

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ВОРОНЕЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

На правах рукописи

ЗЯБЛОВ АЛЕКСАНДР НИКОЛАЕВИЧ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ АМИНОКИСЛОТ В ВОДНЫХ РАСТВОРАХ  
ПЬЕЗОЭЛЕКТРИЧЕСКИМИ СЕНСОРАМИ НА ОСНОВЕ  
МОЛЕКУЛЯРНО-ИМПРИНТИРОВАННЫХ ПОЛИМЕРОВ

02.00.02 – Аналитическая химия

Диссертация на соискание ученой степени  
доктора химических наук

Научный консультант:  
доктор химических наук,  
профессор Селеменев В.Ф.

Воронеж – 2014 г.

# ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	6
<b>Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	13
1.1. Химические сенсоры.....	13
1.1.1. Основные сведения о сенсорах.....	13
1.1.2. Пьезоэлектрические сенсоры.....	17
1.2. Химическое модифицирование поверхности.....	24
1.2.1. Общие представления о способах модифицирования поверхности.....	25
1.2.2. Реагенты, используемые при синтезе молекулярно- импринтированных полимеров.....	30
1.2.3. Аналитическое применение молекулярно- импринтированных полимеров .....	32
1.3. Пьезокварцевые сенсоры в анализе органических веществ.....	33
1.4. Свойства и методы определения аминокислот в растворах.....	43
1.4.1. Свойства аминокислот в растворах.....	43
1.4.2. Методы определения аминокислот в растворах.....	49
<b>Заключение к главе 1</b> .....	54
<b>Глава 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ АНАЛИЗА</b> .....	56
2.1. Физико-химические свойства и структура аминокислот.....	56
2.2. Свойства полимеров и методики их получения.....	64
2.3. Методы анализа жидкой фазы.....	75
2.3.1. Метод вискозиметрии.....	75
2.3.2. Метод денситометрии.....	76
2.3.3. Диэлькометрический метод.....	77
2.3.4. Ультразвуковой метод.....	79
2.3.5. Кондуктометрический метод.....	81
2.3.6. Капиллярный электрофорез.....	83
2.3.7. Метод бумажной хроматографии.....	84

2.4. Методы анализа твердой фазы.....	85
2.4.1. Метод ИК-спектроскопии.....	85
2.4.2. Сканирующая зондовая микроскопия.....	90
2.4.3. Метод электронной микроскопии.....	92
2.4.4. Эллипсометрический метод.....	93
2.4.5. Метод хромато-масс-спектрометрии.....	93
2.4.6. Метод получения изотерм сорбции.....	94
2.4.7. Метод изопиестирования.....	95
2.5. Метод квантовой химии.....	96
2.5.1. Метод Хартри-Фока и теория функционала плотности.....	96
2.5.2. Характеристики вычисляемых параметров.....	106
2.6. Аппаратура и способы определения аналитов пьезоэлектрическими сенсорами.....	109
2.6.1. Пьезоэлектрические сенсоры.....	109
2.6.2. Пробоподготовка образцов лекарственных препаратов и стандартных растворов аминокислот.....	111
2.6.3. Способы измерений с использованием пьезоэлектри- ческого сенсора.....	111
<b>Глава 3. ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ     ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ПЬЕЗОСЕНСОРОВ.....</b>	<b>118</b>
3.1. Сенсоры на основе пьезорезонаторов, чувствительные к акустической нагрузке, комплексному сопротивлению $Z_a$ .....	118
3.1.1. Импедансная составляющая модели.....	119
3.1.2. Межмолекулярные взаимодействия в системе «пьезоэлектрический сенсор–среда».....	131
3.2. Механизм функционирования пьезоэлектрического сенсора.....	140
<b>Заключение к главе 3.....</b>	<b>143</b>

