств полимер-полимеры, их взаимодействия недостаточно. Продукты удара могут быть ценным. Теоретически такие исследования представляют особый интерес, поскольку закономерности образования интерполимерных комплексов в различных полимер-полимерных системах могут сильно различаться. [2].

1.2. Молекулярные комплексы полимеров с низкомолекулярными соединениями

Продуктами высокомолекулярных соединений являются взаимодействия с низкомолекулярными веществами, а также взаимодействия комплементарных макромолекул - полимерные комплексы, представляющие собой в основном новые полимерные материалы, хотя во многих случаях они отличаются от

известных полимеров, получаемых при смешении растворов взаимодействующие компоненты. Это открывает новые возможности для рационального использования некоторых полимеров, а сам процесс комплексообразования можно рассматривать как способ модификации традиционных полимеров. [2]. В обзоре-прогноз С.Я.Френкеля [22] указывается, что целесообразно использование полимерных комплексов не только в качестве новых полимерных материалов, но и, главным образом в молекулярно-кибернетическом и медико-биологическом аспектах. Препараты полимерных комплексов в медицине следует рассматривать в нескольких аспектах: 1) использование самих полимерных комплексов для создания материалов и изделий для постоянного или временного контакта с кровью и тканями живого организма в качестве эндопротезов или вспомогательных конструкций [23]; 2) использование реакций комплексообразования для создания новых полимерных форм лекарственных веществ, способных направленно транспортировать активное начало в орган-мишень и пролонгировать действие препарата [24]; 3) Создание кровезаменителей - переносчиков кислорода – комплексные соединения на основе модифицированного гема, способные многократно и обратимо присоединять кислород и не разрушаться в кровеносном русле, по-видимому, являются одним из путей решения этой задачи [25]; 4) создание полимерных селективных мембран для диализа и оксигенации крови и биологических жидкостей;

[26] IN VITRO [5] изучали антибактериальные свойства комплекса коллагена с антибиотиками. Многие исследования основаны на связывании некоторых полимеров с лекарственными веществами. Антибиотики в организме связывают белки плазмы крови и тканей. Функциональные группы антибиотиков осуществляют комбинацию за счет активных взаимодействий с полимерами и белками организма. Имеются такие функциональные группы (NH_2 , OH , COOH), которые обуславливают прочное связывание лекарственных соединений в структуре биополимера - коллагена. Такие исследования демонстрируют

принципиальный потенциал образования прочных комплексов коллагена с различными антибиотиками, и не теряют при этом своей активности [27].

Полимерные комплексы — это в основном многомолекулярные комплексы, являющиеся продуктом нековалентных взаимодействий, в том числе полимеров с различными низкомолекулярными соединениями.

[28]. Этим комплексам посвящено огромное число работ, в частности, вопросам взаимодействия биологически активных соединений с сывороточными белками.

Большое количество работ посвящено изучению взаимодействия с белками плазмы различных классов нейротропных лекарственных средств. Весьма подробно в последние годы исследуется в этом плане диазепам (седуксен, валиум) [29]. Установлено, что альбумин обладает выраженной способностью обратимо связывать это соединение. Взаимодействие зависит от величины рН и во многом определяется конформационным состоянием белка, сопряженным, в частности, с N-B-переходом его молекул.

Процессы связывания с антибиотиками, например, пенициллинами [30] показали, что эти соединения по характеру взаимодействия с белком можно отчетливо разделить на две группы. Для первой группе пенициллинов основное значение имеет гидрофобный вклад и связывание с альбумином сопровождается конформационным переходом белка. Взаимодействие пенициллинов второй группы с альбумином характеризуется существенным вкладом электростатических сил [31]. Пенициллины второй группы имеют значительно меньшее число мест связывания чем первой группы.

Высоким средством к альбумину характеризуются рентгеноконтрастные средства. В концентрациях, создающихся в крови при пероральном введении, 89-99% этих соединений связываются сывороточными белками [32]. Установлено, что взаимодействие с рентгеноконтрастными веществами сопровождается конформационным переходом молекулы альбумина, который характеризуется коротковолновым смещением триптофановой флуоресценции белка и гашением ее интенсивности. А также, установлена стереоспецифичность связывания,

доказано участие электростатических и гидрофобных взаимодействий. Причем последние определяются гидрофобностью на всей молекулы, а лишь отдельных ее участков, главное значение среди которых принадлежит ароматическому кольцу.

Проблема взаимодействия альбумина имеет особое практическое значение при применении антикоагулянтов. Нарушение связывание этих препаратов с белков вследствие индивидуальных особенностей больного, сопутствующих патологических состояний, либо в результате конкуренции с другими лекарственными средствами может приводить к разным геморрагическим осложнениям. Наличие электроотрицательных групп в молекуле кумариновых антикоагулянтов приближает их по природе взаимодействия с альбумином, в частности нестероидным противовоспалительным средствам и сульфаниламидам. Сходную роль играет гидрофобность, распределение электронной плотности и конфигурация их молекул. Этим обусловлена конкуренция данных групп лекарственных соединений за места связывания на альбумине.

Систематические исследования связывания с белками плазмы динитрофенольных соединений были начаты с динитроортокрезолом (ДНОК) [33]. Установлено, что связывание данного соединения в сыворотке определяется практически только альбумином. Однако ДНОК, имеющий три таких заместителя (одну окси- и две нитрогруппы), достаточно активно связывается с протеинами плазмы. Взаимодействие с динитрофенольными соединениями сопровождается закономерными изменениями спектров собственной флюоресценции мономерной фракции САЧ. Это проявляется коротковольновым смещением максимума свечения и снижением его интенсивности. Такие изменения свидетельствуют о конформационной перестройке молекулы альбумина, сопровождающейся снижением полярности окружения триптофанила, которое может отражать перемещение хромофора в более гидрофобные участки интерьера белковой глобулы [34], а также изменения состояния окружающих его протонодонорных

групп. Относительно природы сил взаимодействия динитрофенолов с САЧ позволяют судить термодинамические характеристики процесса, полученные, исходя из данных равновесного диализа, проведенного в двух температурных режимах (при 22 и 37⁰) для ДНОК, диносеба и 2,4-ДНФ. Преобладание энтропийного вклада и выраженная эндотермичность процесса позволяют считать, что основную роль в данном случае играют гидрофобные взаимодействия. Значительный уровень прироста энтропии, а также весьма высокие положительные значения энтальпийного члена, особенно выраженные для ДНОК, позволяют полагать, что наряду с гидрофобными взаимодействиями белок-лиганд в процессе комплексообразования могут возникать новые гидрофобные взаимодействия внутри белка [35].

Наиболее глубокие представления о взаимодействии монооксигеназной и иммунной систем развиваются в работах И.Е.Ковалева. Согласно его гипотезе, систем иммунитета является частью общей систем организма, метаболизирующей разнообразные чужеродные и некоторые эндогенные соединения и осуществляющей поддержание химического гомеостаза организма [36]. Предполагается, что микросомные ферменты, индуцированные чужеродным соединением, обеспечивают образование ковалентного комплекса реакционно-способных продуктов окисления ксенобиотика с клеточными белками и важную роль среди таких белков-носителей автор гипотезы отводит альбумину. К образовавшемуся при этом иммуногенному комплексу вырабатываются антитела, специфичные к продуктам превращения ксенобиотика, выступающим в роли гаптена. Таким образом, монооксигеназные системы определяют формирование иммунного ответа, который в свою очередь дополняет защитное действие этих систем, обеспечивая связывание антителами продуктов микросомного метаболизма которые, как известно, нередко обладают токсическими свойствами.

G.Sudlow и соавт. [37] обнаружили два пространственно разделенных, по мнению авторы, центра связывания анионных лекарственных веществ на молекуле САЧ. Ароматические кислоты первого типа с центральным

отрицательным зарядом обладают гидрофобными свойствами сульфаниламидных соединений. Центр второго типа расположен в стороне от гидрофобного свойства с отрицательным зарядом связывать ароматические кислоты. Он имеет свойство разделять два центра и еще три соединительные зоны, на которые ссылается G.Sudlow. Центр третьего типа органических анионов обладает специфическим свойством для неэфирных жирных кислот (НЖК) и поэтому специализирован для эндогенных лигандов, в отличие от первого и второго. То же самое касается четвертого типа центров, корректирующих билирубин. НЖК и билирубиновые центры являются основными высокоаффинными центрами связывания этих веществ, которые также содержат вторичные сайты связывания альбумина. Пятый тип центров корректирует экзогенные и эндогенные лиганды. Таким образом, можно предположить, что в основе агента этого центра лежит не анионная природа лиганда, а его циклопентанпергидрофенантроновая основа. Как видно, сведения о локализации связывающих центров, полученные методом фрагментации альбумина, имеют несколько неопределенный характер. Можно полностью согласиться с мнением K.Fehskre и соавт. [38] о том, что в данном случае лучше говорить не о центрах как таковых, а о связывающих областях белка. Немного более конкретную информацию удастся получить и при изучении роли отдельных аминокислотных остатков в формировании связывающих центров. Например, в формировании индолсвязывающего центра существенную роль играют остатки гистидина и лизина. В ряде случаев встречаются попытки объяснить строение фиксирующего центра определенной аминокислотной последовательностью. Так, М.Н.Маркович и соавт. В качестве одного из наиболее вероятных участков, формирующих центры связывания анионных лигандов, упоминают гексапептид: Lys-Ala-Thr-Ala-Val-Arg. Все же ни к какой конкретной аминокислотной последовательности, ни тем более к отдельно взятым аминокислотам невозможно свести представления о том или ином связывающем центре. Таким образом, связывание низкомолекулярных соединений не может быть объяснено особенностями отдельных участков

полипептидной цепи, а является сложной функцией всей макромолекулы альбумина, причем решающую роль в этом процессе играет третичная структура белка [37].

При моделировании конформационных превращений в белках широко применяются синтетические полипептиды. Изучение взаимодействия ионогенных ПАВ (поверхностно-активных веществ) с синтетическими полипептидами представляет интерес также для моделирования белок-липидных взаимодействия, имеющих место в биомембранах [39]. Несмотря на то что действие дифильных ионов ПАВ на полипептиды вызывает совершенно различные конформационных превращения макромолекул, механизм этих превращений объясняется с общих позиций. Взаимодействие детергент-полиэлектролит имеет одинаковую природу: кооперативное электростатическое связывание ПАВ обусловлено стабилизацией образующегося комплекса гидрофобными взаимодействиями между углеводородными радикалами дифильных ионов в адсорбционном слое. Характер конформационных превращений полипептидом в растворах детергентов определяется, в первую очередь, свойствами самого полипептида. Однако стабилизация любой конформации полипептидной цепи достигается за счет гидрофобного взаимодействия дифильных ионов ПАВ, электростатически связанного с макромолекулой.

Методами электропроводности, вискозиметрии, ЯМР-, ИК-спектроскопии, рентгеновской дифрактометрии изучено комплексообразование полиэтиленгликоля и поливинилпиридинов с солями щелочных и щелочных-земельных металлов [40]. Показано большое влияние на процесс комплексообразования как природы макромолекул и их длины, так и строения катиона, аниона, природы среды предыстории приготовления образца. Установлено, что процесс комплексообразования может происходить двумя путями: 1) иондипольным взаимодействием неподеленной пары электронов гетероатома полимерной цепи с катионами металлов; 2) образованием водородной связи между концевыми гидроксильными группами полиэфира и

анионами соли. В зависимости от условий преобладает тот или иной механизм взаимодействия [28].

Авторами [41] полагают, что механизм формирования молекулярных комплексов полимерных гидро- и органогелей с низкомолекулярными соединениями существенно не отличаются от их линейных аналогов. Основным условием образования комплексов является возможность формирования Н-связей в случае гидрогелей и координационных связей - в случае органогелей. На глубину процессов образования молекулярных комплексов оказывают сильное влияние ионная сила раствора, рН среды, температура, природа растворителя.

К молекулярным комплексам полимеров, по-видимому, можно применить все закономерности, полученные ранее для низкомолекулярных комплексов, а также известные методы исследования и принципы физико-химического анализа. Естественно, что молекулярные комплексы полимеров могут обладать специфическими чертами, обусловленными полимерной природой одного из компонентов. Благодаря этому, из многих известных полимеров можно, в принципе, получить совершенно новые материалы, в частности, интерполимерные комплексы (ИПК), которые открывают новые пути рационального использования известных, традиционных полимеров.

1.3. Взаимодействие в системах полимер-металл

Полимер-металлические комплексы могут быть получены различными путями: 1) в результате внутри- или межмолекулярной «сшивки»; 2) при взаимодействии полимерного лиганда со стабильными комплексами, в котором центральный ион металла замаскирован низкомолекулярным лигандом; 3) полимеризацией пар мономер-ионы металлов; 4) путем включения ионов металлов в сетку полимера ит.д [2].

Весьма изученным классом полимерных комплексов являются комплексы полимер-металл. Поликатионы, полианионы, переходные полимеры,

содержащие функциональные группы неионогенных полимеров, образуются в результате взаимодействия с ионами металлов [42].

Обычно связь между ионом металла и полимерным лигандом осуществляется за счет донорно-акцепторного взаимодействия, т. е. образования хелатных комплексов или замены протона лиганда с образованием иона металла. Являются рецепторами ионов металлов; являются донорами, которые обеспечивают электронные пары -O, -N, -S, -F, -Cl полимерной цепи для образования связи. Координационное число металла обычно равно 2, 4 или 6 в низкомолекулярных комплексных соединениях. Высокомолекулярные лиганды, 1:1; 1:2; 1:3 или 1:4. могут быть сформированы центры координации содержания; пустоты в области переходной координации ионов металлов заняты молекулами растворителя или других низкомолекулярных веществ. Изменение конформации полимерного лиганда может существенно повлиять на результаты расчета координационного числа иона металла и константы устойчивости комплексов в процессе комплексообразования.

Близость констант Характерной особенностью комплексов полимер-металл является то, что в отличие от низкомолекулярных комплексов лиганд-металл образуются комплексы всех серий. Активные центры взаимодействия в полимерных цепях связаны с высокой локальной плотностью; «Полимерный эффект» играет важную роль в образовании комплексов полимер-ион металла.

Комплексы полимера с ионом металла в воде имеют мелкоцепочечную структуру, которая стабилизируется внутрицепочечными или межцепочечными координационными «поперечными связями», что существенно изменяет объем полиганда [43]. Обратимые интерполиэлектrolитные реакции могут быть использованы для создания нестехиометрических полиэлектролитных комплексов (Н-ПЭК) для создания различных функциональных макромолекулярных систем.

Например, эти полиэлектролитные комплексы имеют прочное связывание ионов металлов, таких как Cu^{2+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , Ni^{2+} , Co^{2+} и других металлов. Образующийся полимер-металл может представлять собой стехиометрические

полиэлектrolитные комплексы (С-ПЭК) или водонерастворимые стехиометрические комплексы и могут превращаться друг в друга [5]. Полностью изучены полиакрилат натрия (ПАА-Na), линейный полиэтилен (ПЭИ) и тройные полимер-металлокомплексы (ТПМК) Cu^{2+} . Если к нерастворимому Ц-ПЭК ПАА-ПЭИ добавить водный раствор Cu^{2+} , то он равен $\alpha = 1$, и осадок поликомплекса окрашивается в синий цвет [44].

Установлено, что поликомплекс полиэтилена (ПЭИ) Na-КМЦ может быть разрушен раствором высококонцентрированного [45] хлорида натрия. Показано, что солевой эффект соли вызывает перераспределение макромолекул ПЭИ между цепями, составляющими наплавленный сополимер. Добавление двух растворов полимеров в общий растворитель свидетельствует об образовании гомогенного однофазного раствора или о разделении фаз. Разделение может быть связано с несовместимостью полимера. В результате образуются две фазы, каждая из которых в основном содержит один из полимерных компонентов. Другой тип фазового разделения — комплексообразование, при котором макромолекулы, не похожие друг на друга, являются результатом взаимного притяжения. Это вызывает соосаждение полимеров, поэтому их соотношение на стадии осаждения часто оказывается стехиометрическим [2].

На одну единицу РЕИ приходится РАА в С-РЕС. Напротив, ТПМЦ имеет 4 звена ПЭИ, которые образуют координационную область Cu^{2+} для обоих звеньев ПАА. Таким образом, во время образования ТПМК длина каждой цепи ПЭИ уменьшается, а цепи ПЭИ имеют «усадочный» вид по сравнению с цепями ПАА-Na; в результате получается структура, специфичная для ТРМС N-РЕС. При добавлении в раствор ТПМК соли меди дальнейшее фазовое расслоение происходит при соотношении $[\text{Cu}^{2+}]:[\text{полиэлектrolитный блок}] = 0,5$. Это связано с перестройкой координационной области иона Cu^{2+} . При избытке ионов Cu^{2+} в молекулу ТПМЦ остается только два звена ПЭИ и дополнительно включаются два звена ПАК.

Natijada, ТРМС СПЕСга хос бо'lgan доимий ikki qatorli tuzilishga ega bo'ladi; ТРМС ning kontsentratsiyasining o'zgarishi bilan, kimyomexanik mashinalarni

yaratish uchun ishlatilishi mumkin [43]. Изучали образование, концентрацию и каталазную активность (КА) тройного полимер-металлического комплекса Fe^{3+} - гелеобразующая полиакриловая кислота (ГПКК) - этилендиамин (ЭДА) [41]. Комплексы Fe^{3+} -ЭДА и Fe^{3+} -ГФУК разлагают пероксид водорода с низкой скоростью [5]. Как и в предыдущих исследованиях, очень активны только Fe^{3+} , ГРАА, комбинация металла, смешанного в последовательности EDA, и оба лиганда. Активность комплекса $FeCl_3$ -ГПАК-ЭДА на порядок выше, чем у комплекса $FeCl_3$ -ПАК-ГФЭИ. Формирование высокой каталазной активности системы $FeCl_3$ -ГФУК-ЭДА связано с образованием смешанного комплекса, содержащего молекулу перекиси водорода. Роль ЭДА заключается не только в образовании смешанного комплекса, но и в активации молекул пероксида водорода в реакции путем образования комплекса с пероксидом. В частности, активность комплекса $FeCl_3$ -ГФУК-ЭДА снижается при хранении. Стабилизирующие свойства GPEI выше, чем у EDA. Повышение локальной ферментативной (каталитической) стабильности при иммобилизации в ГФЭИ наблюдалось и в предыдущих исследованиях [47].

Методом потенциометрического титрования изучено взаимодействие ионов Al^{3+} , Cu^{2+} , Co^{2+} с макромолекулами карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ) и показано, что электростатическое взаимодействие ионов металлов происходит в широком диапазоне pH. Методом вискозиметрии установлено, что с увеличением концентрации исходного раствора КМЦ и в присутствии многоосновных кислот эффективность межмакромолекулярного сшивания КМЦ возрастает. Таким образом, в широком диапазоне слабых, нейтральных и щелочных сред происходит сшивание КМЦ с ионами Al^{3+} , Cu^{2+} , Co^{2+} посредством ионных связей [5].

Хлориды Li, Na, K сужают область существования гелей по концентрации сшивателя в системе натрийкарбоксиметилцеллюлоза-соль Cr^{3+} , уменьшают время скрытого синерезиса гелей, увеличивают его скорость, предельное количество отделившейся воды. Возрастание упругих и предельнопрочностных характеристик гелей при введении солей щелочных металлов позволяет сделать

вывод о возникновении в системе дополнительных сшивок. Показано, что одной из причин синерезиса в координационно-сшиваемых гелях может быть уменьшение размеров субклубков и увеличение плотности звеньев в них в процессе сшивания [48]. Будтовым Т.В. и другими было проведено исследование сверхнабухающего гидрогелей на основе полиакрилата натрия, подшитого аминовым эфиром КМЦ, в растворе солей 1-валентных металлов и обнаружен эффект концентрирования солевого раствора вне набухшего образца гидрогеля [5].

Таким образом, исследования взаимодействия линейных и слабошитых полимеров с ионами металлов представляет огромный теоретический и практический интерес. Реакции комплексообразования на модельных системах макромолекула-ион металла позволяют выяснить специфические особенности действия металлоэнзимов, биокатализаторов, приблизиться к проблеме создания искусственных иммуногенов. С практической точки зрения реакции комплексообразования полимер-ион металла широко используются в гидрометаллургии для извлечения, концентрирования ионов редких и благородных металлов, в процессах водоподготовке и отчистки промышленных сточных вод, в процессах ионного обмена в почвах, для создания высокоэффективных полимерных катализаторов, полупроницаемых мембран [49.]

ГЛАВА II ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

2.1. ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

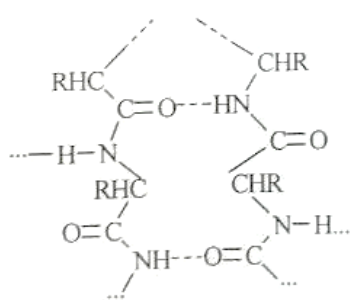
ИНТЕРПОЛИМЕРНЫХ КОМПЛЕКСОВ

НАТРИЙКАРБОКСИМЕТИЛЦЕЛЛЮЛОЗЫ С АЗОТСОДЕРЖАЩИМИ ПРИРОДНЫМИ ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТАМИ

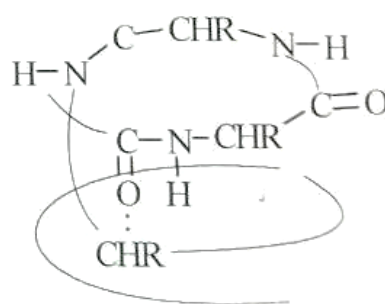
Объектами исследования служили сывороточный альбумин (САЧ) желатин, коллаген, натрийкарбоксиметилцеллюлоза (Na-КМЦ), водорастворимые сополимеры диэтиламиноэтилметакрилат-4·винилпиридин (ДЭАЭМА-4·ВП) и диметиламиноэтилметакрилат-акриламид (ДМАЭМА-АА).

САЧ- был представлен лабораторией Ташкентской городской станции переливания крови (д.х.н.Ш.Касымовым). Белок растворяется в воде.

Желатин- продукт переработки коллагена, распространенного в природе белкового вещества, образующего главную составную часть соединительной ткани позвоночных, особенно в коже и в сухожилиях. По аминокислотному и элементарному составу желатин близок к коллагену [50]. Желатин получают термической денатурацией коллагена. В системе одновременно находятся в состоянии равновесия молекулы желатина/[HN-R-COO]_n /и продукты ее распада различной молекулярной массы [51].



β-форма



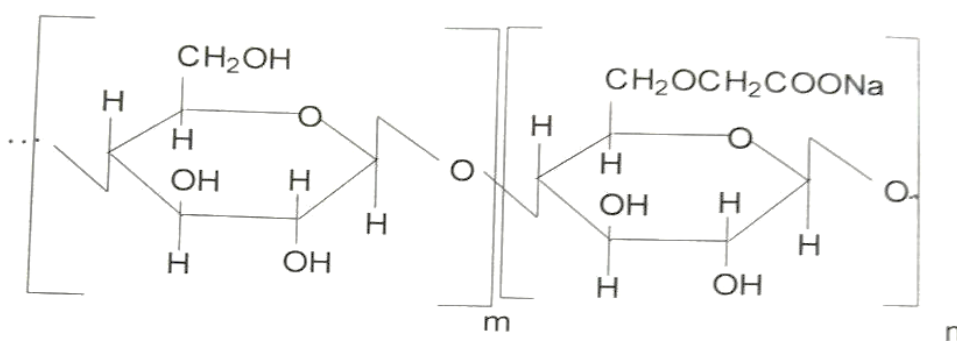
α-форма

Желатин как белок имеет β - форму, когда цепь макромолекулы почти полностью вытянута и α- форма, когда цепь совершенно свернута в спираль.

Желатин состоящий из последовательно соединенных остатков аминокислот (полипептидная цепочка) с ответвлениями, имеющими различные функциональные группы в том числе-аминные и карбоксильные группы, которые в водных растворах находятся преимущественно в форме диполярных ионов, называемых цвиттерионами $\text{NH}_3^+ -\text{R}-\text{COO}^-$. Обычно по одной амино- и карбоксильной группе в желатине приходится на 6-8 аминокислотных остатков. Элементарный состав желатина 48,7-51,5 % С, 6,5-7,2 % Н, 17,5-18,8 % N, 24,2-26,8 % O, 0,3-0,7 % S.

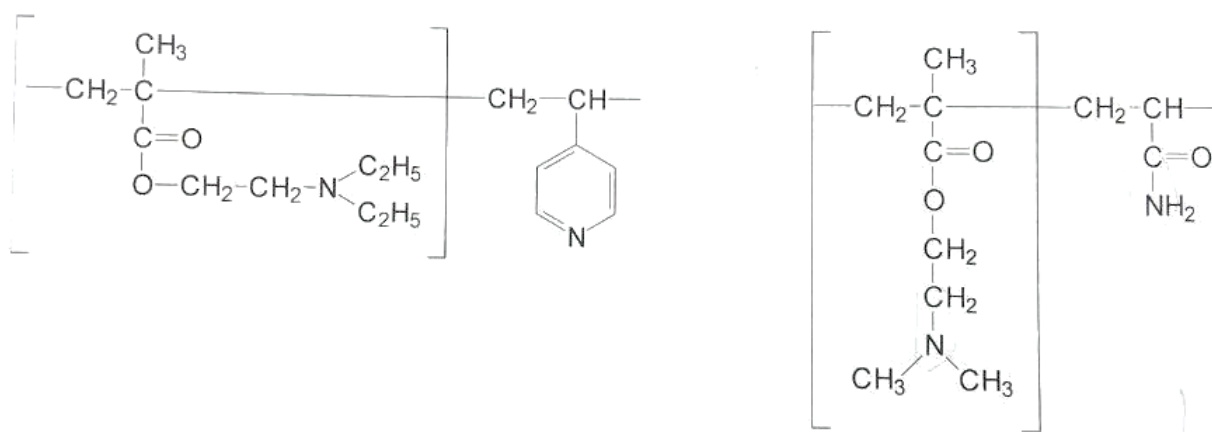
Благодаря наличию в желатине кислых (карбоксильных) и основных (амино) групп она имеет амфотерный характер, хотя и с относительно малой плотностью расположения зарядов на цепочке макромолекулы, которая связана множеством внутримолекулярных водородных связей [52]. Это приводит к максимальной плотности упаковки аминокислотных остатков в цепи и при соблюдении обычных валентных углов и расстояний приводит к характерному свертыванию цепи в спираль [53]. В настоящее время накоплено много фактов о роли взаимодействия неполярных боковых групп в стабилизации структуры полипептидной цепи. Внутримолекулярные гидрофобные взаимодействия также возникают в белке, находящемся в состоянии клубка [54]. Таким образом природный полимер-желатин является довольно сложным объектом для изучения растворов и взаимодействия с полимерными электролитами.

Na-КМЦ со степенью замещения 0,80 и степенью полимеризации 450 Наманганского производства очищали переосаждением в системе вода-этиловый спирт [5].



В промышленности Na-КМЦ получают взаимодействием щелочной целлюлозы с монохлоруксусной кислотой или ее натриевой солью в присутствии NaOH [55]. Он широко используется в пищевой, фармацевтической, нефтехимической, текстильной, технологии производства и стабилизации моющих средств, в качестве пленкообразующего вещества [56]. Эта соль хорошо растворяется в воде при разных температурах. Na-СМС очень гигроскопичен. Этот продукт содержит примерно 11,5% влаги при температуре 293 К в нормальных лабораторных условиях. Вязкость 1% раствора Na-КМЦ максимальна в диапазоне рН от 6 до 9. Если рН КМС ниже 6, то наблюдается его выпадение в осадок. С другой стороны, вязкость раствора может уменьшаться медленно при значениях рН выше 9, а затем более быстро. При достижении рН 11,5 % происходит очень значительное снижение вязкости в сильнощелочной среде, а при рН = 13 он остается полностью растворенным. Эти изменения вязкости свидетельствуют о том, что начальная вязкость раствора при максимальном значении рН 6-9 оказывает определенное специфическое влияние на вязкость щелочи. В настоящее время его связывают с изменением конформации молекул КМЦ в растворе под влиянием электролитов. В отсутствие электролита ионизированные группы полимерной цепи могут отдаляться друг от друга, в результате чего макромолекула становится плоской. При добавлении электролита отталкивание между соседними ионизированными группами полимерной цепи за счет его действия меньше, и макромолекула находится в более эластичном состоянии. [57].

Температура оказывает сильное влияние на вязкость раствора Na-КМЦ. Если растворы нагревать и охлаждать, вязкость раствора Na-КМЦ, определенная при комнатной температуре, будет меньше предыдущего значения. [58].



Степень превращения в реакции между полиэлектролитами θ определяли по соотношению функциональных групп, связанных солевыми связями, от общей концентрации функциональных групп компонента.

$$\theta = C_K / C_0$$

где C_K – концентрация функциональных групп, образующих солевые связи, моль/л;

C_0 – исходная концентрация любого полиэлектролита, моль/л.

Из кривой потенциометрического титрования смеси слабой поликислоты и соли полиоснования рассчитывали θ при некоторых значениях рН раствора по формуле:

$$C_K = \theta C_0 = q_{\text{NaOH}} / V_0 + [\text{H}^+] - [\text{H}^+]_{\text{пк}}$$

где q_{NaOH} – количество введенной щелочи, моль/л;

V_0 – объем реакционной смеси, л;

$[\text{H}^+]$ – исходная концентрация протонов в растворе, моль/л;

$[\text{H}^+]_{\text{пк}}$ – концентрация протонов в растворе, создаваемая непрореагировавшей поликислотой, моль/л.

Поскольку $[\text{H}^+]_{\text{пк}}$ не может быть определена экспериментально, ее можно рассчитать по формуле $[\text{H}^+]_{\text{пк}} = K_{\text{хар.пк}} C_0$, считая, что диссоциация полимерной кислоты характеризуется характеристической константой диссоциации $K_{\text{хар.пк}}$; это предположение относится к водному раствору поликислоты той же концентрации при $\text{pH} \leq \text{pH}_{\text{рк}}$.

Для реакции между слабым полиоснованием и солью поликислоты, протекающей в щелочной среде, θ определяется по формуле [59]:

$$C_k = \theta C_0 = q_{\text{HCl}}/V_0 + [\text{OH}^-] - [\text{OH}^-]_{\text{по}}$$

где q_{HCl} – количество введенной кислоты, моль/л;

V_0 – объем реакционной смеси, л;

$[\text{OH}^-]$ – исходная концентрация гидроксильных ионов в реакционной смеси, моль/л;

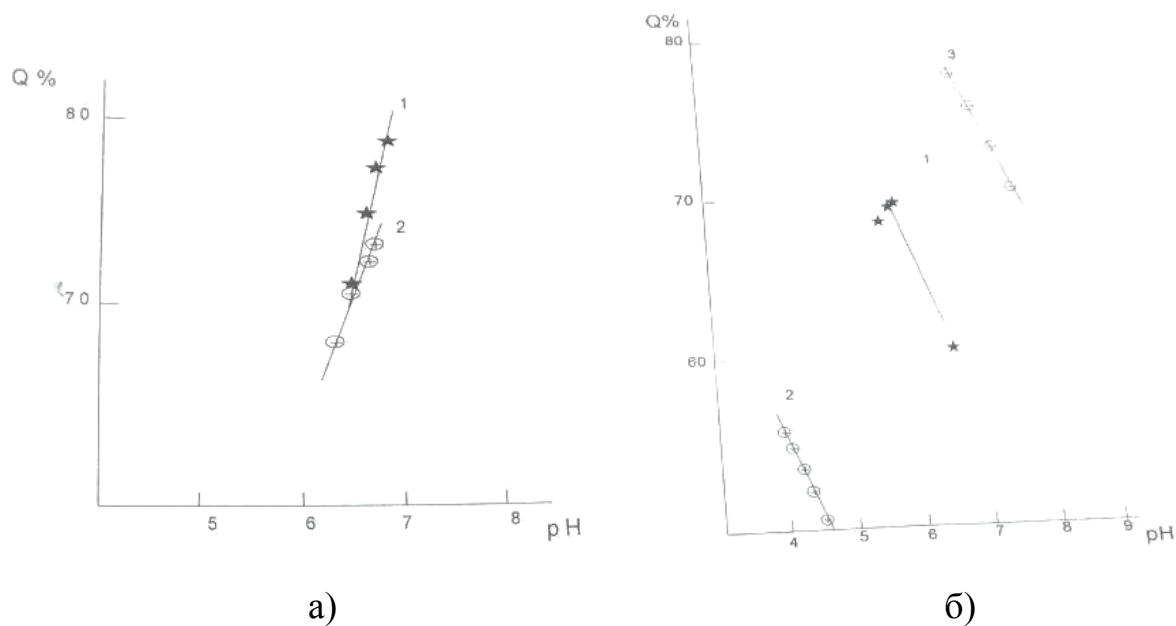
$[\text{OH}^-]_{\text{по}}$ – концентрация гидроксильных ионов, создаваемая непрореагировавшим основанием, моль/л и рассчитываемая по формуле

$$[\text{OH}^-]_{\text{по}} = \sqrt{K_w C_0 / K_{\text{хар.пк}}}$$

здесь K_w – ионное произведение воды;

$K_{\text{хар.пк}}$ – характеристическая кислотная константа ионизации полиоснования; такое допущение справедливо при $\text{pOH} \geq \text{pOH}_{\text{по}}$ раствора полиоснования той же концентрации [59].

Скорость превращения в реакции, характеризующую важный параметр интерполимерных реакций, рассчитывают путем расчета максимальной величины межмолекулярной солевой связи, образуемой методом потенциометрического титрования. По результатам расчета 2.1.1. на рисунке в зависимости от pH раствора в комплексе Na-КМЦ, образуемом с природными белками и синтетическими полиэлектролитами, количество выделяющихся при диссоциации ионов позволяет определить количество ионных взаимодействий между реагирующими макромолекулами. Зависимость степени общего связывания от pH раствора для систем



- а) 1. Na-КМЦ-СПЛ (ДМАЭМА-АА) 0,01 моль/л;
2. Na-КМЦ-СПЛ (ДЭАЭМА-4 ВП) 0,01 моль/л.
- б) 1. Na-КМЦ-желатин 0,01 моль/л;
2. Na-КМЦ-коллаген 0,01 моль/л;
3. Na-КМЦ-альбумин 0,01 моль/л.

Рис.2.1.1.

Установлено, что каждому значению рН соответствует определенное равновесное значение степени превращения θ :

$$\theta = C_k / C_0$$

где C_k – концентрация звеньев ПЭ, образовавших друг с другом солевые связи;

C_0 – начальная концентрация звеньев одного из ПЭ;

$$C_k = \theta C_0 = q_{\text{HCl}} / V_0 + [\text{OH}^-] - [\text{OH}^-]_{\text{по}}$$

где q_{HCl} – количество (г.экв.) введенной время титрования кислоты;

V_0 – объем реакционной смеси, л;

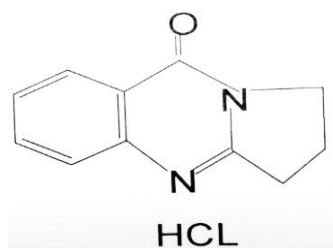
$[\text{OH}^-]$ – исходная концентрация гидроксидионов в растворе;

$[\text{OH}^-]_{\text{по}}$ – концентрация гидроксильных ионов, создаваемая непрореагировавшим основанием.

В графиках приведенных на рисунке из кривых зависимости рН среды от степени превращения θ можно отметить, что как для интерполимерных комплексов Na-КМЦ с природными белками, так и для комплексов с синтетическими полиэлектролитами реакции комплексообразования протекают в узких интервалах изменения рН растворов. Отсюда, следует, что реакция образования ИПК обусловлены образованием кооперативной системы связей, которые одновременно включают электростатические и гидрофобные взаимодействия.

2.2. Разработка молекулярных комплексов полимеров с низкомолекулярными соединениями белков

Дезоксипеганин гидрохлорид (ДОПГХ) – водорастворимый образец был представлен проф. Х.М.Шахидоятовым (ИХРВ АН РУз им. С.Ю.Юнусова).



Возникновение солевых связей между ДОПГХ и САЧ можно обнаружить на основе потенциметрического титрования. Глубину превращения в этой системе можно определить из данных потенциметрического титрования. Для выяснения связывания при взаимодействии ДОПГХ и САЧ воспользуемся способом, предложенным в работах [60].

Метод потенциометрии позволяет определить степень электростатического связывания, так как количество выделившихся ионов H^+ соответствует количеству солевых связей. Расчеты степени общего связывания производили из данных потенциметрического титрования по методике, описанной в работах [61]. Зависимость степени общего связывания от рН раствора для систем САЧ - ДОПГХ представлена на рис.2.2.1. Из

рис.2.2.2. видно, что наблюдается связывание САЧ–ДОПГХ в виде основания. Возрастание рН раствора приводит к уменьшению степени связывания. Полученные данные показывают, что комплексообразование САЧ с ДОПГХ обусловлено электростатическими взаимодействиями.

Изменение степени электростатического связывания САЧ от соотношения ДОПГХ/САЧ

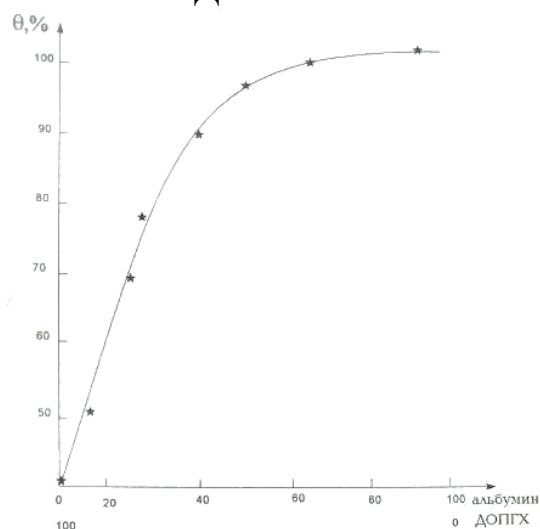


Рис.2.2.1

Зависимость степени общего связывания от рН раствора для систем ДОПГХ/САЧ

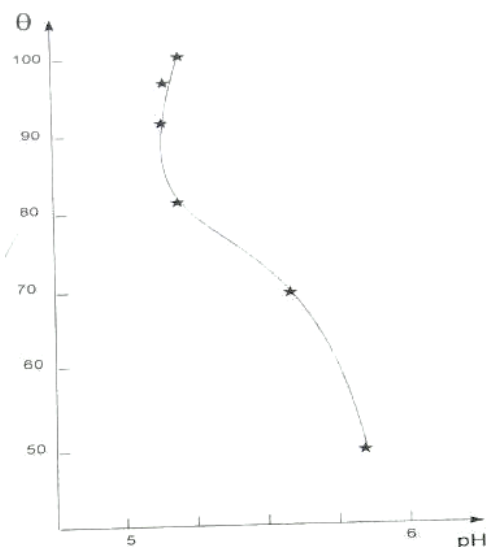


Рис.2.2.2.

По результатам проведенных исследований можно констатировать, что взаимодействие между компонентами в системе САЧ–ДОПГХ идет за счет образования водородных связей между карбоксильной группой белка и кислородом дезоксипеганина, в которой участвуют молекулы гидрохлорида. Характер взаимодействия макромолекул САЧ с молекулами ДОПГХ сильно зависит от рН среды, что обусловлено конформационным состоянием макромолекул САЧ.

2.3. Разработка металло-комплексов полимеров

Характеризующим важным параметром реакции полимер-металл является степень превращения θ , которая представляет собой долю образовавшихся межмолекулярных солевых связей от их максимально возможного числа [62]. Расчет θ производили из данных

потенциометрического титрования по методике, описанной в работах. Результат расчета показан на рисунке 2.3.1. Результаты потенциометрического титрования смесей Na-КМЦ с ЧСА, ионами металлов и Na-КМЦ-ЧСА с ионами меди (Cu^{2+}) могут быть использованы для определения числа ионных взаимодействий между реагирующими макромолекулами по числу ионов. В зависимости от уровня pH раствора было определено, что каждое значение pH, выделившееся при диссоциации, соответствует определенному равновесному значению степени конверсии. [2]:

$$\theta = C_{\text{к}}/C_0$$

где $C_{\text{к}}$ – концентрация звеньев ПЭ, образовавших друг с другом солевые связи;

C_0 – начальная концентрация звеньев одного из ПЭ;

$$C_{\text{к}} = \theta C_0 = q_{\text{HCl}}/V_0 + [\text{OH}^-] - [\text{OH}^-]_{\text{по}}$$

где q_{HCl} – количество (г.экв.) введенной время титрования кислоты;

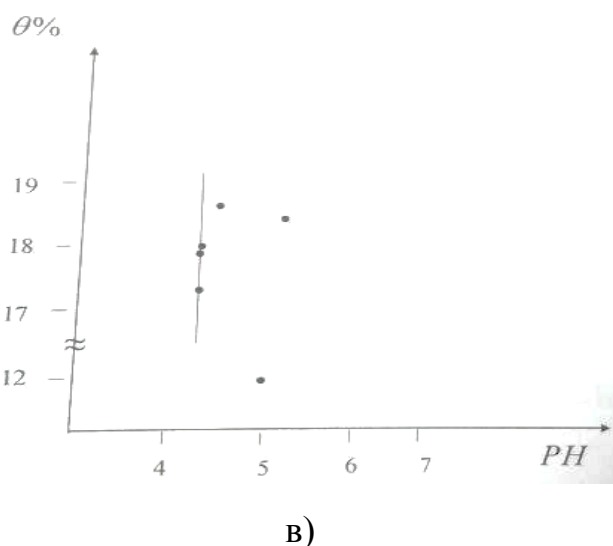
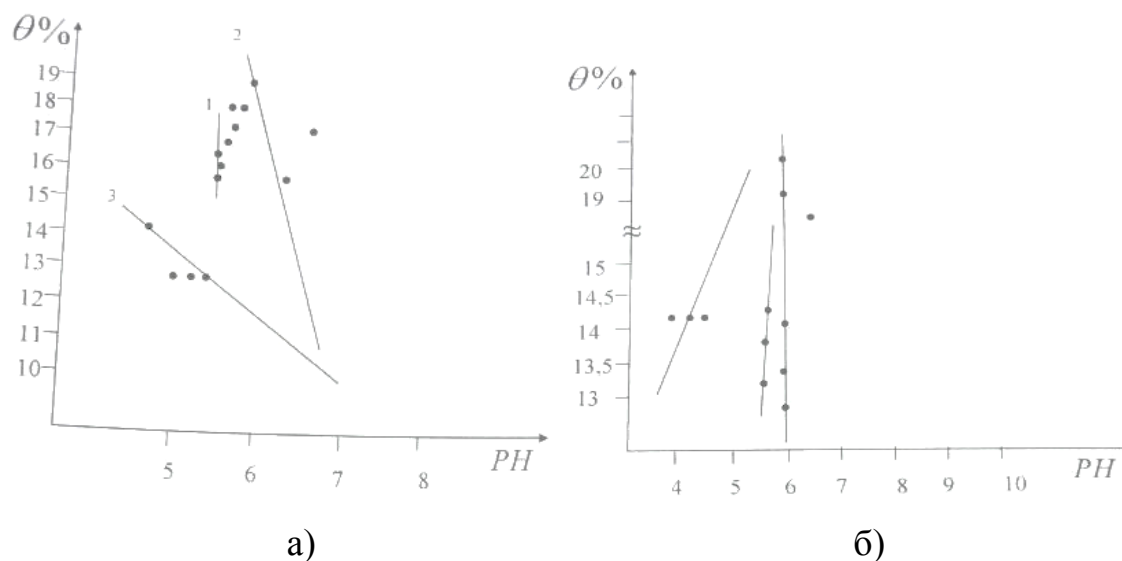
V_0 – объем реакционной смеси, л;

$[\text{OH}^-]$ – исходная концентрация гидроксидионов в растворе;

$[\text{OH}^-]_{\text{по}}$ – концентрация гидроксильных ионов, создаваемая непрореагировавшим основанием [5].

Из кривых pH-зависимости видно, что при образовании комплексов полимер-металл изменение pH растворов идет в коротких пределах. Такой характер можно объяснить взаимодействием Na-КМЦ и САХ с ионами металлов и Na-КМЦ-САЧ с ионами меди (Cu^{2+}) путем образования кооперативной реакции в системе полимер-металл. Кроме того, комплексообразование в системе ЧСА/Me происходит при постоянном pH, особенно при взаимодействии ЧСА с ионами меди (pH = 5,9) и алюминия (pH = 5,6). В случае Na-КМЦ наиболее интересный результат наблюдается в системах Na-КМЦ-медь и Na-КМЦ-ЧСА, где присутствуют ионы меди (Cu^{2+}), комплексообразование наблюдается при постоянном pH 4,3.

Зависимость степени общего связывания от рН раствора для систем



а) Na-KMЦ/Me; 1. Na-KMЦ/CuCl₂; 2. NaKMЦ/AlCl₃; 3. Na-KMЦ/FeCl₃;

б) САЧ/Me; 1.САЧ/CuCl₂; 2. САЧ/AlCl₃; 3. САЧ/ FeCl₃;

Рис.2.3.1.

2.4. Методы исследования

Оптическую плотность измеряли на приборе фотоколориметр КФК-3М. Экспериментально определяли оптимальную длину волны и диаметр кюветы, исходя из максимального светопропускания.

Вискозиметрические исследования проводили при 20⁰С; 25⁰С; 30⁰С; на капиллярном вискозиметре типа Убеллоде (длина капилляра 9,8 см; объем

шарика 2см^3 ; расстояние, соответствующее началу и концу истечения раствора в шарике 1,5 см).

Электропроводность растворов определяли на приборе Mettler Toledo.

Потенциометрическое титрование проводили на рН-метре Тиономер универсальный ЭВ-74. Устройство было обнаружено с использованием буферных растворов с предварительно откалиброванным рН 1,68 и 9,18. Перемешивание определяли с помощью магнитной мешалки. Начальная концентрация растворов 0,01 ммоль/л [2]. Титрование проводили с использованием 0,01 н. HCl и KOH. По кривым потенциометрического титрования раствором KOH (HCl) строили дифференциальную кривую титрования в координатах и рН находили рН. Используя найденный рН, были рассчитаны значения рК по следующим формулам

$$pK = pH - \lg \frac{\alpha}{1-\alpha} \quad \text{когда рН увеличивается}$$

(как при титровании KOH);

$$pK = pH + \lg \frac{\alpha}{1-\alpha} \quad \text{когда рН уменьшается}$$

(как при титровании HCl);

По рассчитанным значениям рК строили график зависимости $pK=f(\alpha)$. Для нахождения значений $pH_{\text{теор}}$ строили график зависимости $pH=f(\lg \frac{\alpha}{1-\alpha})$, откуда находили $pH_{\text{теор}}$ экстраполяцией экспериментальных данных. По данным $pH_{\text{теор}}$ рассчитывали $pK_{\text{теор}}$ по формуле

$$pK_{\text{теор}} = pH_{\text{теор}} \pm \lg \frac{\alpha}{1-\alpha}$$

На графике зависимости $pK=f(\alpha)$ обозначали значение $pK=f(\alpha)$, рассчитанные по найденным значениям [5] $pH_{\text{теор}}$ и далее определяли $\Delta pK_{\text{конф}}$, $\Delta pK_{\text{эл}}$ и ΔpK_0 и по Зимму и Райсу рассчитывали изменение средней свободной энергии системы при комплексообразовании.

$$\Delta G_{\text{ион}}^0 = 2,303 \cdot RT \Delta pK_0$$

$$\Delta G_{\text{конф}}^0 = 2,303 \cdot RT \Delta pK_{\text{конф}}$$

$$\Delta G_{\text{эл}}^0 = 2,303 \cdot RT \Delta pK_{\text{эл}}$$

$$\Delta G_{\text{полн}}^0 = \Delta G_{\text{ион}}^0 + \Delta G_{\text{конф}}^0 + \Delta G_{\text{эл}}^0 \quad [63].$$

ИК-спектры поглощения соединений регистрировали в области 400-4000 см^{-1} на спектрофотометре Avatar Sistem 360 FT-IR и Protégé 460 Magna-IR technology фирмы «Nicolet Instrument Corporation» (США), используя образцы в виде таблеток с KBr диаметром 7 мм и с разрешением-4 см^{-1} .