<b>Глава 4. МЕЖМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В СИСТЕМЕ АМИНОКИСЛОТА–ВОДА.....</b>	<b>144</b>
4.1. Влияние аминокислот на структуру воды в их растворах.....	144
4.2. Высокочастотные исследования свойств водных растворов аминокислот.....	156
4.3. Процессы переноса в растворах электролитов.....	161
4.4. Квантово-химический анализ гидратации аминокислот.....	168
<b>Заключение к главе 4.....</b>	<b>175</b>
<b>Глава 5. ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ НА МЕЖФАЗНЫХ ГРАНИЦАХ ПОЛИМЕР – РАСТВОР АМИНОКИСЛОТЫ.....</b>	<b>178</b>
5.1. Синтез молекулярно-импринтированных полимеров.....	178
5.2. Квантово-химическое моделирование комплексов полимеров с аминокислотами.....	200
5.2.1. Расчет структуры функциональных мономеров полиамидокислоты и коллоксилина.....	200
5.2.2. Энергетические и электронные характеристики комплексов функциональный мономер-аминокислота и функциональный мономер-(аминокислота+вода).....	203
5.3. Свойства полимеров с молекулярными отпечатками аминокислот.....	224
<b>Заключение к главе 5.....</b>	<b>232</b>
<b>Глава 6. ОПРЕДЕЛЕНИЕ АМИНОКИСЛОТ В РАСТВОРАХ ПЬЕЗОЭЛЕКТРИЧЕСКИМИ СЕНСОРАМИ.....</b>	<b>236</b>
6.1. Определение аминокислот в модельных растворах немодифицированным пьезоэлектрическим сенсором.....	236
6.1.1. Аналитические характеристики метода.....	236
6.1.2. Факторы, влияющие на аналитический сигнал сенсора.....	241
6.1.3. Определение изомеров аминокислот: $\alpha$ - и $\beta$ -аланина, лейцина и изолейцина в водных растворах.....	246

6.2. Определение аминокислот в модельных растворах, модифицированными пьезоэлектрическими сенсорами.....	248
6.3. Определение аминокислот пьезоэлектрическими сенсорами в лекарственных препаратах и продукте для питания спортсменов.....	252
6.4. Разностный способ определения аминокислот в водных растворах.....	259
6.5. Определение аминокислот в динамическом режиме.....	261
6.5.1. Определение валина пьезоэлектрическими сенсорами после ионообменного разделения.....	261
6.5.2. Определение аминокислот в проточно-инжекционном режиме с пьезоэлектрическими сенсорами.....	264
<b>Заключение к главе 6.....</b>	<b>267</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>270</b>
<b>Список сокращений и условных обозначений.....</b>	<b>272</b>
<b>ЛИТЕРАТУРА.....</b>	<b>275</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ.....</b>	<b>330</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность работы

Сенсорные системы, позволяющие проводить экспресс-измерения непосредственно на месте события, существенно дополняют классические аналитические методы. К настоящему времени накоплен обширный экспериментальный материал по созданию пьезосенсоров и мультисенсорных систем на их основе для детектирования неорганических газов и органических легколетучих токсикантов. Для определения аналитов в жидких средах наибольшее применение получили электрохимические сенсоры, а также биосенсоры для определения микроорганизмов, высоко- и низкомолекулярных соединений. Несмотря на то, что по своим техническим и экономическим характеристикам одними из перспективных для анализа компонентов в жидких средах являются пьезоэлектрические сенсоры, их разработке по-прежнему уделяется незначительное внимание. Это связано с рядом причин. Прежде всего, пьезоэлектрические сенсоры рассматриваются как кварцевые микровесы, для которых изменение резонансной частоты пьезокварца линейно зависит от приложенной массы. Если при эксплуатации пьезокварцевых сенсоров в газовой фазе эта зависимость сохраняется, то при работе в жидкости наблюдаются отклонения от линейности, поскольку на сенсор могут оказывать влияние свойства растворов (плотность, вязкость, диэлектрическая проницаемость, электропроводность). Поэтому для развития и унифицирования метода пьезокварцевого микровзвешивания необходимо рассмотреть принцип функционирования пьезокварцевых сенсоров в жидкостях.