Элементный анализ на содержание углерода, водорода, азота проводили на приборе «EA 1108» фирмы Carlo-Erba (Италия) [64].

Таблица 2.2.1.

Характеристики синтезированных интерполимерных комплекса

№	Соединение	Выход од %	Найдено, %			Брутто- формула	Вычислено, %		
			C	H	N		C	H	N
1.	Na-КМЦ-САЧ	40	40,4	5,8	4,4	$[\text{C}_{11}\text{O}_9\text{H}_{17}\text{N}]_n$	41,9	5,2	4,8
2.	Na-КМЦ-САЧ- коллаген	43	22,8	2,1	2,9	$[\text{C}_{14}\text{O}_9\text{H}_{22}\text{N}_2\text{S}_2]_n$	23,2	2,8	2,7
3.	NaКМЦ-САЧ- желатин	48	41,6	5,8	4,1	$[\text{C}_{10}\text{O}_9\text{H}_{15}\text{N}]_n$	40,9	5,1	4,7
4	NaКМЦ- ДМАЭМА·AA	38	29,3	4,9	6,8	$[\text{C}_{11}\text{O}_2\text{H}_{20}\text{N}_2]_n$	29,6	4,5	6,2
5	NaКМЦ- ДЭАЭМА·4-ВП	35	47,1	6,5	5,9	$[\text{C}_{17}\text{O}_2\text{H}_{27}\text{N}_2]_n$	46,7	6,1	6,4
6	САЧ-ДОПГХ	44	48,4	5,1	8,6	$[\text{C}_{14}\text{O}_2\text{H}_{19}\text{N}_3]_n$	48,2	5,5	8,1

Таблица 2.2.2.

Характеристики интерполимер-металлического комплекса

Соединение	Найдено, %				Брутто-формула	Вычислено, %			
	C	H	N	Me		C	H	N	Me

NaKMIЦ+CAЧ+CuCl ₂	39,14	5,23	4,66	9,57	[CuC ₂₂ O ₁₈ H ₃₄ N ₂] _n	38,71	4,98	4,11	9,38
------------------------------	-------	------	------	------	--	-------	------	------	------

ГЛАВА III. ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Энергия конформационных и электростатических взаимодействий и устойчивость комплексов в системе Na-КМЦ-белок

Интерес к полимерным комплексам связан с тем, что взаимодействие комплементарных структур и продукты их ассоциации играют исключительно важную роль в живых организмах. Изучение полимер-полимерных взаимодействий на основе белка с участием синтетических комплементарных макромолекул делает возможным моделирование процессов, протекающих в биологических системах, на сравнительно простых полимерных объектах, позволяет осуществить подход к биологическим системам и протекающим в них процессам с [28] точки зрения химии.

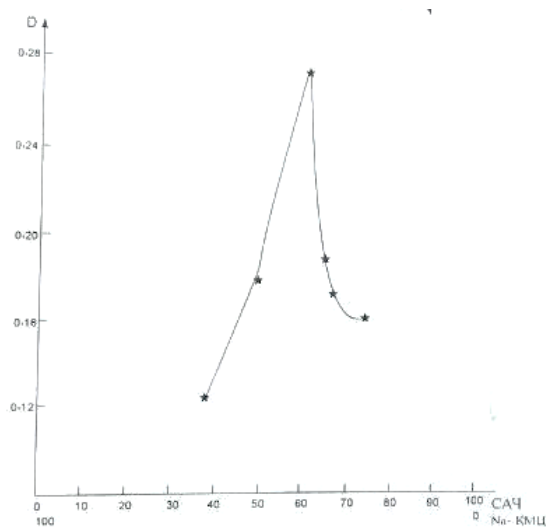
Анализ литературы показывает возрастающий интерес исследователей к системам на основе природных и синтетических полимеров, а также изучению взаимодействия между природными полимерами и протеинами. Подавляющее большинство исследований посвящено взаимодействию белков с лекарственными веществами и некоторыми физиологически активными эндогенными субстанциями. Для фармацевтической технологии определенным интересом представляют физико-химические свойства растворов белков и их комплексы с синтетическими полиамфолитами. Исследование свойств любого полимера, предназначенного для контакта с биологическими жидкостями (кровь, лимфа, плазма), в принципе, должно начинаться с изучения его воздействия на сывороточные белки, поскольку они являются основными компонентами биологических жидкостей. Наиболее универсальными комплексообразующими свойствами отличается сывороточный альбумин, молекулы которого способны обратимо фиксировать вещества самого различного химического строения [1]. В связи с этим, представляется важным изучение кооперативного взаимодействия в системе Na-КМЦ с белками. Белок имеет группы, способные к образованию

электростатических и водородных связей с функциональными группами Na-КМЦ.

Смеси САЧ и Na-КМЦ в различных соотношениях готовили смешиванием водных растворов компонентов в эквимольных концентрациях.

На рис.3.1.1 приведена зависимость оптической плотности (D) раствора от соотношения САЧ/Na-КМЦ. Из графика видно, что кривая проходит через максимум, положение которой свидетельствует о том, что наибольшее взаимодействие между функциональными группами наблюдается при соотношении компонентов 1,5:1,0.

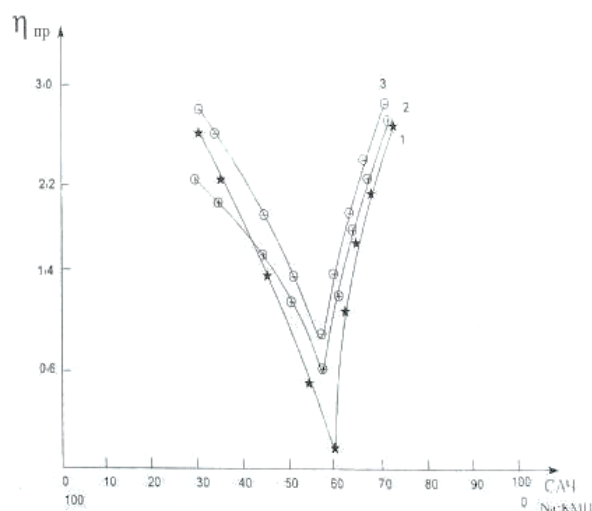
Зависимость (D) раствора от соотношения САЧ/Na-КМЦ



$C=0,01$ моль/л

Рис.3.1.1.

Зависимость приведенной вязкости от соотношения САЧ/Na-КМЦ



$C=0,01$ моль/л при температуре 20°C(1);

25°C (2); 23°C (3);

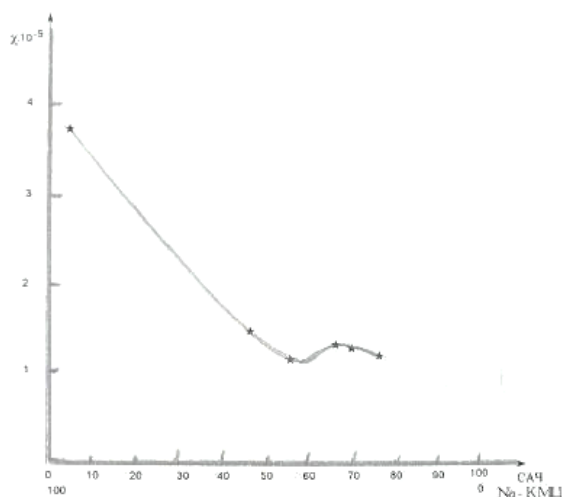
Рис.3.1.2.

Экстремальная зависимость при различных температурах получена и при вискозиметрических (η) исследованиях растворов смесей САЧ/Na-КМЦ с минимумом при соотношении 1,5:1,0 (рис.3.1.2.).

Известно, что при образовании интерполимерного комплекса происходит изменение конформации реагирующих макромолекул, причем

кривые вязкости, электропроводности и потенциометрического титрования, в зависимости от состава смеси, проходят через минимум.

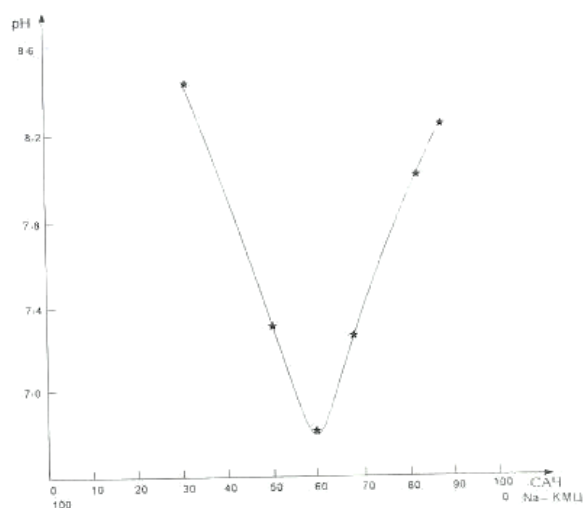
Зависимость (χ) раствора от соотношения САЧ/Na-КМЦ



$C=0,01$ моль/л

Рис.3.1.3.

Зависимость pH раствора от соотношения САЧ/Na-КМЦ



$C=0,01$ моль/л

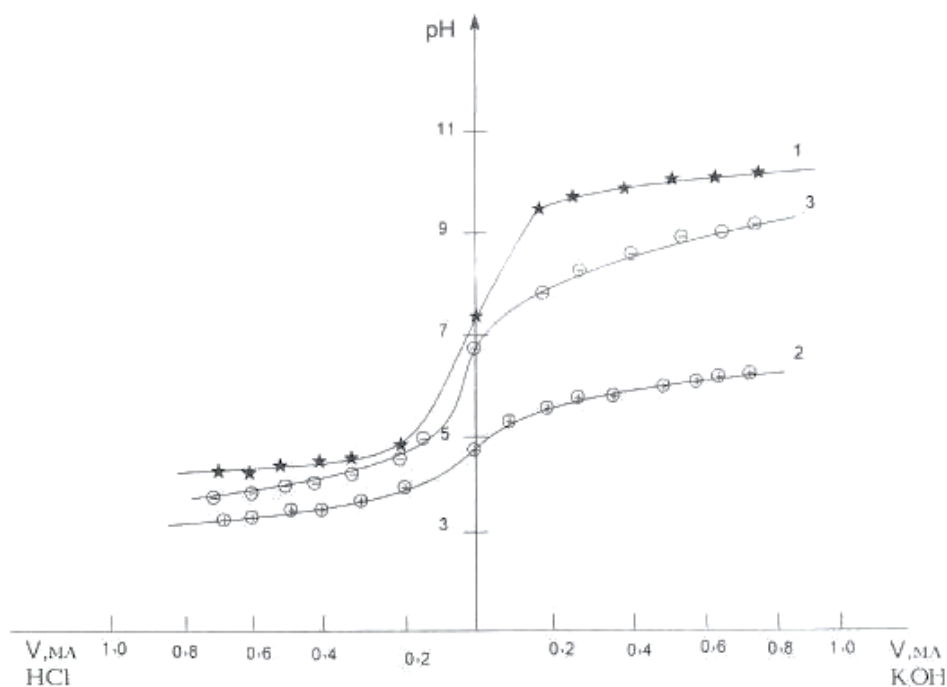
Рис.3.1.4.

Из рис.3.1.3. видно, происходит резкое уменьшение электропроводности (χ) раствора, что свидетельствует о сильных межмолекулярных взаимодействиях при соотношениях 1,5:1,0.

Зависимость pH раствора от соотношения в смеси САЧ/Na-КМЦ имеет такой же экстремальный характер с минимумом при соотношении 1,5:1,0 (рис. 3.1.4.).

Исследовано влияние pH среды на устойчивость поликомплексов (рис.3.1.5.). Из рисунка видно, что кривая титрования поликомплекса отличается от кривой титрования САЧ и Na-КМЦ и образовавшийся ИПК устойчив в интервале pH от 4,0 до 11,0, где кривая титрования имеет плавный ход [65].

Кривые потенциометрического титрования



1. Na-КМЦ (0,001 моль/л); 2.САЧ (0,001 моль/л); 3. ИПК (САЧ/Na-КМЦ)
(0,001 моль/л)

Рис.3.1.5.

На основе потенциометрического титрования исходных компонентов и поликомплекса рассчитаны значения pK в зависимости от степени ионизации и термодинамические параметры конформационных переходов, а также электростатического взаимодействия (табл. 3.1.1, 3.1.2).

По методу Зимма и Райса рассчитаны значения энергии ионизации $\Delta G^0_{\text{ион}}$, электростатической составляющей энергии Гиббса $\Delta G^0_{\text{эл}}$, энергия конформационного перехода $\Delta G^0_{\text{конф}}$ и полной энергии Гиббса при комплексообразовании $\Delta G^0_{\text{полн}}$. Из таблиц 3.1.1 и 3.1.2 видно, что энергии ионизации $\Delta G^0_{\text{ион}}$ и электростатической составляющей энергии Гиббса $\Delta G^0_{\text{эл}}$ и конформационного перехода $\Delta G^0_{\text{конф}}$ для ИПК принимают большие отрицательные значения, что также является свидетельством межмакромолекулярных взаимодействий и образования ИПК [66].

Таблица. 3.1.1.

Значения констант диссоциации и энергий конформационного перехода, ионизации, электростатического взаимодействия и полной энергии Гиббса при ионизации для растворов Na-КМЦ, САЧ и ИПК (по результатам титрованиям 0,01 н HCl)

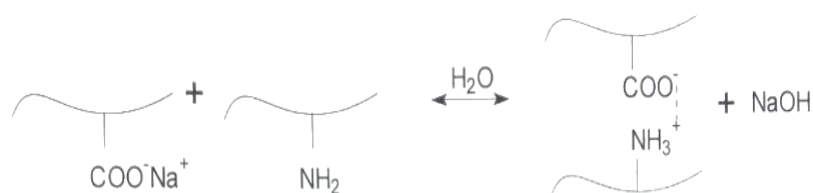
Образец	$\Delta pK_{\text{конф}}$	$-\Delta G^0_{\text{конф}}$ кДж/моль	$\Delta pK_{\text{эл}}$	$-\Delta G^0_{\text{эл}}$ кДж/моль	pK_0	$\Delta G^0_{\text{пол}}$ кДж/моль	$-\Delta G^0_{\text{пол}}$ кДж/моль
Na-КМЦ	0,90	0,65	0,18	0,98	7,15	40,7	42,40
САЧ	0,58	3,33	0,24	1,39	7,30	41,6	46,30
ИПК	0,70	3,99	0,38	2,16	6,70	38,2	44,35

Таблица. 3.1.2

Значения констант диссоциации и энергий конформационного перехода, ионизации, электростатического взаимодействия и полной энергии Гиббса при ионизации для растворов Na-КМЦ, САЧ и ИПК (по результатам титрованиям 0,01 н KOH)

Образец	$\Delta pK_{\text{конф}}$	$-\Delta G^0_{\text{конф}}$ кДж/моль	$\Delta pK_{\text{эл}}$	$-\Delta G^0_{\text{эл}}$ кДж/моль	pK_0	$\Delta G^0_{\text{пол}}$ кДж/моль	$-\Delta G^0_{\text{пол}}$ кДж/моль
Na-КМЦ	0,1	0,57	0,27	1,50	7,65	43,62	51,84
САЧ	0,4	2,20	0,90	5,10	7,50	42,70	50,00
ИПК	0,6	3,40	0,78	4,40	6,60	37,60	45,40

Таким образом, можно констатировать образование поликомплексов между САЧ и Na-КМЦ в водных растворах за счет взаимодействия карбоксилат анионов Na-КМЦ и протонированными азотами альбумина:



Целлюлоза и ее водорастворимые эфиры благодаря своей биосовместимости, физиологической инертности, безвредности для живого организма и возможности биodeградации нашли широкое применение как носители лекарственных веществ в виде наполнителей молекулярных комплексов и как хирургические рассасывающиеся полимерные материалы. В разработке таких изделий медицинского назначения первостепенным является возможность регулирования их функциональных свойств. Одним из эффективных способов регулирования функциональных и физико-химических свойств является получение интерполимерных комплексов.

В связи с вышесказанным, представляется важным изучение взаимодействия в системе натрийкарбоксиметилцеллюлоза (Na-КМЦ)-коллаген. Эта система важна и тем, что на основе биополимера коллагена созданы ряд материалов (плёнки, губки, гели) медицинского назначения. Обладая рядом преимуществ, такими как полное отсутствие токсичности и канцерогенности, способность всасываться и утилизироваться в организме, образовывать прочные комплексы с широким кругом лекарственных веществ, стимуляция репаративных процессов в тканях, низкие антигенные свойства [67], медицинские материалы, полученные на основе коллагена нуждаются в улучшении некоторых физико-химических и медико-биологических свойств [68].

В связи с этим представляет большой научный и практический интерес изучение комплексообразования Na-КМЦ с коллагеном. Коллаген так же как и САЧ, имеет группы, способные к образованию электростатических и водородных связей с функциональными группами Na-КМЦ.

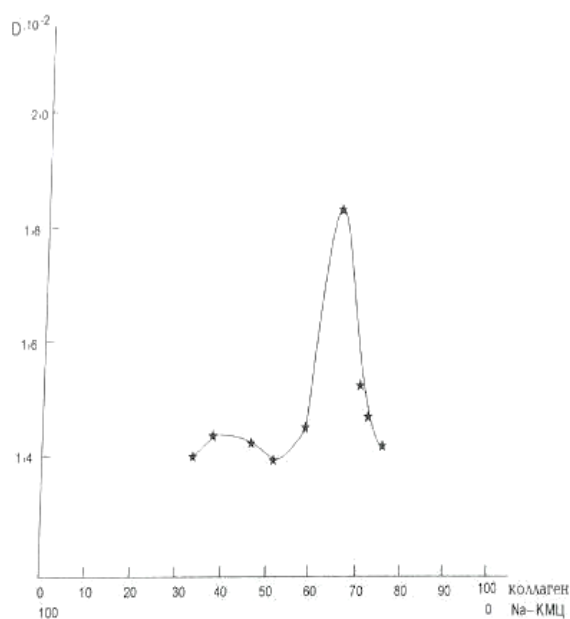
Мы смешивали растворы полиэлектролитов коллаген и Na-КМЦ различных соотношений. На рис.3.1.6. приведена зависимость оптической плотности (D) раствора от соотношения коллагена/Na-КМЦ. Из рис.3.1.6. видно, что кривая проходит через максимум, положения которой свидетельствует о том, что в случае коллагена/Na-КМЦ наибольшее

взаимодействие между функциональными группами наблюдается при соотношении 2,0:1,0.

Из литературы известно, что при комплексообразовании образовании происходит изменение конформации реагирующих макромолекул, причём кривые вязкости, электропроводности и потенциометрического титрования, в зависимости от состава компонента проходят через минимум.

Рис.3.1.7. показывает резкое уменьшение электропроводности (χ) раствора, что свидетельствует о сильных межмолекулярных взаимодействиях при соотношении компонентов коллагена/Na-КМЦ, равный 2,0:1,0.

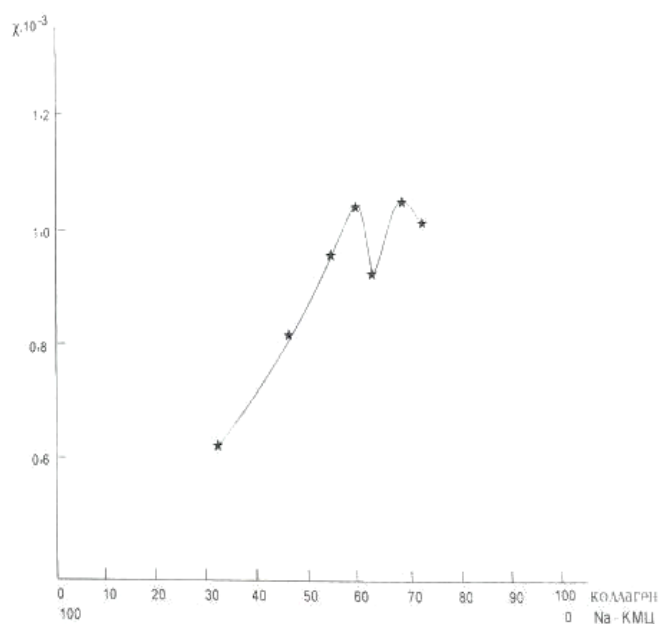
Зависимость (D) раствора от соотношения коллагена/Na-КМЦ



$C=0,01$ моль/л.

Рис.3.1.6.

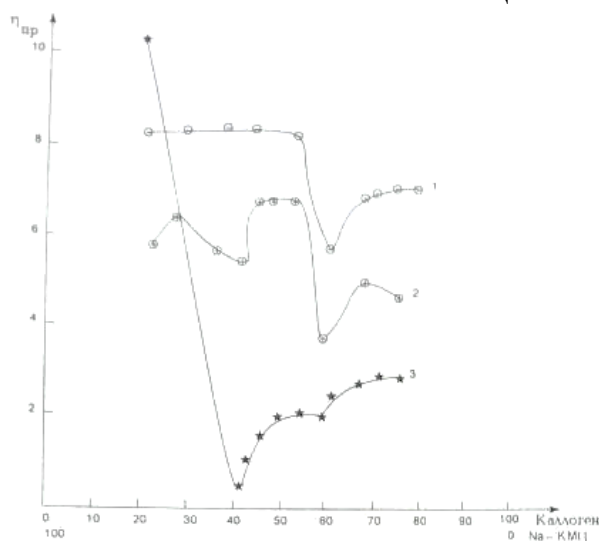
Зависимость (χ) раствора от соотношения коллагена/Na-КМЦ



$C=0,01$ моль/л.

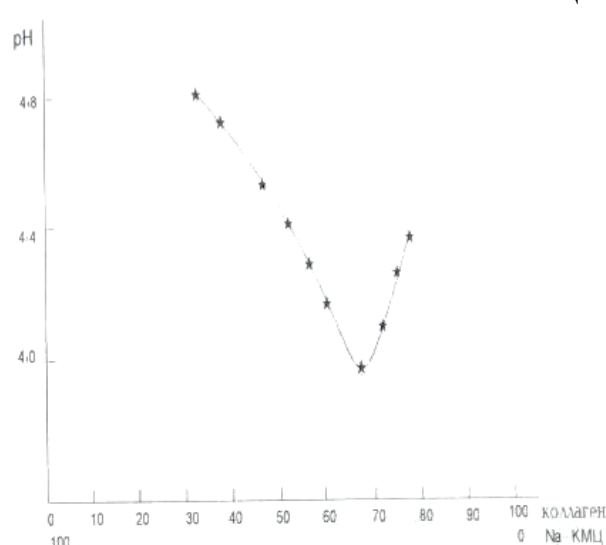
Рис.3.1.7.

Зависимость приведенной вязкости от соотношения коллаген/Na-КМЦ



$C=0,01$ моль/л при температуре:
20°C (1); 25°C (2); 23°C (3); Рис.3.1.9.

Зависимость pH раствора от соотношения коллаген/Na-КМЦ



$C=0,01$ моль/л
Рис.3.1.8.

На рис.3.1.9. приведена зависимость pH раствора соотношения смеси коллагена/Na-КМЦ. Видно, что при соотношении [69] 2,0:1,0 наблюдается резкое уменьшение pH раствора.

Нами исследовано влияние pH среды на устойчивость поликомплексов. Для этого проводили потенциметрическое титрование поликомплекса, полученного при эквимольном соотношении, раствором щелочи и кислоты [70].