Другой причиной является недостаточная селективность сенсоров. Для ее устранения пьезоэлектрические сенсоры модифицируют различными материалами. Одними из перспективных являются молекулярно-импринтированные полимеры (МИПы), или полимеры с молекулярными отпечатками (ПМО), способные распознавать в многокомпонентном растворе

молекулы, которые использовались в качестве молекулярных шаблонов при синтезе ПМО.

Использование селективных сенсоров позволяет решать различные практические задачи. Особый интерес представляет анализ физиологически активных веществ (ФАВ), в частности аминокислот, высокая биологическая значимость которых обуславливает их широкое применение в пищевой промышленности, сельском хозяйстве, фармакологии, медицине.

Успешное осуществление процессов получения аминокислот в значительной степени зависит от оперативности и точности их определения на различных стадиях производства. В настоящее время для определения аминокислотного состава технических растворов применяются хроматографические методы, использование которых не всегда обеспечивает своевременность контроля процесса, поэтому для организации промышленного производства аминокислот актуальным является разработка экспрессных методов анализа на основе селективных пьезоэлектрических сенсоров.

Работа выполнена в соответствии с координационными планами НИР РАН по проблеме «Хроматография»; НИР Научного Совета по адсорбции и хроматографии РАН «Изучение механизма межмолекулярных взаимодействий и закономерностей удерживания» (Тема №215.6.2 на 2000–2004 гг.) и «Разработка теоретических представлений о равновесии, кинетике и динамике процессов в сорбционных системах» (Тема 32.15.6.1.X.64 на 2006–2009 гг.); ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 г.: Государственный контракт №П846 с 25.05.2010 по 23.10.2012 по теме «Исследование структуры и свойств супрамолекулярных систем на основе квантово-химических расчетов» и Соглашение №14.В37.21.0804 от 31.08.2012. Шифр заявки «2012-1.2.1-12-000-1003-036» по теме «Концепция разделения, выделения и концентрирования физиологически активных веществ с использованием полимерных и наноструктурированных композитных материалов».

**Цель работы.** Развитие теоретических и методологических подходов к созданию высокочувствительных и селективных пьезоэлектрических сенсоров на основе молекулярно-импринтированных полимеров для определения аминокислот в жидких средах.

**Задачи работы:**

1. Установить механизм формирования аналитического сигнала в системе «пьезоэлектрический сенсор – МИП – анализируемая среда» и обосновать возможность использования модифицированного пьезоэлектрического сенсора для определения аминокислот в жидкостях.
2. Исследовать физико-химические свойства растворов аминокислот методами вискозиметрии, денситометрии, кондуктометрии, диэлькометрии, ультразвуки, квантово-химического моделирования и установить влияние вязкости, плотности, pH, температуры и состава растворов на величину аналитического сигнала пьезоэлектрических сенсоров.
3. Изучить условия получения молекулярно-импринтированных полимеров на основе коллоксилина и частично имидизированной полиамидокислоты для применения в качестве селективных покрытий пьезоэлектрических сенсоров при определении аминокислот в водных растворах.
4. Разработать способы селективного определения индивидуальных аминокислот в модельных растворах, лекарственных препаратах и пищевых продуктах пьезоэлектрическими сенсорами на основе МИПов и оценить их метрологические характеристики.

**Научная новизна.**

1. Обоснован механизм функционирования пьезокварцевого сенсора в жидкости как электрохимической системы чувствительной к акустической нагрузке для определения веществ с молекулярной массой  $<500$  Да в результате прямого взаимодействия с распознающим слоем на основе молекулярно-импринтированных полимеров.
2. Изучено влияние температуры на степень имидизации, морфологию и адгезию к поверхности электрода сенсора молекулярно-импринтированных



аминокислотами (глицином, валином, лейцином, изолейцином, метионином и глутаминовой кислотой) полимеров. Методами термогравиметрии и пьезокварцевого микровзвешивания подтвержден двухстадийный характер процесса формирования пленки молекулярно-импринтированного полимера на поверхности сенсора. С применением ИК- и хромато-масс-спектрометрии, квантово-химического моделирования установлена структура МИП и показано, что взаимодействия фрагментов полимеров с аминокислотами происходят через гидрато-разделенную пару.

3. Показана возможность применения МИП в качестве распознающих покрытий пьезоэлектрических сенсоров для селективного определения аминокислот в модельных растворах. Установлено, что сенсоры на основе МИП позволяют осуществлять высокоселективное определение аминокислот-шаблонов в присутствии соединений родственной структуры. Импринтинг фактор МИП на основе частично имидизированной полиамидокислоты изменяется в диапазоне 4,1 – 11,6, а на основе коллоксилина в диапазоне 2,6 – 7,8 по отношению к изученным аминокислотам.
4. Разработан комплекс способов определения индивидуальных аминокислот в статических и динамических условиях с помощью пьезоэлектрических МИП-сенсоров на основе коллоксилина и частично имидизированной полиамидокислоты в лекарственных препаратах и культуральных жидкостях (предел обнаружения аминокислот составляет  $10^{-6}$  моль/дм<sup>3</sup>, а предел количественного определения  $10^{-5}$  моль/дм<sup>3</sup>).

#### **Практическая значимость.**

1. Предложены молекулярно-импринтированные аминокислотами полимеры на основе коллоксилина и частично имидизированной полиамидокислоты в качестве селективных слоев пьезоэлектрических сенсоров, позволяющие осуществлять молекулярное распознавание и определение аналитов в присутствии соединений родственной структуры, показывающие высокую стойкость при эксплуатации в жидкости и практически постоянные значения аналитического сигнала не менее чем в 28 циклах измерений. (Пат. 102264

РФ, МПК(51) G01N27/12. - № 2010142819/28; Заяв. 19.10.2010; Оpubл. 20.02.2011, Бюл. №5).

2. Пьезоэлектрические МИП-сенсоры апробированы при определении глицина, валина, лейцина, изолейцина, метионина, глутаминовой кислоты в лекарственных препаратах и культуральных жидкостях без предварительной пробоподготовки. Оценена правильность и воспроизводимость результатов определения с помощью пьезоэлектрических МИП-сенсоров. (Пат. 111674 РФ, МПК(51) G01N30/64. - №2011133804/28, Заяв. 11.08.2011; Оpubл. 20.12.2011.)
3. Предложена разностная схема измерения аналитического сигнала индикаторного МИП-сенсора относительно сенсора сравнения, позволяющая улучшить соотношение сигнал-шум. Применение разработанной схемы способствует существенному увеличению линейной взаимосвязи между аналитическим сигналом и концентрацией определяемых аминокислот ( $R^2=99\%$  и выше).

**Методический аспект.** Результаты исследования отражены в лекционных курсах: «Сенсорные методы анализа в экологии» и «Физико-химические методы анализа органических веществ» для студентов очной формы обучения химического факультета Воронежского государственного университета. В выполнении отдельных направлений диссертационной работы принимали участие аспиранты, магистранты и студенты кафедры аналитической химии Воронежского государственного университета: Жиброва Ю.А., Балканова А.А., Байдичева О.В., Анохина Е.П., Локтева И.А., Максимов М.С., Говорухин С.И., Ковалева Н.В., Голядкина Г.А.

#### **Положения выносимые на защиту.**

1. Теоретические аспекты применения пьезокварцевого сенсора в системе «сенсор – селективное покрытие – анализируемая среда», рассматривающие сенсор как электрохимическую систему чувствительную к акустической нагрузке и учитывающие влияние физико-химических свойств растворов аминокислот.

2. Способы получения молекулярно-импринтированных полимеров на поверхности пьезосенсоров и установление их структуры методами ИК-, хромато-масс-спектрометрии и квантово-химического моделирования.
3. Оценка способности полученных полимеров распознавать молекулу-шаблон. Установление влияния вязкости, плотности, рН, температуры и состава растворов на величину аналитического сигнала пьезоэлектрических сенсоров.
4. Комплекс способов определения аминокислот в модельных водных растворах, лекарственных препаратах и культуральных жидкостях в статических и динамических условиях с использованием пьезоэлектрических сенсоров на основе молекулярно-импринтированных полимеров.