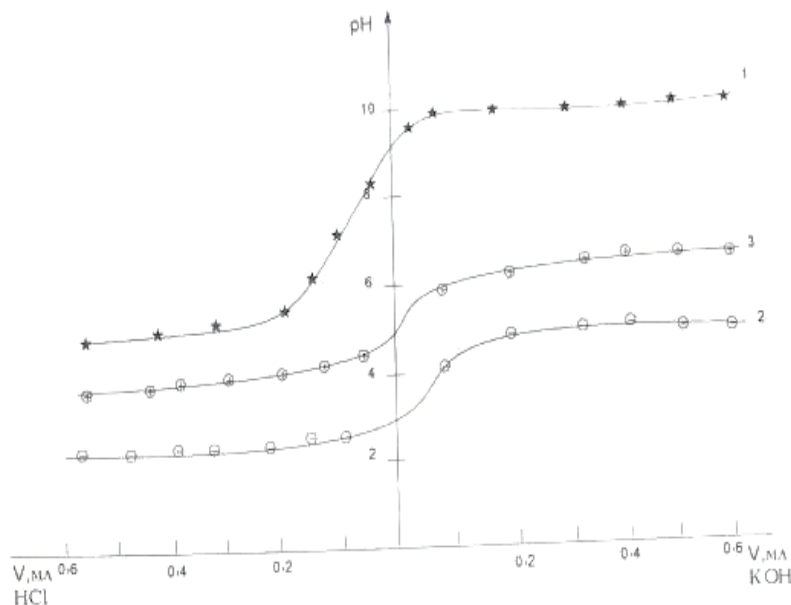
Как видно из рис.3.1.10, кривая титрования поликомплекса отличается от кривой титрования Na-КМЦ и коллагена и образовавшийся ИПК (коллагена/Na-КМЦ) устойчив в интервале pH 4,0 до 7,5, где кривая титрования имеет плавный ход.

На основе кривых потенциметрического титрования исходных компонентов и поликомплекса растворами 0,01 н HCl и 0,01 н KOH рассчитали значения pK в зависимости от степени ионизации.

По методу Зимма и Райса рассчитаны значения энергии ионизации $\Delta G_{ион}^0$, электростатической составляющей энергии Гиббса $-\Delta G_{эл}^0$, энергия

конформационного перехода $-\Delta G^0_{\text{конф}}$ и полной энергии Гиббса при комплексообразовании $\Delta G^0_{\text{полн}}$.

Кривые потенциометрического титрования



1. Na-КМЦ (0,001 моль/л); 2. Коллаген (0,001 моль/л); 3. ИПК (Коллаген/Na-КМЦ) (0,001 моль/л)

Рис.3.1.10.

Из таблиц 3.1.3 и 3.1.4 видно, что энергии ионизации $\Delta G^0_{\text{ион}}$ и электростатической составляющей энергии Гиббса $\Delta G^0_{\text{эл}}$ и конформационного перехода $\Delta G^0_{\text{конф}}$ для ИПК принимают большие отрицательные значения, что также является свидетельством межмакромолекулярных взаимодействий и образования ИПК.

Таблица. 3.1.3.

Значения констант диссоциации и энергии Гиббса конформационного перехода, ионизации, электростатического взаимодействия и полной энергии Гиббса при ионизации для растворов Na-КМЦ, коллагена и ИПК (по результатам титрованиям 0,01 н HCl)

Образец	$\Delta pK_{\text{конф}}$	$-\Delta G^0_{\text{конф}}$	$\Delta pK_{\text{эл}}$	$-\Delta G^0_{\text{эл}}$	pK_0	$\Delta G^0_{\text{пол}}$	$-\Delta G^0_{\text{пол}}$
---------	---------------------------	-----------------------------	-------------------------	---------------------------	--------	---------------------------	----------------------------

		кдж/моль	кдж/моль	кдж/моль		кдж/моль	кдж/моль
Na-КМЦ	0,07	0,40	0,23	1,31	6,20	35,36	37,07
Коллаген	0,03	0,22	0,15	0,89	5,25	29,94	30,05
ИПК	0,02	0,14	0,14	0,82	4,36	24,86	25,86

Таблица. 3.1.4.

Значения констант диссоциации и энергии Гиббса конформационного перехода, ионизации, электростатического взаимодействия и полной энергии Гиббса при ионизации для растворов Na-КМЦ, коллагена и ИПК (по результатам титрованиям 0,01 н КОН)

Образец	$\Delta pK_{\text{конф}}$	$-\Delta G^0_{\text{конф}}$	$\Delta pK_{\text{эл}}$	$-\Delta G^0_{\text{эл}}$	pK_0	$\Delta G^0_{\text{пол}}$	$-\Delta G^0_{\text{пол}}$
		кдж/моль		кдж/моль		кдж/моль	кдж/моль
Na-КМЦ	0,06	0,34	0,31	1,71	7,15	40,77	42,88
Коллаген	0,03	0,48	0,14	0,82	5,90	33,64	34,74
ИПК	0,01	0,58	0,96	5,56	3,64	20,14	25,70

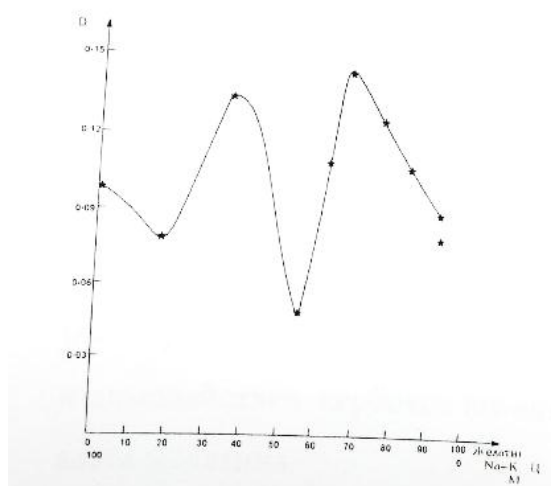
Особое место среди интерполимерных комплексов занимают поликомплексы полиэлектролитов. Большой интерес вызывают исследования, связанные со способностью макромолекул кооперативно взаимодействовать с ионами металлов и сложными органическими ионами. Эти проблемы непосредственно связаны с применением таких полимеров в биологии, медицине и в решение экологических задач.

Исходя из этого решено изучить свойства растворов в системе натрийкарбоксиметилцеллюлоза-желатин [71].

На рис.3.1.11. приведена зависимость оптической плотности (D) раствора от соотношения желатин/Na-КМЦ. Видно, что кривая проходит через максимум, положения которой свидетельствует о том, что в случае желатин/Na-КМЦ наибольшее взаимодействие между функциональными группами наблюдается при соотношении 1,3:1,0.

Рис.3.1.12. видно, что происходит резкое уменьшение электропроводности (χ) раствора, что свидетельствует о сильных межмолекулярных взаимодействия при соотношении 1,3:1,0.

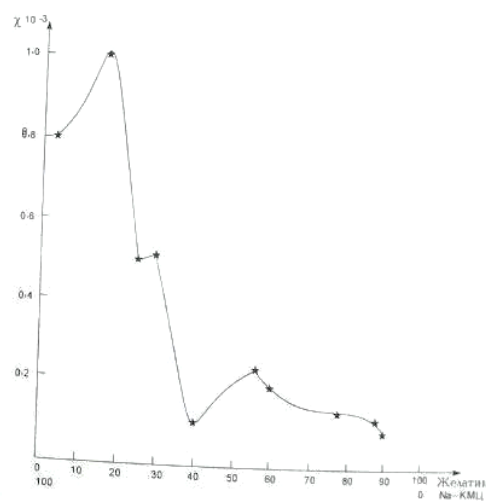
Зависимость (D) раствора от соотношений желатин/ Na-КМЦ



$C=0,01$ моль/л

Рис.3.1.11.

Зависимость (χ) раствора от соотношений желатин/ Na-КМЦ



$C=0,01$ моль/л

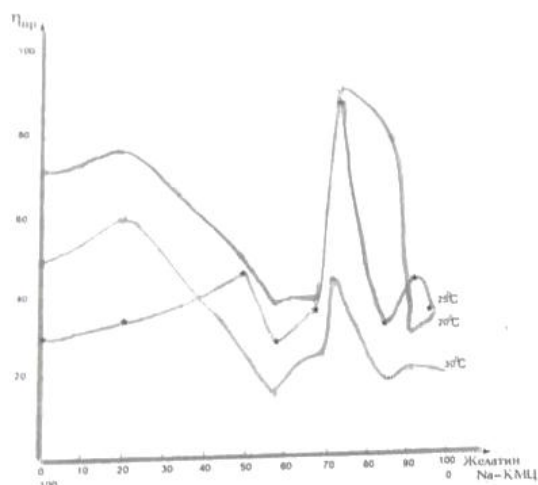
Рис.3.1.12.

Из литературы известно, что при комплексообразовании образовании происходит изменение конформации реагирующих макромолекул, причём кривые вязкости, электропроводности и потенциометрического титрования, в зависимости от состава компонента проходят через минимум.

Такая экстремальная зависимость получена и при вискозиметрических (η) исследованиях растворов смесей желатин/Na-КМЦ с минимумом при соотношении 1,3:1,0 (рис.3.1.13).

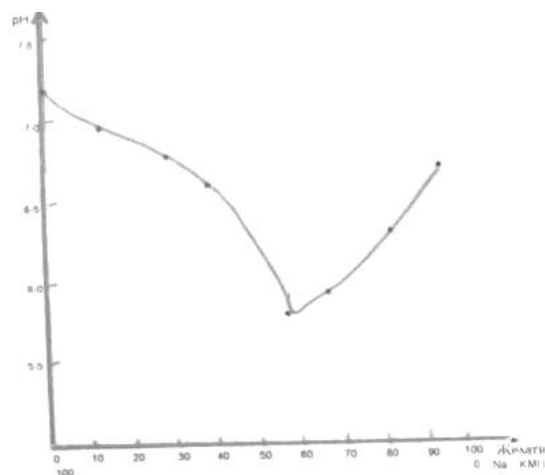
На рис.3.1.14. приведена зависимость рН раствора соотношения смеси желатин/Na-КМЦ. Видно, что при соотношении 1,3:1,0 наблюдается резкое уменьшение рН раствора.

Зависимость (η) от соотношения
желатин/Na-КМЦ



$C=0,01$ моль/л при температуре:
20°C (1); 25°C (2); 23°C (3); Рис.3.1.14.

Зависимость pH раствора от
соотношения желатин/Na-КМЦ



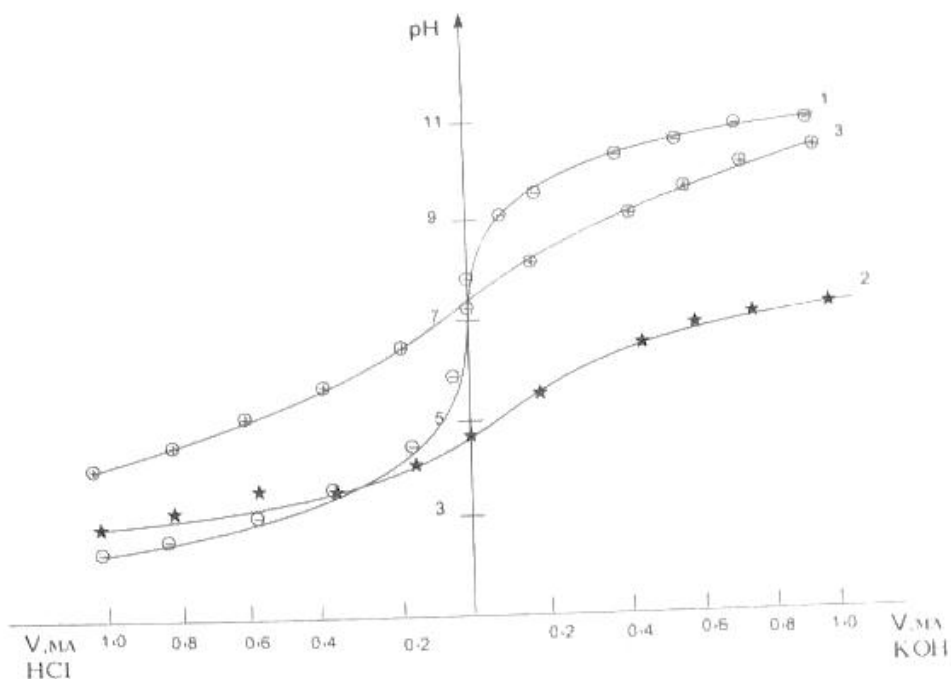
$C=0,01$ моль/л
Рис.3.1.13.

Из полученных результатов можно сделать вывод, что в водных растворах образуется поликомплекс между Na-КМЦ и желатин за счёт взаимодействия карбоксилат-анионов Na-КМЦ и протонированным атомом азота желатина.

Далее нами исследовано влияние pH среды на устойчивость поликомплексов. Для этого проводили потенциметрическое титрование поликомплекса, полученного при эквимольном соотношении, раствором щелочи и кислоты.

Как видно из рис.3.1.15, кривая титрования поликомплекса отличается от кривой титрования Na-КМЦ и желатина и образовавшийся ИПК (желатин/Na-КМЦ) устойчив в интервале pH 4,5 до 7,0, где кривая титрования имеет плавный ход.

Кривые потенциометрического титрования



1. Na-КМЦ (0,01 моль/л); 2. Желатин (0,01 моль/л); 3. ИПК (Желатин/Na-КМЦ) (0,001 моль/л)

Рис.3.1.15.

На основе кривых потенциометрического титрования исходных компонентов и поликомплекса растворами 0,01н HCl и 0,01н KOH рассчитали значения pK в зависимости от степени ионизации.

По методу Зимма и Райса рассчитаны значения энергии ионизации $\Delta G^0_{\text{ион}}$, электростатической составляющей энергии Гиббса $\Delta G^0_{\text{эл}}$, энергия конформационного перехода $\Delta G^0_{\text{конф}}$ и полной энергии Гиббса при комплексообразовании $\Delta G^0_{\text{полн}}$.

Из таблицы (3.1.5 и 3.1.6) видно, что энергии ионизации $\Delta G^0_{\text{ион}}$ и электростатической составляющей энергии Гиббса $\Delta G^0_{\text{эл}}$ и конформационного перехода $\Delta G^0_{\text{конф}}$ для ИПК принимают большие отрицательные значения, что также является свидетельством межмакромолекулярных взаимодействий и образования ИПК.

Таблица. 3.1.5.

Значения констант диссоциации и энергии Гиббса конформационного перехода, ионизации, электростатического взаимодействия и полной энергии Гиббса при ионизации для растворов Na-КМЦ, желатин и ИПК (по результатам титрованиям 0,01 н HCl)

Образец	$\Delta pK_{\text{конф}}$	$-\Delta G^0_{\text{конф}}$ кдж/моль	$\Delta pK_{\text{эл}}$	$-\Delta G^0_{\text{эл}}$ кдж/моль	pK_0	$\Delta G^0_{\text{пол}}$ кдж/моль	$-\Delta G^0_{\text{пол}}$ кдж/моль
Na-КМЦ	0,88	0,50	0,15	0,86	6,15	35,07	40,93
Желатин	0,15	0,85	0,15	0,86	3,90	22,24	23,96
ИПК	0,11	0,63	0,13	0,78	5,60	32,65	34,06

Таблица. 3.1.6.

Значения констант диссоциации и энергии Гиббса конформационного перехода, ионизации, электростатического взаимодействия и полной энергии Гиббса при ионизации для растворов Na-КМЦ, желатин и ИПК (по результатам титрованиям 0,01 н КОН)

Образец	$\Delta pK_{\text{конф}}$	$-\Delta G^0_{\text{конф}}$ кдж/моль	$\Delta pK_{\text{эл}}$	$-\Delta G^0_{\text{эл}}$ кдж/моль	pK_0	$\Delta G^0_{\text{пол}}$ кдж/моль	$-\Delta G^0_{\text{пол}}$ кдж/моль
Na-КМЦ	0,88	0,48	0,16	0,89	7,75	43,45	44,82
Желатин	0,04	0,23	0,13	0,75	6,05	34,78	35,76
ИПК	0,02	0,12	0,95	5,43	3,36	19,16	25,12

В системе желатин/Na-КМЦ при умеренной концентрации визуально наблюдается явление комплексной коацервации, фазового разделения жидкость-жидкость при смешении их водных растворов.

Изучение закономерностей комплексной коацервации водных растворов желатина представляет значительный теоретический и практический интерес, так как это явление моделирует биологические

системы, а также является важной стадией многих технологических процессов. Исследования термодинамики комплексообразования в системе желатин/Na-КМЦ показали, что энергии конформационных переходов в белковых растворах и их поликомплексах имеют отрицательные значения, что является следствием сильных электростатических взаимодействий.

Характер изменения термодинамических параметров комплексообразования Na-КМЦ с желатином сопровождается отрицательными изменениями энергии Гиббса, энтропии и экзотермическим эффектом: при комплексообразовании система переходит в более упорядоченное состояние, стабилизированное водородными связями [72].

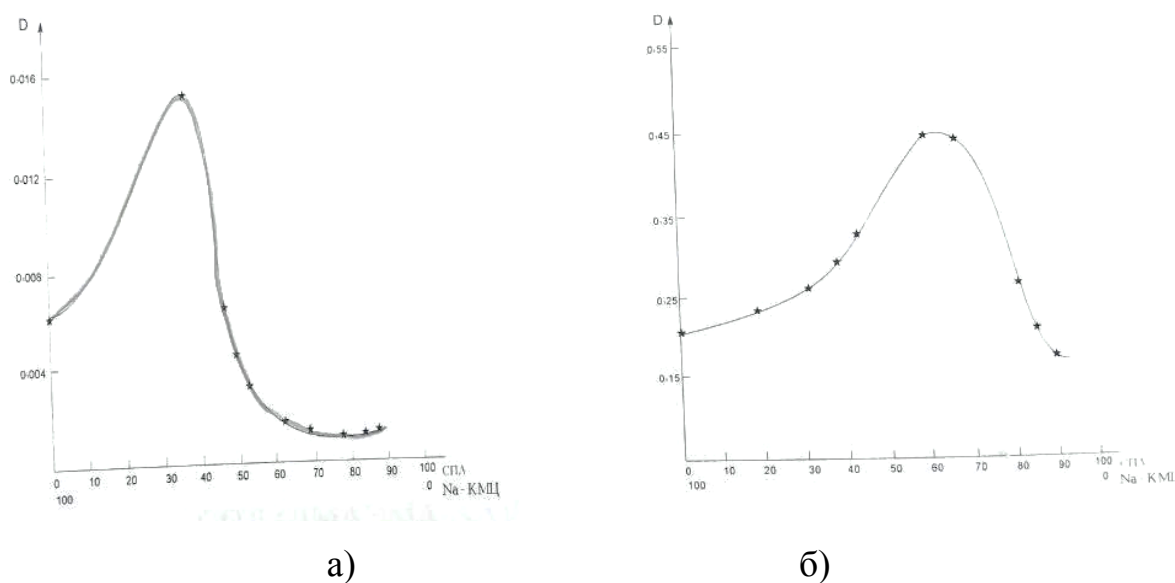
3.2. Энергия конформационных и электростатических взаимодействий и устойчивость комплексов в системе Na-КМЦ-сополимер

Вопросы межмакромолекулярного комплементарного взаимодействия и интерполимерного комплексообразования (ИПК) представляют собой важнейшую проблему химии и физики полимеров и молекулярной биологии. Взаимодействие между разнородными группами при образовании ИПК может быть различной природы: ван-дер-ваальсовское, электростатическое, гидрофобное взаимодействие, а так же водородные и координационные связи. ИПК имеют обычно строго определенный состав, что позволяет рассматривать их как новые индивидуальные соединения, свойства которых могут сильно отличаться от свойств исходных полимеров: макромолекулы утрачивают гибкость, внутримолекулярную подвижность, ухудшается растворимость. Избирательность и специфичность макромолекулярных взаимодействий весьма перспективны для практического использования ИПК в качестве новых полимерных материалов [73].

Из литературы известно, что интерполимерные комплексы находят широкое применение в качестве сорбентов, структурообразователей почв, носителей биологически активных веществ и многое другое. В связи с этим

представляет большое научный и практический интерес изучение поликомплексообразования Na-КМЦ с сополимером ДМАЭМА-АА и Na-КМЦ с сополимером ДЭАЭМА-4 ВП. Сополимеры имеют группы, способные к образованию электростатических и водородных связей с функциональными карбоксилатными группами Na-КМЦ.

Зависимость (D) раствора от соотношений



а) СПЛ (ДМАЭМА-АА/ Na-КМЦ; C=0,01 моль/л.

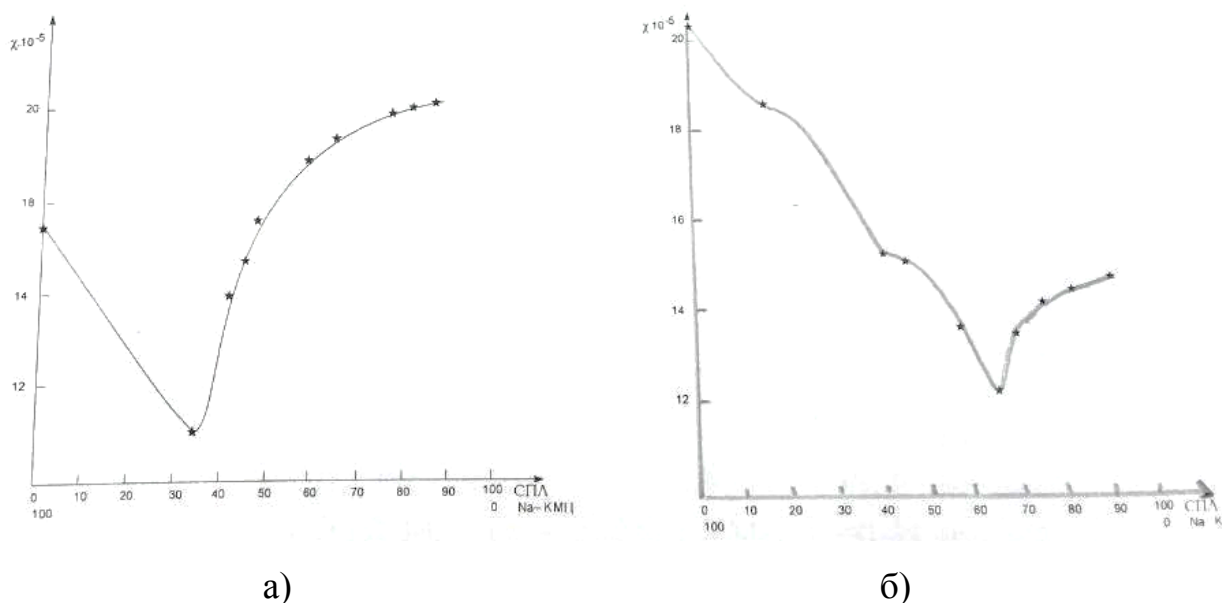
б) СПЛ (ДЭАЭМА-4 ВП/ Na-КМЦ; C=0,01 моль/л.

Рис.3.1.16

Мы смешивали растворы полиэлектролитов Na-КМЦ и сополимеров ДМАЭМА-АА, ДЭАЭМА-4 ВП различным соотношений. На рис. 3.1.16 приведены зависимости оптической плотности раствора Na-КМЦ-сополимера. На рисунках показано, что кривые проходят через максимум, положение которых свидетельствует о том, что в случае Na-КМЦ-СПЛ (ДМАЭМА-АА) наблюдается наибольшее образование поликомплекса. Взаимодействие между функциональными группами происходит при соотношении 0,5:1,0. А в случае Na-КМЦ-СПЛ (ДЭАЭМА-4 ВП) – при соотношении 1,0:1,8

Для изученных систем измеряли зависимость электропроводности растворов Na-КМЦ от соотношения добавляемых растворов сополимеров при эквимольных концентрациях. Из рис. 3.2.2. видн, что происходит резкое уменьшение электропроводности растворов, что свидетельствует о межмолекулярных взаимодействиях и образовании поликомплексов.