**Апробация работы.** Основные положения и результаты диссертационной работы доложены на следующих конференциях, симпозиумах и конгрессах.

*Международных:* International Workshop «Scanning probe microscopy» (Nizhny Novgorod, Russia, 2003, 2004); International Congress on Analytical Sciences (Moscow, Russia, 2006); International Symposium on Olfaction and Electronic Noses (St. Petersburg, Russia, 2007); XIII конференция «Физико-химические основы ионообменных процессов. Иониты» (Воронеж, 2011).

*Всероссийских:* Конференция «Актуальные проблемы аналитической химии» (Москва, 2002); XI конференция по теплофизическим свойствам веществ (С-Петербург, 2005); II, III конференции «Аналитика России» (Краснодар, 2007, 2009); симпозиум «Хроматография и хромато-масс-спектрометрия». (Москва, 2008); VII конференция «Теория и практика хроматографии. Хроматография и нанотехнологии» (Самара, 2009); Съезд аналитиков России (Москва, 2010); конференция «Аналитическая хроматография и капиллярный электрофорез» (Краснодар, 2010); симпозиум «Разделение и концентрирование в аналитической химии и радиохимии» (Краснодар, 2011); XX конференция «Структура и динамика молекулярных систем» (Йошкар-Ола, 2013).

**Личный вклад автора.** Результаты, полученные в соавторстве и отраженные в диссертации, заключаются в теоретическом обосновании и постановке проблемы, разработке общих алгоритмов и подходов к исследованию закономерностей пьезосенсорного определения веществ в жидкостях, в систематизации и анализе собственных и литературных данных. Все экспериментальные работы выполнены автором или под его руководством.

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 47 работ, среди которых 27 статей в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, 2 монографии, 3 патента и 15 тезисов докладов.

**Структура и объем работы.** Диссертация состоит из введения, шести глав и выводов; изложена на 371 странице, включает 71 таблицу, 81 рисунок, список литературы из 551 источника и приложение.

## **Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

В этой главе представлен анализ и обобщение литературы по применению немодифицированных и модифицированных пьезоэлектрических сенсоров в определении органических веществ в жидких средах. Уделено внимание модифицированию поверхности электродов сенсоров различными материалами, в частности, полимерами с молекулярными отпечатками. А также рассмотрены свойства аминокислот в растворах и существующие методы их анализа.

### **1.1. Химические сенсоры**

#### **1.1.1. Основные сведения о сенсорах**

Одна из тенденций развития аналитической химии заключается в том, чтобы проводить экспресс-измерения непосредственно на месте события с использованием мобильных аналитических комплексов и сенсорных технологий [1, 2]. Появление сенсоров стало возможным в результате успехов микроэлектроники, широкого применения микропроцессоров и ЭВМ, создания новых специальных материалов [3].

Несмотря на относительную простоту и невысокую стоимость устройств, они позволяют не только идентифицировать, но и проводить количественное определение веществ в газовой и жидкой фазах [4, 5]. Для создания селективных сенсоров используют различные материалы, одними из перспективных являются полимеры с молекулярными отпечатками (ПМО), способные распознавать молекулы того вещества, которое использовалось в качестве шаблона при их синтезе [6].

Химические сенсоры – устройства, превращающие химическую информацию (концентрацию специфического компонента в образце) в

режиме реального времени в удобный для преобразования сигнал [7 – 10]. К химическим сенсорам относили биосенсоры.

В чем же различие химических сенсоров и биосенсоров? Существует несколько точек зрения. Одна предлагает разделять эти устройства по природе определяемого аналита. Но анализируемые химическим сенсором объекты могут иметь как химическую так и биологическую природу, как впрочем и объекты, анализируемые биосенсором. Другая – по природе реакций, протекающих на поверхности этих сенсоров и приводящих к обнаружению компонента. Однако реакции на поверхности химических и биологических сенсоров являются химическими или биохимическими [1, 10].