Зависимость χ раствора от соотношения



а) СПЛ (ДМАЭМА-АА/Na-КМЦ; $C=0,01$ моль/л.

б) СПЛ (ДЭАЭМА-4 ВП/Na-КМЦ; $C=0,01$ моль/л.

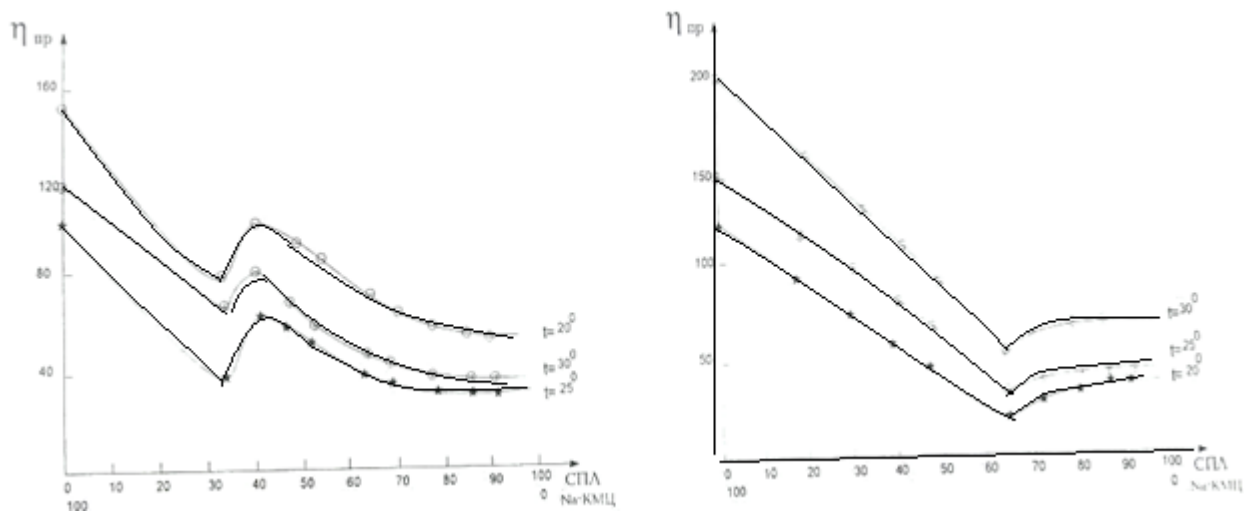
рис. 3.2.17

Из литературы известно, что при комплексообразовании происходит изменение конформации реагирующих макромолекул, причем кривые электропроводности, визкозиметрии, потенциметрии в зависимости от состава компонентов проходят через минимум. Такая зависимость наблюдается и при визкозиметрических исследованиях растворов смесей (рис.3.2.3.) Na-КМЦ/СПЛ (ДМАЭМА-АА) и Na-КМЦ-СПЛ (ДЭАЭМА-4 ВП) при соотношениях 0,5:1,0 и 1,8:1,0 проходящих через минимум.

Данные потенциметрии (рис.3.2.4.) раствора Na-КМЦ/СПЛ (ДМАЭМА-АА) и Na-КМЦ-СПЛ (ДЭАЭМА-4 ВП) при концентрации 0,01

осн·моль/л также указывает на образование поликомплекса при соотношении 0,5:1,0 и 1,8:1,0.

Зависимость приведенной вязкости η от соотношения компонентов



а)

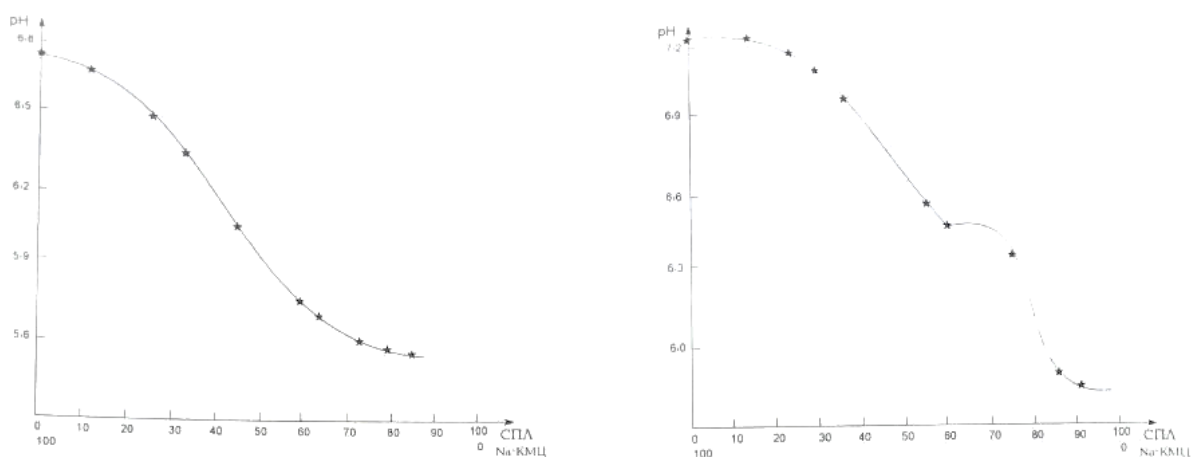
б)

а) СПЛ (ДМАЭМА-АА/Na-КМЦ; $C=0,01$ моль/л.

б) СПЛ (ДЭАЭМА-4 ВП/Na-КМЦ; $C=0,01$ моль/л.

рис. 3.2.18

Зависимость рН раствора от соотношения компонентов



а)

б)

а) СПЛ (ДМАЭМА-АА/Na-КМЦ; $C=0,01$ моль/л.

б) СПЛ (ДЭАЭМА-4 ВП/Na-КМЦ; $C=0,01$ моль/л.

Рис. 3.2.19

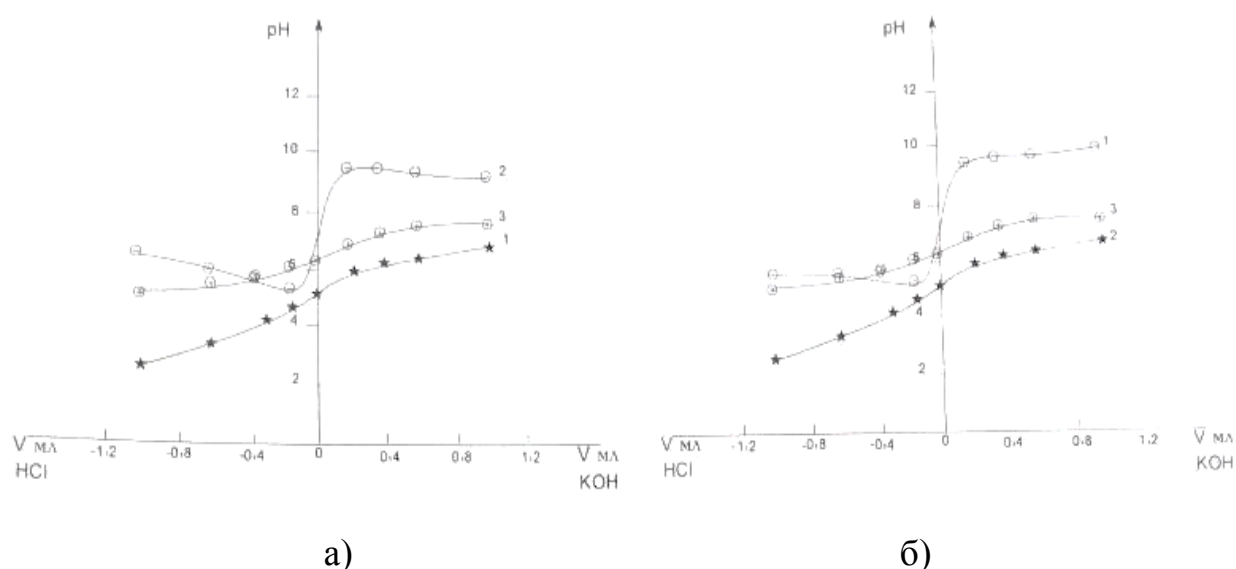
Таким образом, основываясь не результаты исследований можно констатировать образование поликомплексов между Na-КМЦ/СПЛ

(ДМАЭМА-АА) и Na-КМЦ/СПЛ (ДЭАЭМА-4 ВП) в водных растворах за счет кооперативного нестехиометрического взаимодействия карбоксилат анионов Na-КМЦ с протонированными атомами в молекулах азота сополимера.

Так же исследовано влияние рН среды на устойчивость поликомплексов. Проведено потенциометрическое титрование поликомплексов, полученные при эквимольных соотношениях раствором щелочи и кислоты.

Как видно из рис. 3.2.5. интерполимерных комплекс Na-КМЦ/ДМАЭМА-АА устойчивость в интервале рН= 4,0:8,0, а комплекс Na-КМЦ/ДЭАЭМА-4 ВП а интервале рН= 4,0:6,5, где кривые титрования имеют плавный ход.

Кривые потенциометрического титрования



а) 1. ДМАЭМА-АА $C=0,01$ моль/л; 2. Na-КМЦ $C=0,01$ моль/л.

3. ИПК (Na-КМЦ/ДМАЭМА-АА) $C=0,01$ моль/л

б) 1. ДЭАЭМА-4 ВП $C=0,01$ моль/л; 2. Na-КМЦ $C=0,01$ моль/л

3. ИПК (Na-КМЦ/ДЭАЭМА-4 ВП) $C=0,01$ моль/л

Рис. 3.2.2.

На основе кривых потенциометрического титрования исходных компонентов поликомплексов растворами 0,01н HCl и 0,01н KOH рассчитали значения рК в зависимости от степени ионизации.

По методу Зимма и Райса рассчитаны значения энергии ионизации $\Delta G^0_{\text{ион}}$, электростатической составляющей энергии Гиббса $\Delta G^0_{\text{эл}}$, энергия конформационного перехода [5] $\Delta G^0_{\text{конф}}$ и полной энергии Гиббса при комплексообразовании $\Delta G^0_{\text{полн}}$.

Из таблицы (3.2.1 и 3.2.2) видно, что энергии ионизации $\Delta G^0_{\text{ион}}$ и электростатической составляющей энергии Гиббса $\Delta G^0_{\text{эл}}$ и конформационного перехода $\Delta G^0_{\text{конф}}$ для ИПК принимают большие отрицательные значения, что также является свидетельством межмакромолекулярных взаимодействий и образования ИПК [74].

Таблица. 3.2.1.

Значения констант диссоциации и энергии Гиббса конформационного перехода, ионизации, электростатического взаимодействия и полной энергии Гиббса при ионизации для растворов Na-КМЦ, СПЛ (ДМАЭМА-АА) и поликомплекса на их основе раствором 0,01 н HCl

Образец	$\Delta pK_{\text{конф}}$	$-\Delta G^0_{\text{конф}}$ кДж/моль	$\Delta pK_{\text{эл}}$	$-\Delta G^0_{\text{эл}}$ кДж/моль	pK_0	$\Delta G^0_{\text{пол}}$ кДж/моль	$-\Delta G^0_{\text{пол}}$ кДж/моль
Na-КМЦ	0,024	0,135	0,372	2,120	5,70	32,51	34,00
Сополимер	0,027	0,142	0,450	2,560	3,91	22,67	23,398
ИПК	0,11	0,63	0,13	0,78	5,60	32,65	34,06

Таблица. 3.2.2.

Значения констант диссоциации и энергии Гиббса конформационного перехода, ионизации, электростатического взаимодействия и полной энергии Гиббса при ионизации для растворов Na-КМЦ, СПЛ (ДМАЭМА-АА) и поликомплекса на их основе раствором 0,01 н КОН

Образец	$\Delta pK_{\text{конф}}$	$-\Delta G^0_{\text{конф}}$ кДж/моль	$\Delta pK_{\text{эл}}$	$-\Delta G^0_{\text{эл}}$ кДж/моль	pK_0	$\Delta G^0_{\text{пол}}$ кДж/моль	$-\Delta G^0_{\text{пол}}$ кДж/моль
---------	---------------------------	---	-------------------------	---------------------------------------	--------	---------------------------------------	--

Na-КМЦ	0,024	0,135	0,372	2,120	5,70	32,308	34,00
Сополимер	0,012	0,070	0,586	3,410	5,32	30,340	33,82
ИПК	0,019	0,108	0,427	2,435	5,41	30,850	33,39

Таблица. 3.2.3.

Значения констант диссоциации и энергии Гиббса конформационного перехода, ионизации, электростатического взаимодействия и полной энергии Гиббса при ионизации для растворов Na-КМЦ, СПЛ (ДЭАЭМА-4 ВП) и поликомплекса на их основе раствором 0,01 н HCl

Образец	$\Delta pK_{\text{конф}}$	$-\Delta G^0_{\text{конф}}$ кДж/моль	$\Delta pK_{\text{эл}}$	$-\Delta G^0_{\text{эл}}$ кДж/моль	pK_0	$\Delta G^0_{\text{пол}}$ кДж/моль	$-\Delta G^0_{\text{пол}}$ кДж/моль
Na-КМЦ	0,0240	0,135	0,372	2,120	5,70	32,508	34,00
Сополимер	0,0246	0,140	0,230	1,310	4,60	26,230	27,11
ИПК	0,066	0,376	0,572	3,260	6,33	36,050	39,69

Таблица. 3.2.4.

Значения констант диссоциации и энергии Гиббса конформационного перехода, ионизации, электростатического взаимодействия и полной энергии Гиббса при ионизации для растворов Na-КМЦ, СПЛ (ДЭАЭМА-4 ВП) и поликомплекса на их основе раствором 0,01 н КОН

Образец	$\Delta pK_{\text{конф}}$	$-\Delta G^0_{\text{конф}}$ кДж/моль	$\Delta pK_{\text{эл}}$	$-\Delta G^0_{\text{эл}}$ кДж/моль	pK_0	$\Delta G^0_{\text{пол}}$ кДж/моль	$-\Delta G^0_{\text{пол}}$ кДж/моль
Na-КМЦ	0,0240	0,135	0,372	2,120	5,70	32,308	34,00
Сополимер	0,037	0,211	0,244	1,391	5,13	29,260	30,86
ИПК	0,044	0,251	0,297	1,694	6,00	34,220	36,17

Таким образом, теродинамические исследования показали образование устойчивых ИПК в системе с нарушенной комплементарностью взаимодействующих макромолекул. Установлено, что чем больше содержание активгых групп во взаимодействующих макромолекулах, тем больше наблюдается образование более устойчивых комплексов [2].

3.3. Конформационные изменения и устойчивость молекулярных комплексов альбумина с дезоксиPEGанин гидрохлоридом

В последние годы большой интерес представляют исследования физико-химических свойств молекулярных комплексов. Проведение исследований в данном направлении позволяет решать многие задачи в различных отраслях народного хозяйства. Комплексы водорастворимых полимеров с малыми молекулами-типичные фармацевтические системы, поэтому они представляют значительный теоретический и практический интерес [21].

Известно, что в процессе переноса кровью большинство низкомолекулярных соединений, обладающих физиологической активностью, вступают во временные комплексы с белками плазмы [75] и мембранами эритроцитов. В настоящее время уделяется значительное внимание исследованиям межмолекулярных взаимодействий с участием полимеров. Большую группу составляют продукты не ковалентных взаимодействием полимеров с низкомолекулярными соединениями – молекулярные комплексы полимеров [21].

Изучение молекулярных комплексов полимеров позволяет установить роль межмолекулярных взаимодействий в возникновении особых свойств и структуры комплексов и связанных с ними физико-химических явлений [22]. К ним применимы основные закономерности, полученные ранее для низкомолекулярных соединений, известные методы исследования и принципы физико-химического анализа.

Как было показано в литературном обзоре, интерес исследователей привлекают вопросы образования молекулярных комплексов на основе САЧ,

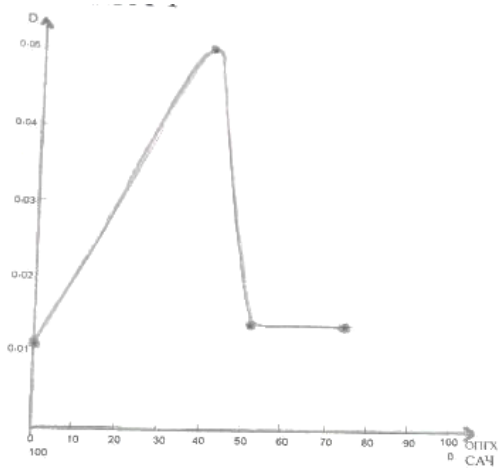
поскольку является основным белком в сыворотке крови. Основными функциями сывороточного альбумина являются осмотическая и транспортная. При определенных состояниях альбумин может выступать также в роли утилизируемого организмом резерва белка и аминокислот. Широкий диапазон комплексообразующих свойств альбумина, определяющийся особенностями строения его молекулы, обеспечивает универсальность связывающей функции данного белка.

В связи с вышесказанным, нашей целью явилось изучение образования молекулярных комплексов между дезоксибеганин гидрохлоридом (2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолина гидрохлорид) (ДОПГХ) и сывороточным альбумином человека (САЧ) методами вискозиметрии, потенциометрии, оптической плотности, электропроводности и определение термодинамических параметров комплексообразования. В исследованиях использовали водорастворимые образцы САЧ и ДОПГХ, представленные лабораторией городской станции переливания крови (д.х.н. Ш.Касымовым) и ИХРВ АН РУз им. С.Ю.Юнусова (проф.Х.М.Шахидоятым). Смеси ДОПГХ и САЧ различных соотношений готовили смешиванием водных растворов компонентов в эквимолярных концентрациях. Оптическую плотность измеряли на приборе КФК-3М, [76].

На рис. 3.3.1. приведена зависимость оптической плотности (D) раствора от соотношения САЧ/ДОПГХ. Как видно из рисунка, при соотношении компонентов 1,0:1,0 кривая проходит через максимум, которые свидетельствует о сильных межмолекулярных взаимодействиях.

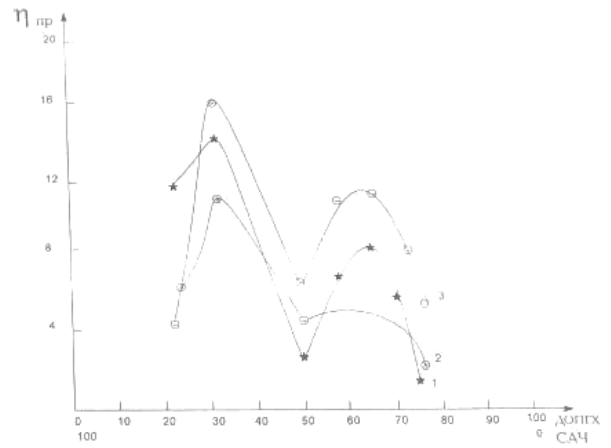
Зависимость оптической плотности
(D) раствора от соотношения
САЧ/ДОПГХ

Зависимость приведенной вязкости
от соотношения САЧ/ДОПГХ



$C=0,01$ моль/л.

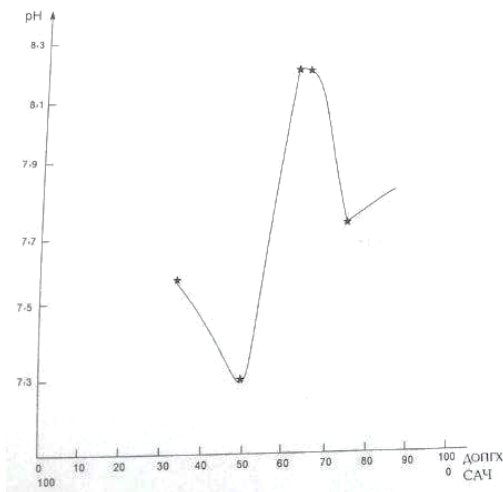
Рис.3.3.1



$C=0,01$ моль/л при температуре: 20^0 C (1); 25^0 C (2); 30^0 C (3).

Рис.3.3.2

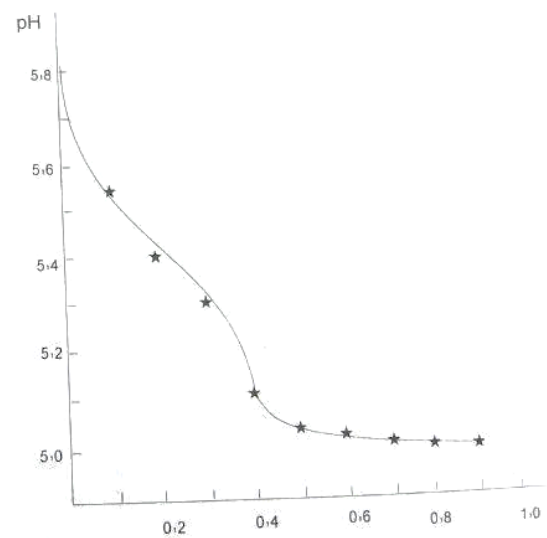
Зависимость рН раствора от соотношения САЧ/ДОПГХ



$C=0,01$ моль/л

Рис.3.3.2

Зависимость рН раствора от соотношения САЧ и ДОПГХ



$C=0,01$ моль/л

Рис.3.3.4.

Высказиметрические исследования растворов смесей САЧ/ДОПГХ показали, что кривые вязкости в зависимости от состава компонента проходят через минимум при соотношениях 1,0:1,0 и 1,0:3,0 (рис.3.3.2).

При комплексообразовании происходит изменение конформации реагирующих, причем в точке минимума $\eta_{уд/c}=(V_{САЧ} + V_{ДОПГХ})$ происходит их

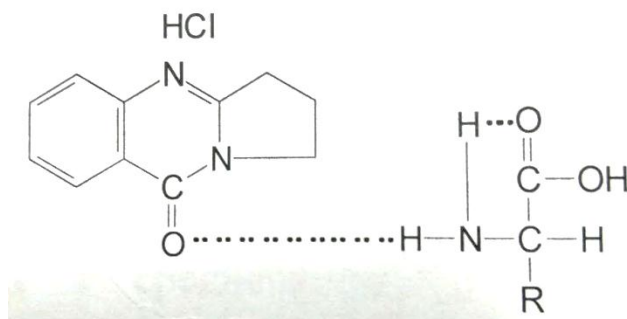
связывание в поликомплекса за счет водородных связей. Интенсивность этих связей зависит от ряда факторов, главным из которых является рН раствора.

В процессе комплексообразования в системе САЧ/ДОПГХ, также наблюдается снижение рН среды при соотношениях 1,0:1,0 и 1,0:3,0 (рис.3.3.3).

В связи с тем, что молекулярный комплекс разрушается в кислой и щелочной средах, то провести изучение устойчивости комплексов указанных средах потенциметрическим титрованием не удалось. Поэтому нами проведено титрование САЧ с ДОПГХ (3.3.4).

Из графика потенциметрического титрование видно, что белок полностью связывается с ДОПГХ.

Таким образом, по результатам проведенных исследований можно заключить, что взаимодействие между компонентами в системе САЧ/ДОПГХ идет за счет образования межмолекулярной водородной связи между кислородом карбонильной группы ДОПГХ и белком.



3.4. ИК-спектроскопическое изучение интерполимерных комплексов на основе природных полимеров

Для установления строения разработанных соединений полимерной формы, содержащих в своём составе функциональные группы различной природы и для определения центров связывания в интерполимерных соединениях записаны ИК-спектры исходных веществ и конечных продуктов реакций [5].