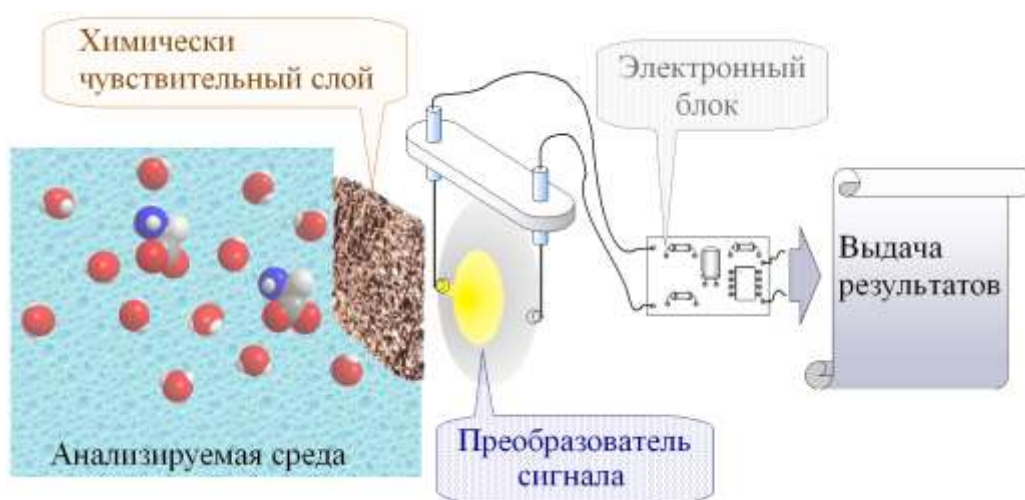
Наиболее правильно различать химические сенсоры и биосенсоры по природе их реакционной поверхности. Таким образом, химические сенсоры это устройства, поверхность которых модифицирована или специфическими полимерными материалами (или содержит дополнительные активные группы), или материалом небиологической природы, т.е. имеет чувствительный слой, избирательно реагирующий на определенные компоненты пробы и позволяющий проводить качественное или количественное определение [1, 10].

Биосенсоры – это устройства, в которых система распознавания содержит биомолекулу (ферменты, антитела или рецепторы) или клетки, реагирующие на присутствие определяемого компонента. При этом природа аналита или реакции, которые имеют место, не лежат в основе определения понятия – химический сенсор или биосенсор [10, 11].

На рисунке 1.1. изображена общая схема функционирования химического сенсора (ХС). Он состоит из химически чувствительного слоя, системы распознавания (распознающего элемента), преобразователя химической информации (транздьюсера) и электронного устройства для оценки данных, обычно интегрированного в сенсор [9].

Распознающий элемент определяет способность сенсора избирательно реагировать на один или несколько аналитов среди множества других

веществ. Уже давно для определения отдельных ионов существуют ионселективные электроды. Обычно в них имеется мембрана (ионообменная, диализная и др.), которая и определяет избирательность [12, 13]. В этом случае определяемое вещество диффундирует через полупроницаемую мембрану к тонкому слою химического преобразователя, в котором формируется аналитический сигнал на компонент [7].



**Рис. 1.1.** Схема работы химического сенсора

Другим необходимым элементом сенсоров является трансдюсер – преобразователь энергии, возникающей в ходе реакции селективного слоя с определяемым компонентом, в электрический или световой сигнал. Далее этот сигнал измеряется с помощью светочувствительного и/или электронного устройства. В химических сенсорах в качестве сигнала обычно выступает электрический сигнал, величина которого пропорциональна концентрации определяемого вещества или группы веществ [14].

В зависимости от типа преобразователя все химические сенсоры можно разделить на четыре типа: *электрохимические, оптические, термометрические и пьезоэлектрические.*

В *электрохимических сенсорах (ЭХС)* определяемый компонент реагирует с чувствительным слоем непосредственно на электроде или в объеме слоя раствора около электрода. К ним относятся: *потенциометрические, вольтамперметрические, кондуктометрические*

сенсоры. Также получили распространение миниатюрные устройства, основанные на полевых транзисторах [15 – 26].