В спектрах альбумина, желатины, коллагена и ИК интенсивные линии поглощения, соответствующие колебаниям образования группы NH₂, наблюдаются в области 3410–3544 см⁻¹ (табл. 3.1.7). Деформационные колебания NH₂ задаются в виде малоинтенсивной линии 1539-1559 см⁻¹. В среднечастотном диапазоне 1752–1620 см⁻¹ появляется связь C=O — интенсивные линии, связанные с характерными антисимметричными колебаниями группы COOH. В области 1312-1384 см⁻¹ наблюдаются колебания связи OH карбоксильной группы. Линии поглощения средней интенсивности при 1619-1600 и 1234-1199 см⁻¹ были отнесены к антисимметричным и симметричным элонгационным колебаниям связи S-N для всех трех соединений соответственно. К вытянутым линиям отнесена группа высокочастотных полос в диапазоне 2600–2950 см⁻¹, а к деформационным колебаниям — линии в низкочастотной области спектра соединений от 600–900 см⁻¹. Связь C-H согласно [77]. В среднечастотной области 1615 см⁻¹ Na-КМЦ в ИК спектре наблюдается область интенсивного поглощения, связанная с антисимметричными элонгационными колебаниями связи C=O карбоксильного иона [63]. Симметричные удлиненные колебания этой группы проявляются в виде широкой полосы умеренной интенсивности при 1310 см⁻¹. Колебания удлинения S-O-S происходят в диапазоне 1064–1137 см⁻¹ со средней линией интенсивности 1427 см⁻¹ (табл. 3.1.8), обозначающей характерные колебания группы CH₂-O-S. В спектрах длинноволнового диапазона 3432-3544 см⁻¹ наблюдается интенсивная линия с удлиненными колебаниями гидроксильной группы. Удлиненные колебания метиленовой группы (S-N) цикла наблюдаются в виде группы полос с центрами 2750, 2852, 2922 см⁻¹. Деформационные колебания группы Etix проявляются в низкочастотном диапазоне 699–913 см⁻¹, в виде группы полос средней интенсивности. [5].

Таблица 3.3.1.

Отнесения полос поглощения в ИК спектрах соединений (см⁻¹)

№	Соедине	$\nu_s(\text{C}=\text{O})$	$\nu_{as}(\text{C}=\text{O})$	$\nu_s(\text{NH}_2)$	$\nu_{as}(\text{NH}_2)$	$\delta(\text{NH}_2)$	$\nu(\text{CH})$	$\nu(\text{OH})$	$\nu(\text{C-N})$	$\nu(\text{C-O-C})$	$\nu(\text{CH}_2\text{CO})$
---	---------	----------------------------	-------------------------------	----------------------	-------------------------	-----------------------	------------------	------------------	-------------------	---------------------	-----------------------------

	нис	O)	=O)				$\delta(\text{CH})$	(COO H)			
1	Na-КМЦ	1310	1615	-	-	-	2750, 2652 2922 699, 728, 849 913	$v_s=343$ 2 $v_{as}=354$ 4	-	1064 197 11137	1427
2	Альбумин	1312 1332	1636 1669 1732 1752	3417	3539	1539 1556	615 708 877	$v_s=158$ 4 1455 1471 $v_{as}=341$ 7 3439	1619	-	1414
3	Коллаген	1620	1637	3416	3464	1559	2854 2925 617 877	3464	1134 1199	-	1454
4	Желатин	1580	1595	3210	3250	1449	2820 2809 600	3264	1134 1180	-	1254
5	Альбумин Na-КМЦ	1384 1429	1632	3257 3464	3430 3525	1522	3006 2674 619	-	Наклад ывание полоса	1051 1129	Накладыван ие полоса
6	Коллаген Na-КМЦ	1385	1711 1633 1643 1696	3416 3429	3464 3472	1555	2856 2927 618 890	-	1230 1267	1072 1169 1414 1452	1414 1452
7	Желатин Na-КМЦ	1380	1630	1320 3320	3210 3360	1425	2650 2820 500 720	-	1130 1230	950 1069 1370 1352	1320 1380

В ИК-спектрах СПЛ (ДЭАЭМА-4 ВП) и СПЛ (ДМАЭМА-АА) в области средних частот зафиксированы полосы с центрами при 1730, 1786 (п), 1721 (п) и 1728 см^{-1} соответственно, отнесенные к антисимметричным валентным колебания $\text{C} = \text{O}$ связи. Симметричную валентность в области 1220–1390 см^{-1} в этой области определить не удалось, что связано с накоплением в этой

области группы $\text{CH}_2\text{-O-C}$. В высокочастотном диапазоне от 3967 до 3429 см^{-1} наблюдаются полосы высокой интенсивности, определяемые в соответствии с удлинёнными колебаниями группы NH_2 [2]. Деформационные колебания NH_2 наблюдаются в поле 1535, 1547 (п) см^{-1} для СПЛ (ДЕАЭМА-4 ВП); СПЛ (ДМАЭМА-АА) 1555 см^{-1} . Удлиненные колебания связи C-N для СПЛ (ДЕАЭМА-4 ВП) и СПЛ (ДМАЭМА-АА) зарегистрированы при 1640 и 1632 см^{-1} соответственно. В области коротких волн между 1148 и 1154 гг. см^{-1} наблюдаются полосы поглощения эфирной группы (C-O-C). В длинноволновом диапазоне 2853, 2923, 2854 и 2925 см^{-1} формируются линии, принадлежащие валентным колесам CH -групп. Деформационные колебания группы этих происходят при 621-877 см^{-1} соответственно.

ИК-спектры ИПК регистрировали для выявления координационных центров в интерполимерных комплексах. Таблица 3.1.8. представлены результаты ИК-спектроскопического анализа комплексов. Структура ИК-спектра комплекса САЧ/Na-КМЦ и ИК-спектры исходных соединений показали значительное увеличение при 1615 до 1632 см^{-1} . Такие изменения подтверждаются тем, что линии поглощения группы NH_2 для симметричных и антисимметричных валентные колебания находятся на ~ 37 см^{-1} . В ИК спектре комплекса в области проникновения деформированной колонии d- связи NH_2 переходит в коротковолновую область спектра ~ 36 см^{-1} . Это указывает на взаимодействие, происходящее между COO- группой Na-КМЦ и NH_2 -группой ЧСА. Об этом также свидетельствует смещение полосы валентных колебаний C-N связи белка (табл.3.1.8). Другие колебания функциональных групп Na-КМЦ и САЧ значительным изменениям не подвергается. В комплексе САЧ/Na-КМЦ существует межмолекулярная водородная связь, возникающая между функциональными группами САЧ и Na-КМЦ. Об этом свидетельствует появление новых полос в ИК-спектре комплекса в области длинных волн при 2674 и 3006 см^{-1} .

В ИК - спектре [77] комплекса желатин/Na-КМЦ, также как и в ИК-спектре выше рассмотренного комплекса, значительным изменениям

подвергаются положения полос поглощения функциональных групп COO^- , NH_2 , C-N (табл.3.1.8).

Изменениям не подвергаются полосы, ответственные за валентные колебания C-O-C , $\text{CH}_2\text{-O-C}$, C-H связей, что свидетельствует о не участии в комплексообразовании этих функциональных групп.

ИК-спектр комплекса коллаген/Na-КМЦ отличается от ИК - спектра исходных соединений. Здесь также значительным изменениям подвергаются полосы поглощения COO^- связи, NH_2 , C-N , смещаясь в случае COO^- в длинноволновую область на $\sim 23 \text{ см}^{-1}$, в этой же области при 1711 см^{-1} наблюдается обертоном C=O связи. Симметричные и асимметричные колебания NH_2 -группы коллагена проявляются для $\nu_{\text{ас}}$ (NH_2) при 3472 , для $\nu_{\text{с}}$ при 3429 см^{-1} , соответственно. Деформационные колебания (NH_2) этой группы зафиксированы при 1555 см^{-1} со смещением в области коротких волн по сравнению с их положением в ИК - спектре свободного коллагена. В ИК-спектре комплекса положение полос других функциональных групп значительным изменениям не подвергаются (табл.3.1.8).

О существовании межмолекулярных водородных связей между функциональными группами [77] Na-КМЦ и коллагена свидетельствует появление полос, отсутствующих в ИК- спектре исходных веществ при 2549 , 2646 , 3114 см^{-1} .

Анализ ИК-спектров комплекса Na-КМЦ/ ДМАЭМА-АА и свободного СПЛ (ДМАЭМА-АА) показал, что значительным изменениям в ИК-спектре комплекса подвергается положение полос поглощения связи C-N со смещениям в коротковолновую область от 1622 до 1819 см^{-1} , что свидетельствует о происходящей координации. Кроме того, так же проявляются изменения в положениях полос ответственные за симметричные и асимметричные колебания первичной, аминогруппы в высокочастотной области с центром при 3425 см^{-1} . Деформационные колебания $\delta \text{ NH}_2$ проявляется при 1568 см^{-1} .

Частота антисимметричным валентным колебаниям C=O (COO⁻ -иона) смещаясь проявляется при 1720 см⁻¹. В этой же области проявляется полоса поглощения ν (C-N), смещаясь на ~13 см⁻¹. Это свидетельствует о координации через COO⁻ - группу Na-КМЦ и NH₂ –группу сополимера. Колебания ответственные за C-H связи остаются почти неизменными (табл.3.3.1). Также не изменяются положения полос поглощения связи C-O-C, CH₂-O-C.

В ИК-спектре комплекса Na-КМЦ/ДЭАЭМА-4 ВП как и в спектре выше указанного комплекса изменяются положения полос поглощения функциональных групп - NH₂, -COO⁻, C-N. В отличие от спектра сополимера полоса колебаний ν_s и ν_{as} NH₂-группы смещается в высокочастотную область проявляясь при 3448-3429 см⁻¹. Деформационные колебания этой группы идентифицировать не удалось из-за накладывания полос других функциональных групп.

В области средних частот при 1700-1750 см⁻¹. Идентифицировать полосу колебаний C=O связи не удалось из-за накладывания полос. Но при 1289 и 1385 см⁻¹ проявляются две полосы средней интенсивности, отнесенные согласно к симметричным колебаниям C=O связи. Эта связь так же претерпевает изменения.

Полоса при 1670 см⁻¹ отнесена к валентным колебаниям C-N связи, которая смещается в высокочастотную область на ~40 см⁻¹ по сравнению с их положением в ИК - спектре сополимера (табл.3. 3.1). Отсюда следует вывод о том, что координации происходит через NH₂-группу сополимера и COO⁻ группу Na-КМЦ. Другие функциональные группы при комплексообразовании не претерпевают значительных изменений.

В ИК-спектрах обоих комплексов в области 2489-3114 см⁻¹ проявляются полосы поглощения свидетельствующие о наличие межмолекулярных водородных связей.

3.5. ИК - спектроскопическое изучение молекулярных комплексов

Молекула ДОПГХ характеризуется наличием различных функциональных групп, таких как C=O, C=N, C-N, CH, CH₂ в ароматическом и пятичленном кольцах.

В области длинных волн при 3425 см⁻¹ наблюдается интенсивная полоса, отнесенная к характеристичным валентным колебаниям N-H связи. Широкая полоса с расщеплением в конце на две полосы с центрами при 2921 и 2854 см⁻¹ согласно [78], отнесены к характеристичным валентным колебаниям N-H связи. Широкая полоса с расщеплением в конце на две полосы с центрами при 2921 и 2854 см⁻¹, отнесены к ν_s и ν_{as} характеристичным валентным колебаниям CH₂ группы пятичленного и ароматического колец. Группа полос различной интенсивности при 1314, 1358, 1385, 1419, 1458, 1496, 2976, 2996 и 3040 см⁻¹ отнесена к валентным колебаниям C-H связи.

В среднечастотной области с центром при 1676 см⁻¹ зафиксирована интенсивная полоса поглощения ответственная за ν_{as} C=N группы. Здесь же при 1578 см⁻¹ зафиксирована узкая интенсивная полоса ответственная за δ колебания N-H связи. При 1187 см⁻¹ проявляется полоса поглощения валентных колебаний C=N связи. Полоса с высокой интенсивностью при 770 см⁻¹ [79] отнесена к неплоским деформационным колебаниям CH группы ароматического кольца. Группа полос при 943, 1035, 1122 см⁻¹ отнесена к валентным колебаниям C-C связи колец.

Анализ ИК-спектра ДОПГХ показал, что в изученном соединении, HCl присоединен к атому азота C=N группы гетеро кольца.

Для установления центра координации в комплексном соединении [САЧ/ДОПГХ] записан ИК-спектр этого соединения.

Сравнительный анализ ИК-спектров ДОПГХ и его комплекса с альбумином показал, что значительным изменениям подвергается положение полосы поглощения характеристичного валентного колебания C=O связи [64], смещаясь от 1676 см⁻¹ ДОПГХ до 1639 см⁻¹ (комплекс). Также изменениям подвергается положение полосы поглощения ν_s (C-N) со смещением в область

коротких волн на $\sim 66 \text{ см}^{-1}$ по сравнению с ее положением в ИК - спектре ДОПГХ.

Отсюда следует, что взаимодействие между двумя соединениями происходит за счет этих функциональных групп. В этой области в виде плеча с центром при 1737 см^{-1} наблюдается полоса отнесенная к валентным колебаниям COO^- группы. Полоса, проявившаяся в ИК - спектре ДОПГХ при 1623 см^{-1} не претерпевает значительных изменений. Полоса валентных колебаний $\text{C}=\text{N}$ связи проявляется, смещаясь в область коротких волн на $\sim 6 \text{ см}^{-1}$.

Полосы с высокой интенсивностью при 3457 и 3416 см^{-1} отнесены к ν_s и ν_{as} валентным колебаниям NH_2 группы. При 3544 см^{-1} отмечена интенсивная полоса отнесенная к валентным колебаниям OH группы. Положения полос поглощения CH , CH_2 , ароматического и пятичленного циклов остаются почти не измененными.

В ИК-спектре комплекса $[\text{САЧ}:\text{ДОПГХ}]$ в высокочастотной области $2776\text{-}2923 \text{ см}^{-1}$ наблюдается группа среднеинтенсивных полос, отсутствующих в ИК-спектрах свободных соединений. Эти полосы отнесены к колебаниям межмолекулярной водородной связи между $\text{C}=\text{O}$ группой ДОПГХ и NH_2 группой альбумина.

Анализируя научную периодику мы пришли к выводу, что процессы комплексообразования между полимерами и гетероциклическими соединениями в растворе до настоящего времени почти не изучены. Между тем исследование равновесия в растворах, установление состава и констант устойчивости комплексов является необходимой частью изучения процессов комплексообразования, имеет большое практическое значение, так как позволяет по значениям констант устойчивости комплексов определить влияние различных функциональных групп на прочность соединения.

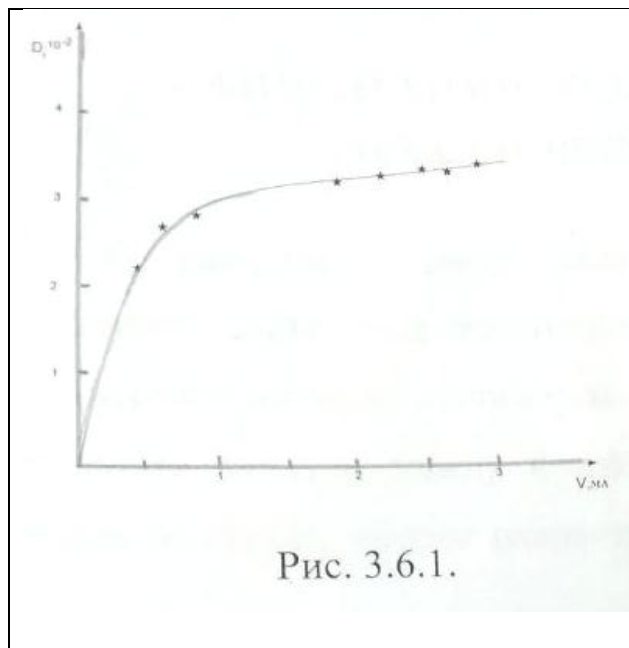
Нами были исследованы равновесия в водных растворах САЧ и ДОПГХ фотометрическим методом. Записаны спектры поглощения для изученной системы. Определена длина волны максимального светопоглощения раствора

комплекса. Из кривых насыщения (рис.3.5.1.) зависимости светопоглощения раствора комплекса от концентрации ДОПГХ (рис.3.5.2.) получена информации о составе комплекса [САЧ/ДОПГХ].

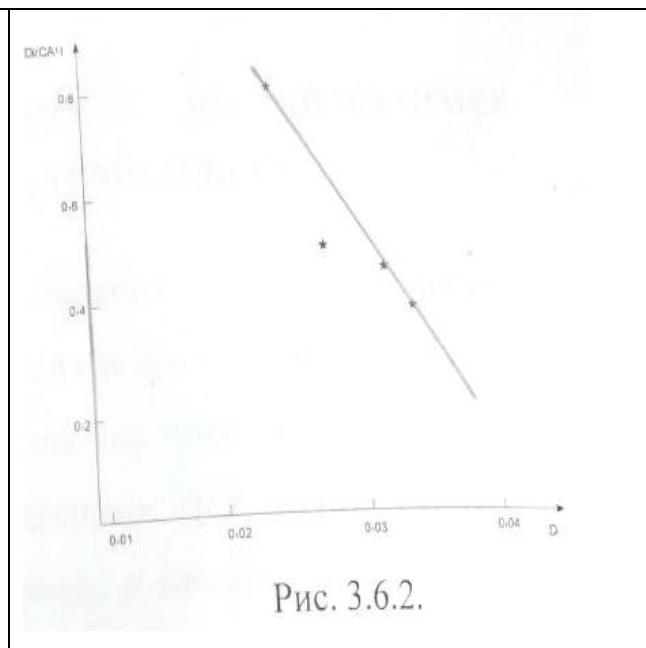
Константы устойчивости комплекса получена по расчетному методу Бабко [80], и графическому методу Фостера [81].

Значения констант устойчивости комплекса, образующегося в водном растворе, рассчитанные по методу Бабко и Фостера, находятся в удовлетворительном согласия и имеют близкие значения.

Кривые насыщение в системе САЧ/ДОПГХ



К расчету констант устойчивости методом Фостера в системе САЧ/ДОПГХ



По методу Бабко $\lg K_{уст} = 0,46$, по Фостеру $\lg K_{уст} = 0,48$. При этом комплекс [САЧ/ДОПГХ] имеет состав 1,0:1,0.

Сравнивая значения констант устойчивости молекулярного комплекса с интерполимерными комплексами можно сделать вывод, что молекулярный комплекс [САЧ/ДОПГХ] имеет более высокое значение $K_{уст}$ по сравнению со значениями и интерполимерных комплексах, что свидетельствует об устойчивости молекулярного комплекса, что связано с образованием

водородного связывания. А в интерполимерных комплексах наблюдается протонирование и переход амино- группы в NH_3^+ форму. Хотя значения не очень высокие, но это объясняет комплексообразующую активность $-\text{NH}_2$ группы, которая в водных растворах переходит в NH_3^+ форму. В случае молекулярного комплекса такого перехода не наблюдается, комплексообразование происходит вследствие межмолекулярных водородных связей.

ГЛАВА IV ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КОМПЛЕКСОВ ПОЛИМЕР-МЕТАЛЛ

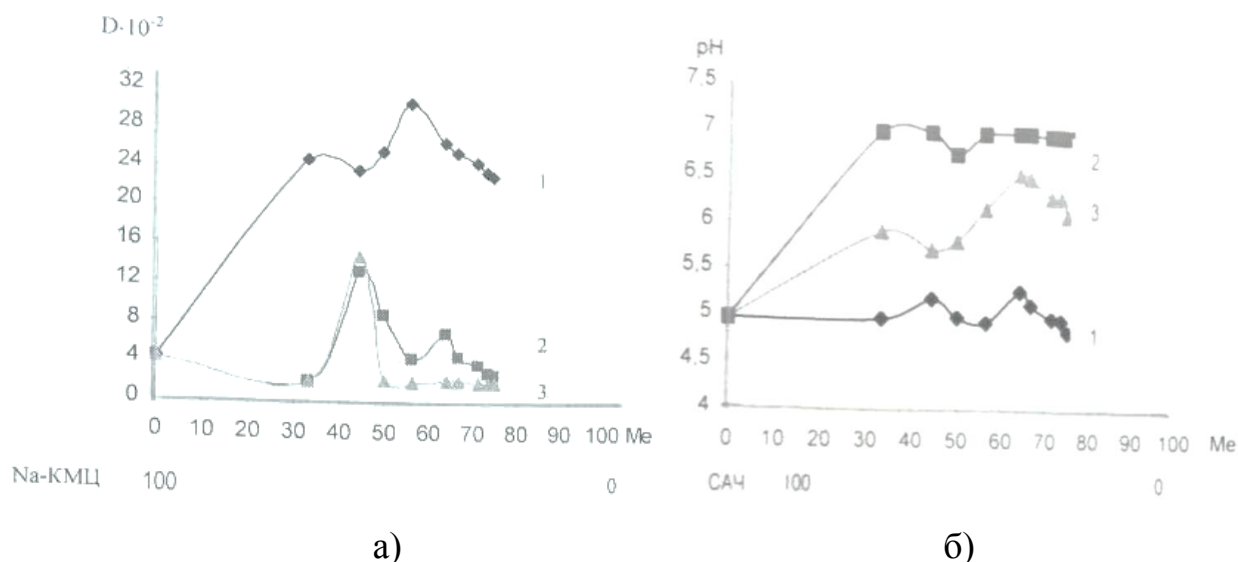
С развитием химии координационных и высокомолекулярных соединений достигнуты значительные успехи при изучении взаимодействий полимер-ион металла. Полимер-металлические комплексы, образующиеся в результате реакции между функциональными группами макромолекул и ионами металлов, можно охарактеризовать в качестве новых полимерных веществ, обладающих рядом ценных физико-химических свойств и имеющих определенный химический состав, молекулярную массу и гидродинамические параметры.

Металлосодержащие соединения интересны прежде всего с точки зрения реакционной способности связи, образованной металлом. Характер связи металла с полимерной цепью может быть принципиально различным. Ковалентные связи полимер-металл весьма реакционноспособны и это обстоятельство реализовано в ряде химических превращений на макромолекулах.

В связи с вышесказанным, представляет большой научный и практический интерес изучение комплексообразования [2] Na-КМЦ, САЧ с ионами металлов.

Рис.4.1. а приведена зависимость плотности раствора от соотношения на САЧ/Me (Cu^{2+} , Fe^{3+} , Al^{3+}) и на рис.4.1.б зависимость плотности раствора от соотношения на Na-КМЦ/Me (Cu^{2+} , Fe^{3+} , Al^{3+}). Как видно из рисунков, при соотношении компонентов САЧ/ Cu^{2+} =1,0:0,8; САЧ/ Fe^{3+} =1,0:1,3; САЧ/ Al^{3+} и Na-КМЦ/ Cu^{2+} =1,0:1,3; Na-КМЦ/ Fe^{3+} =1,0:1,0; Na-КМЦ/ Al^{3+} =1,0:0,8; кривые проходят через максимум, которые свидетельствует о сильных межмолекулярных взаимодействиях.

Зависимость (D) раствора от соотношения полимер/металл



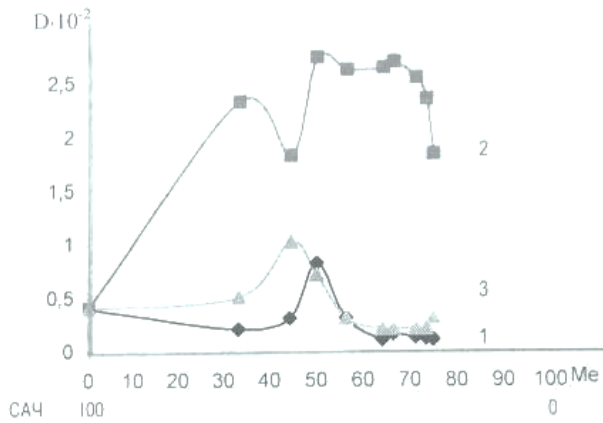
- а) Na-КМЦ/ Cu^{2+} ; $C=0,01$ моль/л, Na-КМЦ/ Fe^{3+} ; $C=0,01$ моль/л,
 Na-КМЦ/ Al^{3+} ; $C=0,01$ моль/л;
 б) САЧ/ Fe^{3+} ; $C=0,01$ моль/л, САЧ/ Cu^{2+} ; $C=0,01$ моль/л,
 САЧ/ Al^{3+} ; $C=0,01$ моль/л.