Развитие *оптических сенсоров* [27 – 29] стало возможным с появлением оптических волокон для видимого диапазона. Помимо волоконно-оптических сенсоров представляют интерес также сенсоры на основе планарной оптики. Они могут быть основаны на применении спектроскопии поглощения, флуоресцентной спектроскопии, люминесцентной спектроскопии, спектроскопии внутреннего отражения, поверхностного плазмонного резонанса и светорассеяния.

В целом опто-волоконные сенсоры генерируют оптический сигнал, пропорциональный концентрации определяемого вещества [9]. При описании волоконно-оптических устройств иногда используют термин «оптрод», являющийся комбинацией слов «оптика» и «электрод». Этим подчеркивается, что волоконно-оптический сенсор по своему значению близок к электродам, на основе которых функционируют ЭХС. Однако по природе сигнала и механизму отклика они совершенно различны.

*Термометрические сенсоры.* Все химические и биохимические процессы сопровождаются выделением и поглощением тепла. По количеству тепла, измеренного с помощью чувствительного термистора, может быть определена и концентрация анализируемого вещества. В работах [30 – 32] сообщается о применении этих сенсоров для анализа.

В *пьезоэлектрических сенсорах* электрический сигнал возникает за счет колебаний кристалла. Нанося на поверхность кристалла те или иные материалы, пьезосенсор можно сделать селективным по отношению к определенному веществу [8, 12].

Высокая добротность, воспроизводимость свойств, универсальность, малые габариты и монолитность конструкции, невысокая стоимость и доступность – вот далеко не полный перечень положительных качеств пьезоэлектрических сенсоров [33].



### 1.1.2. Пьезоэлектрические сенсоры

В основе действия *пьезоэлектрических сенсоров* лежит прямой и обратный пьезоэлектрический эффект. В 1880 году братья Пьер и Жак Кюри обнаружили, что в природных анизотропных кристаллах (например, в не имеющих центров симметрии кристаллах кварца и турмалина), подвергаемых механическим деформациям, возникает электрический сигнал. В таких материалах обнаруживается и обратный эффект, а именно возникновение механических напряжений под влиянием электрического поля, т.е. при наложении на такие материалы переменного электрического потенциала в них возникают механические колебания [12]. Таким образом, в пьезоэлектрических устройствах электрический сигнал возникает за счет колебаний кристалла.

Имеется две разновидности таких сенсоров – сенсоры на поверхностных акустических волнах (ПАВ) и пьезоэлектрические кварцевые резонаторы, которые генерируют объемные акустические волны. Пьезоэлектрические сенсоры на объемных акустических волнах часто называют кварцевыми кристаллическими микровесами (ККМ, QCM) [9, 34].

Ведущее место в производстве акустоэлектронных устройств среди слабых пьезоэлектриков для объемно-акустических волн (ОАВ) и поверхностно-акустических волн (ПАВ) занял кварц, отличающийся высокой механической добротностью, температурной и долговременной стабильностью [35].

Кварц представляет собой одну из полиморфных модификаций кремнезема, и его иногда называют низкотемпературным ( $\alpha$ -) кварцем. Он устойчив при температуре ниже  $573^{\circ}\text{C}$  и переходит в высокотемпературный ( $\beta$ -) кварц выше этой температуры [36].

$\alpha$ -Кварц ( $D_3^4$ ,  $P3_121$ ) имеет следующие параметры:  $a = 0,4913$  нм и  $c = 0,5405$  нм. Каждый атом кремния окружен четырьмя атомами кислорода, два из которых расположены несколько ближе ( $R_{1,2}=0,161$  нм), чем два других ( $R_{3,4}=0,162$  нм). На элементарную ячейку приходится три молекулы  $\text{SiO}_2$ .