Рис.4.1.

Интенсивность этих связей зависит от ряда факторов, главным из которых является рН раствора. В процессе комплексообразования в системе [2] Na-КМЦ/Me (Cu^{2+} , Fe^{3+} , Al^{3+}) и САЧ/Me (Cu^{2+} , Fe^{3+} , Al^{3+}), наблюдается снижение рН среды при соотношениях Na-КМЦ/ $\text{Cu}^{2+}=1,0:1,3$; Na-КМЦ/ $\text{Fe}^{3+}=1,0:1,0$; Na-КМЦ/ $\text{Al}^{3+}=1,0:0,8$; (рис.4.2) и САЧ/ $\text{Cu}^{2+}=1,0:0,8$; САЧ/ $\text{Fe}^{3+}=1,0:1,3$; САЧ/ $\text{Al}^{3+}=1,0:0,8$ (рис.4.3.).

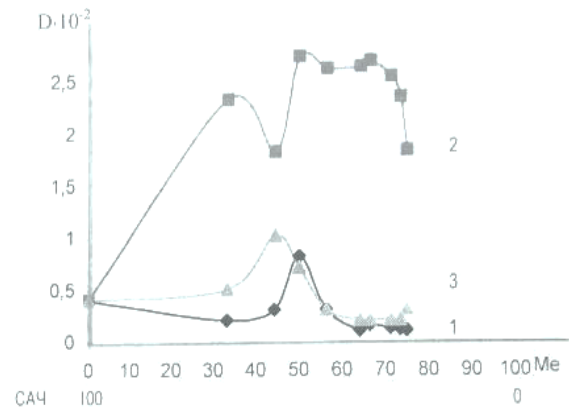
Зависимость рН раствора от соотношения САЧ/Me

Зависимость рН раствора от соотношения Na-КМЦ/Me



САЧ/ Fe^{3+} ; $C=0,01$ моль/л,
 САЧ/ Cu^{2+} ; $C=0,01$ моль/л,
 САЧ/ Al^{3+} ; $C=0,01$ моль/л

Рис.4.2.

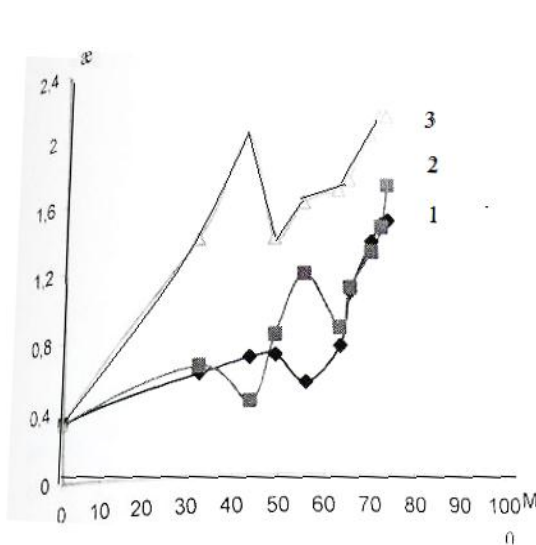


Na-KMЦ/ Cu^{2+} ; $C=0,01$ моль/л,
 Na-KMЦ/ Fe^{3+} ; $C=0,01$ моль/л,
 Na-KMЦ/ Al^{3+} ; $C=0,01$ моль/л

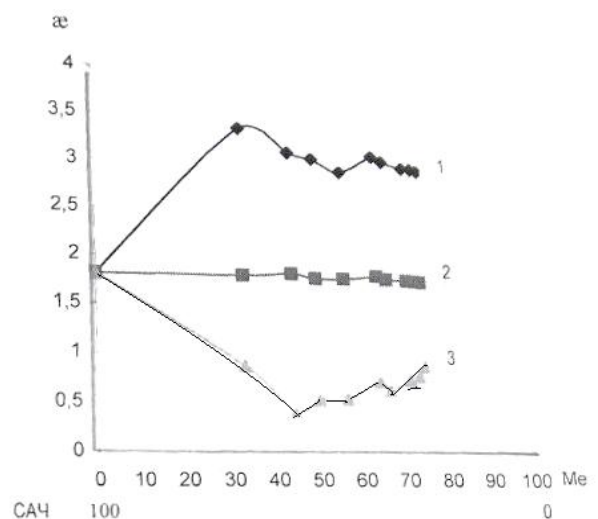
Рис.4.3.

Из рис.4.4. видно, происходит резкое уменьшение электропроводности раствора, что свидетельствует о сильных взаимодействиях между макромолекулой и ионами металлов при соотношениях $\text{Na-KMЦ}/\text{Cu}^{2+}=1,0:1,3$; $\text{Na-KMЦ}/\text{Fe}^{3+}=1,0:1,0$; $\text{Na-KMЦ}/\text{Al}^{3+}=1,0:0,8$; $\text{САЧ}/\text{Cu}^{2+}=1,0:0,8$; $\text{САЧ}/\text{Fe}^{3+}=1,0:1,3$; $\text{САЧ}/\text{Al}^{3+}=1,0:1,0$.

Зависимость (χ) раствора от соотношения полимер/металл



а)



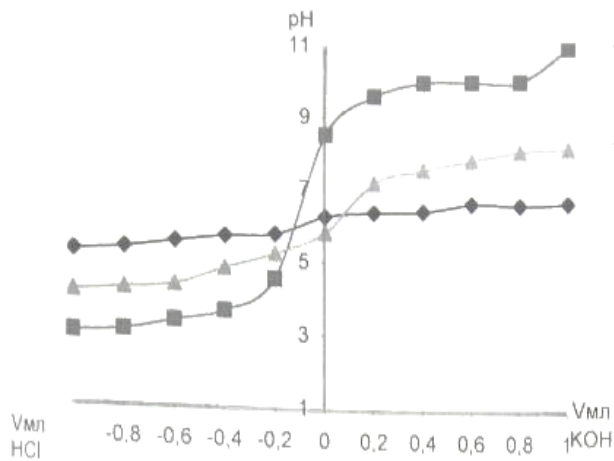
б)

а) Na-KMЦ/Me; $C=0,01$ моль/л. 1. Na-KMЦ/ Cu^{2+} ; 2. Na-KMЦ/ Fe^{3+} ;
 Na-KMЦ/ Al^{3+} ; $C=0,01$ моль/л;

б) САЧ/Ме; C=0,01 моль/л. 1. САЧ/Fe³⁺; 2. САЧ/ Cu²⁺; 3. САЧ/Al³⁺;
Рис.4.4.

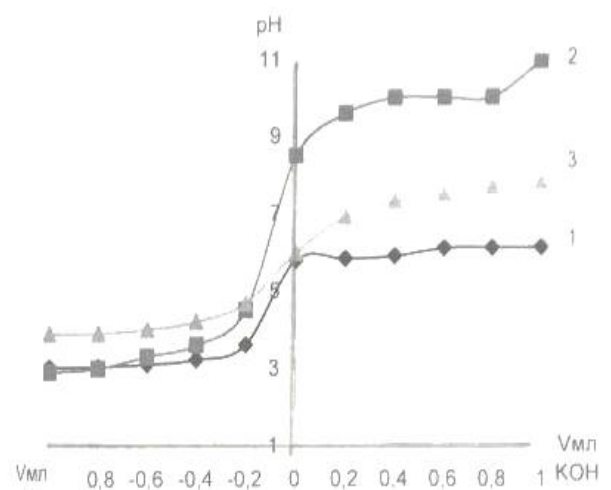
Как видно из рис. 4.5.-4.10. кривая титрования имеет плавный ход в интервалах рН для систем Na-КМЦ/Ме: Na-КМЦ/Cu²⁺ рН от 5,5 до 6,0; 2. Na-КМЦ/Fe³⁺ рН от 5,5 до 6,6; 3. Na-КМЦ/Al³⁺ рН от 3,0 до 5,0 и САЧ/Ме: 1. САЧ/ Cu²⁺ рН от 4,5 до 6,5; 2. САЧ/Fe³⁺ рН от 5,0 до 5,8; 3. САЧ/Al³⁺ рН от 5,0 до 6,0, где образовавшийся полимер-металлической комплекс является устойчивым.

Кривые потенциометрического титрования систем Na-КМЦ/Ме



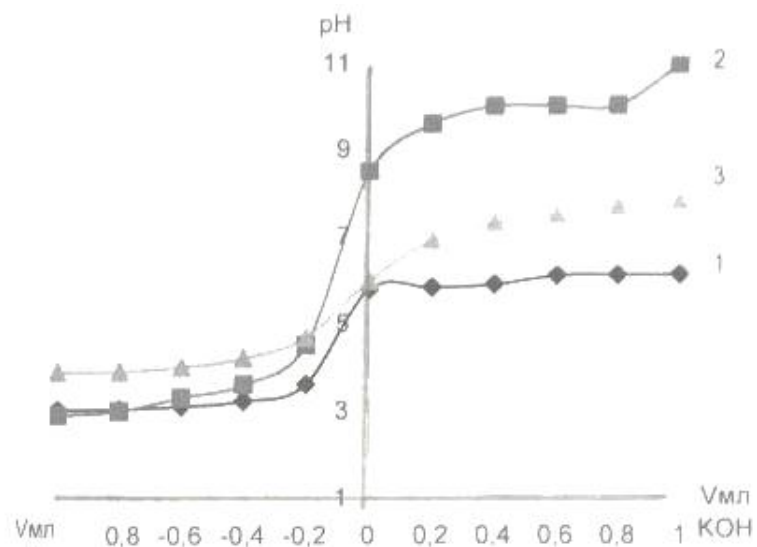
1. Na-КМЦ/Cu²⁺;
2. Na-КМЦ (0,01 моль/л)
3. Cu²⁺ (0,01 моль/л)

Рис.4.5.



1. Na-КМЦ/Al³⁺;
2. Na-КМЦ (0,01 моль/л)
3. Al³⁺ (0,01 моль/л)

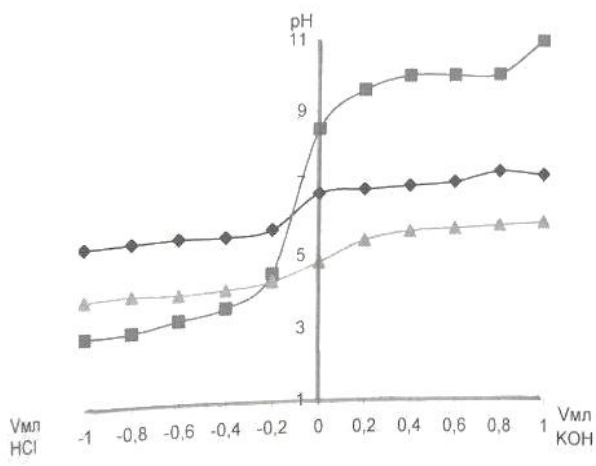
Рис.4.6



1. Na-KMЦ/Fe³⁺
2. Na-KMЦ (0,01 моль/л)
3. Fe³⁺ (0,01 моль/л)

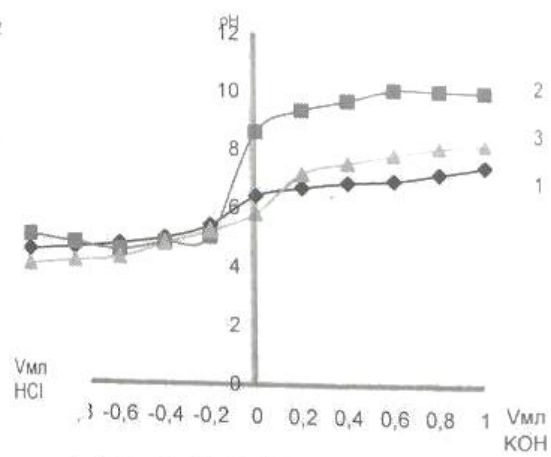
Рис.4.7.

Кривые потенциметрического титрования систем САЧ/Ме



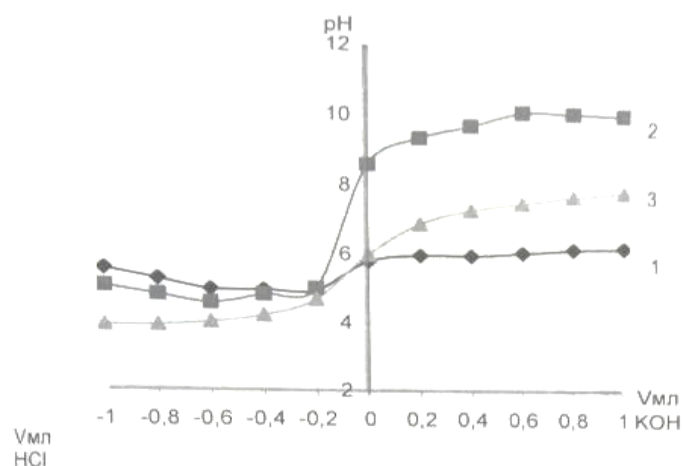
1. САЧ/Cu²⁺;
- 2.САЧ (0,01 моль/л)
3. Cu²⁺ (0,01 моль/л)

Рис.4.8.



1. САЧ/Al³⁺;
2. САЧ (0,01 моль/л)
3. Al³⁺(0,01 моль/л)

Рис.4.9.



1. САЧ/Al³⁺; 2. САЧ (0,01 моль/л);
3. Al³⁺ (0,01 моль/л) .

Рис.4.11.

Рис.4.10.

На основе кривых потенциометрического титрования исходных компонентов и комплекса растворами 0,01 н HCl и 0,01 н КОН рассчитаны значения pK в зависимости от степени ионизации. По методу Зимма и Райса рассчитаны значения энергии ионизации [2] $\Delta G^0_{\text{ион}}$, электростатической составляющей энергии Гиббса [2] $\Delta G^0_{\text{эл}}$, энергия конформационного перехода $\Delta G^0_{\text{конф}}$ и полной энергии Гиббса при комплексообразовании. Из таблиц 4.1-4.4 видно, что $\Delta G^0_{\text{ион}}$, $\Delta G^0_{\text{эл}}$ и $\Delta G^0_{\text{конф}}$ для смеси Na-КМЦ/Me (Cu²⁺, Fe³⁺, Al³⁺), и САЧ/Me (Cu²⁺, Fe³⁺, Al³⁺), принимают большие отрицательные значения, что также является свидетельством межмолекулярных взаимодействий и образования полимер-металлического комплекса.

Таблица. 4.1.

Значения констант диссоциации и энергии Гиббса конформационного перехода, ионизации, электростатического взаимодействия и полной энергии Гиббса при ионизации для растворов Na-КМЦ и их смесей с ионами металлов при эквимолярном соотношении (по результатам титрования 0,01 н HCl)

Образец	$\Delta pK_{\text{конф}}$	$-\Delta G^0_{\text{конф}}$	$\Delta pK_{\text{эл}}$	$-\Delta G^0_{\text{эл}}$	pK_0	$\Delta G^0_{\text{пол}}$	$-\Delta G^0_{\text{пол}}$
		кДж/моль	кДж/моль	кДж/моль		кДж/моль	кДж/моль
Na-КМЦ	0,90	0,65	0,18	0,98	7,15	40,7	42,40

Na-КМЦ/ CuCl ₂	0,053	0,303	0,81	0,463	6,64	37,86	38,63
Na-КМЦ/ FeCl ₃	0,021	0,120	0,117	0,668	6,72	38,32	133,7
Na-КМЦ/ AlCl ₃	11,46	65,37	43,45	0,022	7,12	40,60	65,37

Таблица. 4.2.

Значения констант диссоциации и энергии Гиббса конформационного перехода, ионизации, электростатического взаимодействия и полной энергии Гиббса при ионизации для растворов Na-КМЦ и их смесей с ионами металлов при эквимольном соотношении (по результатам титрования 0,01 н КОН)

Образец	$\Delta pK_{\text{конф}}$	$-\Delta G^0_{\text{конф}}$	$\Delta pK_{\text{эл}}$	$-\Delta G^0_{\text{эл}}$	pK_0	$\Delta G^0_{\text{пол}}$	$-\Delta G^0_{\text{пол}}$
		кДж/моль		кДж/моль		кДж/моль	кДж/моль
Na-КМЦ	0,1	0,57	0,18	1,50	7,65	43,62	51,84
Na-КМЦ/ CuCl ₂	0,035	0,200	0,184	1,049	6,60	37,64	38,89
Na-КМЦ/ FeCl ₃	0,030	0,174	0,076	0,433	7,9	45,05	45,66
Na-КМЦ/ AlCl ₃	57,03	35,52	60,56	0,034	8,20	46,76	32,57

Таблица. 4.3.

Значения констант диссоциации и энергии Гиббса конформационного перехода, ионизации, электростатического взаимодействия и полной энергии Гиббса при ионизации для растворов САЧ и их смесей с ионами металлов при эквимольном соотношении (по результатам титрования 0,01 н HCl)

Образец	$\Delta pK_{\text{конф}}$	$-\Delta G^0_{\text{конф}}$	$\Delta pK_{\text{эл}}$	$-\Delta G^0_{\text{эл}}$	pK_0	$\Delta G^0_{\text{пол}}$	$-\Delta G^0_{\text{пол}}$
		кДж/моль		кДж/моль		кДж/моль	кДж/моль
САЧ	0,58	3,33	0,24	1,39	7,30	41,6	46,30
САЧ/CuCl ₂	0,001	0,005	0,003	0,019	6,985	39,83	39,86

САЧ/FeCl ₃	0,044	0,254	0,14	0,812	5,4	3,705	4,772
САЧ/AlCl ₃	0,002	0,127	0,106	0,605	6,1	34,78	35,52

Таблица. 4.4.

Значения констант диссоциации и энергии Гиббса конформационного перехода, ионизации, электростатического взаимодействия и полной энергии Гиббса при ионизации для растворов САЧ и их смесей с ионами металлов при эквимолярном соотношении (по результатам титрования 0,01 н КОН)

Образец	$\Delta pK_{\text{конф}}$	$-\Delta G^0_{\text{конф}}$	$\Delta pK_{\text{эл}}$	$-\Delta G^0_{\text{эл}}$	pK_0	$\Delta G^0_{\text{пол}}$	$-\Delta G^0_{\text{пол}}$
		кдж/моль		кдж/моль		кдж/моль	кдж/моль
САЧ	0,4	2,20	0,90	5,10	7,50	42,70	50,00
САЧ/CuCl ₂	0,035	0,183	0,123	0,703	7,36	41,97	42,86
САЧ/FeCl ₃	0,029	0,165	0,071	0,421	7,53	43,02	42,58
САЧ/AlCl ₃	0,009	0,051	0,035	5,703	59,97	34,01	47,7

4.1. ИК-спектроскопическое изучение двухкомпонентных соединений на полимерной основе

Строение двухкомпонентного комплекса [САЧ/CuCl₂] устанавливали при помощи ИК-спектроскопии. В ИК-спектри соединения в области длинных волн при 3410 см⁻¹ зафиксирована полоса поглощения NH₂ группы. Характеристичные колебания связи COO⁻ проявляются в виде интенсивной полосы при 1615 см⁻¹, колебания С=О связи зафиксированы при 1696, 1732 см⁻¹ (табл.4.1.1) Полосы поглощения С-N связи претерпевают изменения, проявляясь при 1650 см⁻¹, смещаясь в область длинных волн по сравнению с их положением в ИК-спектре свободного [САЧ]. Эти изменения свидетельствуют о возможной координации электронной пары атома азота NH₂ группы САЧ. В области при 665 см⁻¹ проявляется новая отсутствующая в ИК-спектре САЧ полоса, отнесенная согласно [83], к колебанием связи CuCl₂. При 557 см⁻¹ также проявляется новая полоса, отсутствующая в ИК-спектре

САЧ, отнесенная согласно [84] к валентным колебаниям связи Cu-N. Эти результаты свидетельствуют об образовании донорно-акцепторной связи между неподеленной электронной парой атома азота атомом меди (II).

Таблица. 4.1.1.

Отнесения полос поглощения в ИК спектрах соединений (см^{-1})

№	Соединение	$\nu_s \text{Cu}=\text{N}$	$\nu_{\text{as}} \text{C}=\text{O}$	$\nu_s \text{C}=\text{O}$	$\nu_{\text{as}} \text{COO}$	$\nu \text{C}-\text{N}$	νNH_2	$\nu \text{Cu}-\text{Cl}$	νOH	$\nu \text{C}-\text{C}$
1	Na-КМЦ	-	-	-	1615	-	-	-	3432 3544n	2750 2852 2922
2	САЧ	-	-	1696 1732n	1636	1619	3417	-	3544	2853 1924
3	[Na-КМЦ- CuCl ₂ /САЧ]	415	501	1732n	1615	1676	3410	664	3753	2352 2922
4	[САЧ:CuCl ₂]	557	-	1732 1696	1615	1650	3410	664	3649 3740	2342 2850 2916
5	[Na-КМЦ; CuCl ₂]	-	471	1701	1615 1574	-	-	664	3440 3562	2327 2911
6	[Na- КМЦ:FeCl ₃]	-	455 (Fe ₂ O ₃)	1696	1630 1569	-	-	583	3425 3669	2332 2845 2911
7	[Na- КМЦ:AlCl ₃]	-	511 (Al ₂ O ₃)	1696 1732	1630 1554	-	-	665 AlCl ₃	3435 3562	2332 2916

В связи с тем, что комплексы [САЧ:AlCl₃] и [Na-КМЦ:FeCl₃] в виде порошка пригодного для ИК-спектроскопического анализа выделить не удалось, здесь они не рассмотрены. Сопоставление ИК-спектров Na-КМЦ и комплексов с Cu(II), Fe(III), Al(III) показало, что значительным изменением подвергается положение полос поглощения [64] COO⁻ группы, проявляющаяся в области средних волн при 1630-1554 см^{-1} , которая в ИК-спектре Na-КМЦ зафиксирована при 1615 см^{-1} в виде интенсивной полосы. Следует отметить, что эта полоса в ИК-спектрах комплексов металлов расщепляется на две компоненты средней интенсивности. Отсюда, следует, что в комплексообразовании участвуют COO- группы Na-КМЦ. Об этом так же свидетельствует появление новых полос поглощения в ИК-спектрах комплексов в области коротких волн при [87] 455-511 см^{-1} отнесенных согласно [75-

76] к колебаниям связи М-О. Валентные колебания сложноэфирной группы (С-О-О), связей С-О-Н, С-Н, С-С, С=О не претерпевают значительных изменений проявляясь при 1055-1127, 1330-1396, 3425-3440 и 3562, 2327-2916 см⁻¹, соответственно.

4.2. Изучение полимер-металлических взаимодействий в растворе фотометрическим методом

Нами были исследованы равновесия в водных растворах комплексов Na-КМЦ и САЧ с ионами металлов и Na-КМЦ-САЧ с ионом меди (Cu²⁺) фотометрическим методом. Записаны спектры поглощения для изученных систем, определены длины волн максимального поглощения растворов. Из зависимости светопоглощения растворов комплексов от концентрации полиэлектролитов получено информация об устойчивости комплексов в водных растворах.

Константы устойчивости комплексов рассчитаны методом Фостера [81]. Метод Фостера является графическим и основан на измерении угла наклона прямой линии зависимости $A_i=f(A_i/C_L^n)$, где n-средней количество молекул полимера, присоединяющееся к Na-КМЦ и САЧ. К недостатку этого метода нужно отнести тот факт, что графические методы имеют большую погрешность.

Таблица. 4.1.2.

Результаты исследования комплексообразования в системах Na-КМЦ и САЧ с ионами металлов

Система	Цвет	λ_{\max}	Ig K _{уст} по Фостеру
Na-КМЦ/Cu(II)	Светло-зеленый	490	3,4
Na-КМЦ/Al(III)	Кремовый	490	2,5
Na-КМЦ/Fe(III)	Светло-коричневый	490	2,25
САЧ/Cu(II)	Салатовый	490	1,23
Na-КМЦ-САЧ/Cu(II)	Светло-зеленый	490	1,69

Как видно из экспериментальных данных (табл. 4.1.2.), значения констант устойчивости образующихся в водных средах комплексов, рассчитанные методами

Фостера, находятся в удовлетворительном согласии и имеют соответствующие значения.

Таким образом, проведенные исследования комплексообразования Na-КМЦ [5], САЧ с ионами металлов и Na-КМЦ-САЧ с ионом меди (Cu^{2+}) в растворе показали, что в растворах в исследуемых пределах концентрации Na-КМЦ и САЧ, а также Na-КМЦ-САЧ с ионом меди (Cu^{2+}) образуются полимер-металлические комплексы.

ГЛАВА V. ВОЗМОЖНЫЕ ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗРАБОТАННЫХ ИНТЕРПОЛИМЕРНЫХ МАТЕРИАЛОВ.

Среди производных целлюлозы особое место занимает натрийкарбоксиметилцеллюлоза, благодаря хорошей растворимости в воде, своему полиэлектролитному характеру и возможности вступать в интерполимерные реакции, а также комплексообразующей способности посредством ионных и ионно-координационных связей с образованием пространственных сеток. Натрийкарбоксиметилцеллюлоза нетоксична и инертна по отношению к биологическим объектам, что дает возможность ее использования в медицине в качестве перевязочных материалов и рассасывающихся нитей, она используется в фармацевтической, пищевой промышленности, применяется в качестве стабилизаторов суспензий при бурении глубоких нефтяных и газовых скважин. При использовании Na-КМЦ в медицине особенно важным является знание закономерностей взаимодействия ее макромолекул с биологическими жидкостями.

В связи с этим, полученные в монографии результаты по термодинамическому исследованию взаимодействия Na-КМЦ с макромолекулами альбумина, представляют огромный интерес как с теоретической, так и с практической точек зрения. Особенно если учесть тот факт, что альбумин выполняет транспортные функции в организме, то данные по взаимодействию его макромолекул с различными медицинскими материалами совершенно необходимы для научно-обоснованного подхода их использования.

В результате кооперативных макромолекулярных реакций получены интерполимерные комплексы Na-КМЦ и альбумина, рассмотрена термодинамика процессов ионизации, электростатического взаимодействия и конформационных переходов в зависимости от pH, ионной силы раствора, температуры и других факторов. Здесь необходимо отметить в результате

исследования молекулярных комплексов альбумина с дезоксибеганин гидрохлоридом, проявляющего антихолинэстеразную активность.

Еще одной интересной системой является Na-КМЦ и коллаген. Известно, что коллаген широко применяется в медицинской практике в качестве раневого покрытия (лечения ран, ожогов, трофических язв кожи и др), гемостатического материала для остановки кровотечений при ранении печени, поджелудочной железы [88], рассасывающегося пластического материала, зубного канала и др. Но коллаген требует улучшения некоторых физико-механических, пленкообразующих и медико-биологических свойств. В связи с этим были разработаны ИПК коллаген/Na-КМЦ.

В последние годы с бурным развитием нанотехнологий большое внимание исследователей направлено к изучению полимер-металлических систем с целью получения нанокпозиционных материалов. Полимер-металлические комплексы, образующиеся в результате реакции между функциональными группами макромолекул и ионами металлов, можно охарактеризовать в качестве новых полимерных веществ, обладающих рядом ценных физико-химических свойств.

В этой связи получены интересные данные по комплексообразованию в системах Na-КМЦ/металл и альбумин-металл. Наиболее ценные результаты получены при исследовании полимер-металлических систем, которые обладают новыми, существенно отличными от исходных компонентов физико-химическими свойствами. Такие реакции комплексообразования могут служить как модельные системы макромолекула-ион металла и позволяют выяснить специфические особенности [82] действия металлоэнзимов, биокатализаторов, и приблизиться к проблеме создания искусственных иммуногенов.

Полученные в диссертационной работе результаты в полимер-металлических системах указали на ряд их особенностей, которые могут найти практическое применение. Так, например, разработанные системы являются рН-чувствительными и реагируют на малейшие изменения внешней

среды. Кроме того, обнаружено, что комплексообразование с ионами металлов происходит при постоянной рН. Особенно интересен процесс комплексообразования интерполимерного комплекса с ионами различных металлов, в результате которого наблюдается моментальная опалесценция и образуется нерастворимый интерполимерный композиционный материал. Эти интерполимерные комплексы могут найти применение в различных производствах для селективного извлечения ионов металлов, очистки сточных вод гальванических производств и других сферах промышленности.

Результаты проведенных научных исследований и лабораторных испытаний указали на возможные сферы использования интерполимерных комплексов в качестве термо- и рН-чувствительных систем, подтвердили их комплексообразующие свойства с различными ионами металлов, их селективность, а также возможность получения интерполимерных наноконпозиционных полимер-металлических материалов. Последнее является важным и перспективным, и в дальнейшем эти результаты могут быть использованы в нанотехнологиях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1_Элементы молекулярной физиотерапии

<http://www.studentlibrary.ru/doc/ISBN9789850816689-SCN0000.html>

2. <http://worldreferat.ru/dl/40/876>

3. Нургалиева Ф.Ф., Холмуминов А.А., Кучкарова О.Р., Тиллаев Р.С. О свойствах растворах смесей серицина с Na-КМЦ// Узб. хим. журн. 1995. -№5-6.-С. 59-62.

4. Холмуминов А.А., Нургалиева Ф.Ф., Куринских Л.В., Тиллаев Р.С. Свойства растворов смесей фиброина с Na-КМЦ// Узб. хим. журн. 1996. -№3.- С. 49-52.

5_Межмолекулярное взаимодействие полиэлектролитов в

http://stud.wiki/chemistry/2c0b65635a2ac69b5d43b89421216c26_0.html

6. Тультаев А.К., Кудайбергенов С., Бектуров Е.А. Изучение реакции комплексообразования синтетического полиамфолитами с сывороточным альбумином человека. Известия АН Каз. ССР. 1990.-№6. –С.640-648.
7. Лещук, Светлана Ивановна диссертация ... доктора биологических наук : 03.00.23 Иркутск 2002
<http://dlib.rsl.ru/rsl01002000000/rsl01002336000/rsl01002336429/rsl01002336429.pdf>
8. Нургалиева Ф.Ф., Туляганов М.Д., Тиллаев Р.С. Взаимодействие в системе Na-КМЦ-белок// Доклады АН РУз. 1992.-№2 –С.35-36.
9. Нургалиева Ф.Ф., Курбонов Н.И., Тиллаев Р.С. Интерполимерный комплекс привитого сополимера ацетат целлюлозы-полиметакриловая кислота с поливинилпиридиноксидов. Узб. хим. журн. 1990. -№1.-С. 36-38 .
10. Бектуров Е.А., Бимендина Л.А., Маметбыков Г.К. Комплексы водорастворимых полимеров и гидрогелей.-Алматы: Гылым, 2002.-220 с.
11. Акбаров Х.И., Тиллаев Р.С., Умаров Б.У., Зокирова Н.Т. Взаимодействие натрийкарбоксиметилцеллюлозы с протеинами// “Ўзбекистонда кимё таълими, фани ва технологияси” Респ. Илмий-амалий конф. Ташкент. 2002.-С.69-71.
12. Акбаров Х.И., Тиллаев Р.С., Умаров Б.У., Зокирова Н.Т. Термодинамика межмакромолекулярного взаимодействия натрийкарбоксиметилцеллюлозы с белками и сополимера// Вестник ГулГУ. 2003.-№3.-С.113-114.
13. Тиллаев Р.С., Акбаров Х.И., Зокирова Н.Т. Термодинамика комплементарного взаимодействия натрийкарбоксиметилцеллюлозы с сополимером (гидрохлорид N,N-диметиламиноэтилметакрилат-акриламид). Вестник ГулГУ. 2003.- №4.-С.88-92.
14. Zokirova N.T., Akbarov Kh.I., Tillaev R.S., Umarov B.U. Thermodynamics of intermolecular interaction of sodium carboxymethylcellulose with proteins and copolymers// Scientific materialas. Украина,-2003.-С.81-82.
15. Зокирова Н.Т., Тиллаев Р.С., Акбаров Х.И., Умаров Б.У. Термодинамика комплементарного молекулярного взаимодействия

натрийкарбоксиметилцеллюлозы с природными и синтетическими полимерами. Санкт-Петербург. 2005. -С.23.

16. Tillaev R.S., Akbarov Kh.I., Umarov B.U., Zokirova N.T. Thermodynamics of complementary molecular interaction carboxymethylcellulose with natural and synthetically polyelectrolytes// Bildiri ozetleri. XVIII. Ulusal Kimya Kongresi, Kars. 2004. -S.1205.

17. Тиллаев Р.С., Акбаров Х.И., Зокирова Н.Т., Курбонова М.Х. Термодинамика взаимодействия натрийкарбоксиметилцеллюлозы с альбумином//Респ. науч. технич. конф. Ташкент. 2005. –С.76-77.

18. Гумерова, Гюзель Исаевна Адсорбция и комплексообразование водорастворимых полиэлектролитов, используемых для гидроизоляции нефтяных скважин : автореферат дис. кандидата химических наук : 02.00.04 Казань 1993

<http://dlib.rsl.ru/rsl01000000000/rsl01000001000/rsl01000001286/rsl01000001286.pdf>

19. Н.Т.Зокирова., С.М.Хазраткулова., М.Б.Қосимова. Физико-химические исследования интерполимерных комплексов// «Современное состояние фармацевтической отрасли: проблемы и перспективы» Материалы междунаучно-практической конф. Ташкент. 2021.–С.204-205.

20. Бектуров Е.А., Легкунец Р.Е. Ассоциации полимеров с малыми молекулами. –Алма-Ата. Наука, 1983.-207 с.

21. Адсорбция йода на поверхности кремнезема, модифицированного поливинилпирролидоном и белком. <http://elibrary.ru/item.asp?id=8967837>

22. Реологические свойства поликомпл-лексных гелей карбоксиметилцеллюлозы с мочевиноформальдегидными олигомерами. <http://elibrary.ru/item.asp?id=10334684>

23. Зокирова Н.Т., Курбанова М.Х., Акбаров Х.И., Тиллаев Р.С. Термодинамика межмакромолекулярного взаимодействия в системе натрийкарбоксиметилцеллюлоза-коллаген //“Аналитик кимё ва экологиянинг долзарб муаммолари илмий амалий конф.”Самарканд. 2006. –С.234.

24. Акбаров Х.И., Зокирова Н.Т., Курбонова М.Х., Тиллаев Р.С. Взаимодействие дезоксипеганингидрохлорида с сывороточным альбумином человека// “Кимёнинг долзарб муаммолари ва уни ўқитиш услубияти” Респ. илмий-амалий конф. Гулистон 2005. –С. 38-39.
25. Зокирова Н.Т., Тиллаев Р.С., Акбаров Х.И., Курбонова М.Х. Термодинамика взаимодействия в системе натрийкарбоксиметилцеллюлоза–альбумин// Композиционные материалы. 2005.-№3. –С.19-21.
26. Зокирова Н.Т. Термодинамика взаимодействия натрийкарбоксиметилцеллюлоза с альбумином//Хоразм Маъмур академиясининг 1000 йиллигига бағишланган ёш олимлар халқаро илмий конф. Тезислар тўплами. Хива 2006. –С.127-128.
27. Трансплантация органов и тканей в эксперименте
<http://emll.ru/find?idb=17&ID=RUCML-BIBL-0001356036>
- 28 Вискозиметрическое исследование комплексообразования ЭЭАКК/АК с ионом стронция. Курсовая работа (т). Химия. 2010-07-31
[https://www.bibliofond.ru/view.aspx?id=484197,](https://www.bibliofond.ru/view.aspx?id=484197)
29. Ландау М.А. Молекулярные механизмы действия физиологическиактивных соединений.-М.: Наука, 1981. -260 с.
30. Луйк А.И., Лукьянчук В.Д. Конформационные перестройки сывороточного альбумина при взаимодействии с динитроортокрезолом. –Докл. АН УССР, 1981. сер.Б.-№3, -С.73-76.
31. Бектуров Е.А., Хамрзамулина Р.Э., Бакауова З.Х.Молекулярные комплексы полимеров. –алма-Ата: Наука, 1988.-174 с.
32. Бектуров Е.А., Легкунец Р.Е.Ассоциация полимеров с малыми молекулами. – Алма-ата. Наука, 1983.-207 с.
33. Луйк А.И., Лукьянчук В.Д. Сывороточный альбумин и биотранспорт ядов. М.: Медицина. 1984. -98-117 с.
34. Бектуров Е.А. и др.Молекулярные комплексы. –алма-Ата. Наука. 1988.-194 с.

35. Луйк А.И. Расчет параметров комплексообразования химических соединений с сывороточным альбумином в степени завершенности конформационного перехода белковой молекулы. –Фармакол. и токсикол. 1982. -№2.-С.122-126.
36. Vekturov E.F., Mamytberov G.K// Makromol.Chem. Phys. 1997.V.198,P.81.
- 37, Полевщикова, Елена Евгеньевна Биохимическая оценка эффективности альбуминового и цитозольного диализа на аппарате "Биоискусственная печень" диссертация кандидата биологических наук : 03.01.04 Челябинск 2017. <http://dlib.rsl.ru/rsl01009000000/rsl01009448000/rsl01009448473/rsl01009448473.pdf>
38. Изумрулов В.А., Касаикин В.А., Ермакова Л.Н., Мустафаев М.И., Зезин А.Б., Кабанов В.А. Изучение строения водорастворимых комплексов бычьего сывороточного альбумина с поли-4-винил-N-этилпиридинийбромидом методом светорассеяния// Высокомолекул.соедин. 1981. Т. 23А.-№6.-С.1365-1373.
39. Кабанов В.А., Мустафаев М.И., Белова В.В., Евдаков В.П. Растворимые комплексы бычьего сывороточного альбумина с амфотерными линейными полиэлектролитами// Молек. биол. 1978. Т.12. –вып.6. –С.1264-1277.
40. Бурштейн Э.А. Собственная люминесценция белка. –М.: ВИНФИ, 1977.-189 с.
41. Зокирова Н.Т., Бахтиёров Д.Ш. ИК-спектроскопическое исследование молекулярных комплексов. “Ёшларни қўллаб-қувватлаш ва аҳолини саломатлигини мустаҳкамлаш йили” га бағишланган талабалар илмий жамиятининг анъанавий 78-илмий анжумани материаллари туплами.- Тошкент-2021 йил 28 май.-Б.289-290.
- 42, Реферат: Исследование комплексообразования ПКЭАК с ионами двухвалентных металлов - Xreferat.com - Банк рефератов, сочинений, докладов, курсовых и дипломных работ. <https://xreferat.com/108/1349->
- 43.https://studbooks.net/2295453/matematika_himiya_fizika/kompleksy_polimerov_nizkomolekulyarnymi_soedineniyami.

44. Голина, Лариса Васильевна диссертация кандидата химических наук : 02.00.06 Москва 1984
<http://dlib.rsl.ru/rsl01003000000/rsl01003425000/rsl01003425421/rsl01003425421.pdf>
45. Vekturov E.A., Mamytberob G.K//Macromol. Chem. Phys. 1997. V. 198.P.81.
46. Бектенова Г.А., Чинибаева Н.С., Бектуров Е.А. Каталазная активность тройных полимер-металлических комплексов. Актуальные проблемы химии и физики полимеров. Сборник тезисов и докладов. Тошкент. 2006.-166 с.
47. Институт химических наук имени А.Б. Бектурова, г. Алматы, Казахстан - Аманжолов окулары-2009 Қазақстанның индустриалдық-инновациялық.
<http://kze.docdat.com/docs/66/index-463211-1.html?page=14>
48. Медведева, Виктория Вячеславовна диссертация ... кандидата химических наук : 02.00.06 Нижний Новгород 2001. <http://dlib.rsl.ru/rsl0100200000>
49. Авдеева Варвара Владимировна Диссертация реакционная способность декагидро-клозо-декаборатного аниона [b10h10] 2- и его производных [b10cl10] 2- и [b20h18] 2- в зависимости от природы металла-комплексообразователя. Москва – 2017 г
50. Инженерные исследования и достижения основа инновационного развития-pdf скачать бесплатно. <https://docplayer.ru/44206429->
51. Будтова т.в. перераспределение концентрации низкомолекулярных солей металлов в присутствии сильно набухающих полиэлектролитных гидрогелей//высокомолек.соед. 1992. т.а.-№5.-с.830.
52. Vekturov E.A//8th Intern. Symp. «Macromolecule-metal complexes» (MMC-8). 1999. Tokyo//22.
53. Пасынский А.Г. "Коллоидная химия". Под ред. В.А. КаргинаМ.:Высшая школа, 1959 <http://fptl.ru/biblioteka/fizhimija/pasinskij.djvu>
54. Химическая энциклопедия.-М: Советская Энциклопедия.1990. Т. 2.-933-634 с.
55. Кленин В.И., Федусенко И.В. Высокомолекулярные соединения 2013 Ст.512 http://e.lanbook.com/books/element.php?p11_id=5842

56. Сравнительное исследование свойств растворов и гелей натрий-карбоксиметилцеллюлозы, полученной из хлопковой и древесной целлюлозы. <http://elibrary.ru/item.asp?id=17843491>
57. Petropavlovskij_gidrofilnye_efiry_cellyulozy.djvu
http://inethub.olvi.net.ua/ftp/library/share/homelib/spec43/petropavlovskij_gidrofilnye_efiry_cellyulozy.djvu#5 01 Янв 2017
- 58, Маркин, Вадим Иванович диссертация ... кандидата химических наук : 05.21.03 Красноярск 1999
<http://dlib.rsl.ru/rsl01000000000/rsl01000213000/rsl01000213793/rsl01000213793.pdf>
59. В. П. Зубов, М. Б. Лачинов, В. П. Шибаетов и др.]; Под ред. В. А. Кабанова Практикум по высокомолекулярным соединениям [Для ун-тов по спец. "Химия" М. 1985
<http://dlib.rsl.ru/rsl01001000000/rsl01001232000/rsl01001232468/rsl01001232468.pdf>
60. Абдугафурова Д.Ж., Зокирова Н.Т. Термодинамика взаимодействия натрийкарбоксиметилцеллюлозы с альбумином// “Илм-маърифат ва иқтисодиётни ривожлантириш йили”га бағишланган илмий-амалий конф. Тезислар тўплами. Тошкент 2020. –С.287-289.
61. Зокирова Н.Т., Курбонова М.Х., Акбаров Х.И., Тиллев Р.С. Термодинамика взаимодействия альбумина с дезоксипеганина гидрохлоридом в разбавленных растворах.//Узб.хим.журн. №4.2006.-С.7-12
62. Иммобилизация белков в микрочастицы, сформированные методом последовательной адсорбции противоположно заряженных полиэлектролитов <http://www.dslib.net/bio-technology/immobilizaciya-belkov-v-mikrochasticysformirovannye-metodom-posledovatelnoj.html>.
63. Том 2. http://lomonosovmsu.ru/archive/Lomonosov_2006/Pdf/chemistry_v2.pdf.
64. Синтез и исследование комплексных соединений переходных металлов с производными оксадиазола. <http://elibrary.ru/item.asp?id=39224511>.

65. Хафизов М.М., Комилов Х.У., Мухамедов Г.И., Мирзияев Ш.М. Влияние дисперсных наполнителей на свойства интерполимерного композиционного материала. Узб. хим. журн. 1999.-№4.-С.50.
66. Бектуров Е.А., Бимендина Л.А., Мамытбеков Г.К. Комплексы водорастворимых полимеров и гидрогелей. -Алматы: Гылым. 2002.-220с.
67. Матвеев, Андрей Германович диссертация кандидата медицинских наук :14.00.22 Москва 2004
<http://dlib.rsl.ru/rsl01004000000/rsl01004060000/rsl01004060561/rsl01004060561.pdf>
68. Хван А.М., Маджидова В.Е., Тураев А.С. Ионное сшивание карбоксиметилцеллюлозы// Химия природ. соедин. 2005.-№2.-71 с.
69. Институт химических наук имени А.Б. Бектурова, г. Алматы, Казахстан - Аманжолов окулары-2009 Қазақстанның индустриалдық-инновациялық.
<http://kze.docdat.com/docs/66/index-463211-1.html?page=14>
70. Bekturov E.E., Bimendina L.A. Complexes of water- soluble polymers.// I.Makromol.Sci.Rev.Makromol.Chem.Phys.1997.V.C.37.P.501.
71. Bekturov E.E., Dzhumadilov T.K., Bekturganova G.K.//Makromol.Chem.Phys.1996.V.197-P.105.
72. Хван А.М., Маджидова В.Е., Тураев А.С. Ионное сшивание карбоксиметилцеллюлозы// Химия природ. соедин. 2005.-№2.-71 с.
73. Мусаев У.Н., Холтураева Н.Р., Мирзохидов Х.А. Взаимодействие полиметакриловой кислоты с гексаметиленом в водных растворах.//Вестник НУУ.2000.-№3.-С.14.
74. Тураев А.С., Химическая сшивка Na-КМЦ. Химия древесины, 1990 №25.- С,14-25,
75. Выделение, структурные характеристики и иммунохимические свойства альфа-1-микрोगлобулина человека. <http://dep.nlb.by/jspui/handle/>
76. Мухамедов Г.И. Интерполимерные комплексы N-содержащих олигомеров и полимеров с карбоксиметилцеллюлозой и их применение. Интерполимерные комп.: Тез. докл. 2 Всес. Конф. Рига. 1989.-С.389-392.

77. Изучение полимер-металлических взаимодействий в растворе фотометрическим методом, ИК-спектроскопическое изучение интерполимерных комплексов - Межмолекулярное взаимодействие полиэлектролитов в разбавленных растворах
https://studbooks.net/2289743/matematika_himiya_fizika/izuchenie_polimer_metallicheskih_vzaimodeystviy_rastvore_fotometrisheskim_metodom
78. Накописи К. ИК-спектры и строение органических соединений: перев.с англ. –М.:Мир. 1965.-8-34 с.
- 79 Органическая химия. <http://www.studentlibrary.ru/d>
80. Миронов В.А., Янковский С.А. Спектроскопии в органической химии. М.: Мир. 1985. -229 с.
81. Больбит Н.М., Тарабан В.Б., Дуфлот В.Р. Спектроскопическое изучение процессов гелеобразования в водных растворах полиэлектролитов в присутствии соли хрома// Высокомолек.соедин. 2004. Т.А 46.-№5.-С.857-866.
82. Фомина Елена Фомина - текст диссертации 3 января 2018 Синтез и изучение комплексных соединений d-металлов 1-ацетил-1,2,3-бензтриазолом.
<http://elibrary.ru/item.asp?id=42557243>
83. Козицина Л.А., Куплетская Н.Б. Применение УФ-, ИК- и ЯМР спектроскопии в органической химии.-М.:Высшая школа. 1971.-С.214-234.
84. Алексовский В.Б., Бардин В.В., Булатов М.И. и др.Физико-химический методы анализа. Практическое руководство: Учеб.пособие для ВУЗов.-Л.: Химия. 1988.-376 с.
85. Зокирова Н.Т., Осербаева.А.К., Акбаров Х.И., Тиллев Р.С. ИК-спектроскопическое изучение молекулярных комплексов. “Композиционные материалы на основе техногенных отходов и местного сырья: состав, свойства и применение”. Республиканской научно-технической конференции свойства и применение”. Ташкент,-2010.-С.123-125.
86. Зокирова Н.Т., Акбаров Х.И., Тиллаев Р.С. ИК-спектроскопическое исследование двух и трех компонентных комплексов на полимерной основе//

“Получение нанокompозитов, их структура и свойства”. Материалы респ.науч.техн.конф.: -Ташкент,-2007.-С.146-148.

87. Патологические особенности применения материала на основе ксеноколлагена при хирургическом лечении прогрессирующей близорукости

<http://emll.ru/find?iddb=17&ID>

88. Магистерская работа Жумабаева ДГ 11 Февраль 2017.