Тетраэдрические группы образуют спирали, причем каждая спираль закручена в одном и том же направлении. Поэтому кварц, который характеризуется наличием винтовой оси третьего порядка, обладает энантиоморфизмом, и все спирали в правом кварце закручены в направлении, противоположном направлению закручивания в левом кварце [36, 37].

Для высокотемпературной модификации ( $\beta$ -) кварца, характерны более высокая симметрия ( $D_6^4, P6_422$ ) и большая элементарная ячейка:  $a = 0,499$  нм и  $c = 0,545$  нм при  $573^\circ\text{C}$ . Если в ( $\alpha$ -) кварце главная ось тригональная, то в ( $\beta$ -) кварце – гексагональная, угол связи Si-O-Si изменяется от  $144^\circ$  в ( $\alpha$ -) кварце до  $180^\circ$  в высокотемпературной модификации [37].

Пьезоэлектрический эффект в кварце характерен для определенных направлений в кристалле относительно кристаллографических осей. Если кристалл кварца сжимать или растягивать в одном из направлений, то на ребрах призмы или на концах перпендикуляра к плоскости, проходящей через эти ребра, появляются электрические заряды. Таких направлений (или срезов) в кристалле несколько, они отличаются друг от друга углом среза и, соответственно, способностью реагировать на изменение температуры (АТ-, SC-, Y-, АК-, ВТ-, NL-, LC-срезы). В основном для анализа газовых и жидких фаз применяют АТ-срез. Это обусловлено тем, что АТ-срез кварца (срез под углом  $35,15 \pm 1^\circ\text{C}$ ) характеризуется малой зависимостью колебательных свойств от температуры (температурный коэффициент  $10^{-6} \text{ }^\circ\text{C}$ ), может эксплуатироваться при  $-25 \div +60^\circ\text{C}$ , что делает его пригодным для решения широкого круга аналитических задач [33].

Если поместить пластинку между двумя электродами, прижатыми к ее плоскостям, и приложить к электродам переменное электрическое напряжение, кристалл начнет испытывать механические колебания. В случае совпадения частоты переменного напряжения с собственным периодом механических колебаний кварцевой пластинки (этот период зависит от ее размеров) амплитуда колебаний резко возрастает. Этим пользуются при

изготовлении электрических устройств для точного задания частоты колебаний в том или ином устройстве [36].

Так как кварц является пьезоэлектриком, то переменное электрическое поле, наложенное перпендикулярно на него, генерирует объемную акустическую волну, которая представляет собой процесс переноса объемных и сдвиговых механических деформаций [34].

В изотропной твердой среде распространяются волны только двух типов – продольные и поперечные. В продольной волне движение частиц параллельно направлению распространения, а переносимая деформация представляет комбинацию объемной деформации и сдвига. Поперечные волны переносят деформацию чистого сдвига, частицы среды колеблются в произвольном направлении, лежащем в плоскости, перпендикулярной направлению распространения. В жидких и газообразных средах, где отсутствуют значительные колебания плотности, акустические волны имеют только продольный характер, т.е. в них совпадают направления колебания частиц и перемещения волны [38, 39].

Пьезоэлектрические свойства кварца позволяют использовать его в качестве резонатора. Устройство работает в режиме сдвига по толщине, при этом акустическая волна распространяется по кристаллу в направлении перпендикулярном поверхности кристалла. Толщина кристалла определяет резонансную частоту, которая в свою очередь определяет чувствительность к массе. Более тонкие устройства имеют более высокие резонансные частоты, однако такие устройства недолговечны [34].

Каждый кристалл характеризуется собственной резонансной частотой колебаний, которая может зависеть от его окружения. Собственная резонансная частота зависит от массы как самого кристалла, так и адсорбированного на нем материала. Адсорбция вещества на поверхности кристалла вызывает изменение его резонансной частоты ( $\Delta f$ ), которую можно измерить с высокой чувствительностью (500–2500 Гц/мкг).

Основанные на этом эффекте сенсоры могут характеризоваться пределами обнаружения порядка нескольких пикограммов.

В ряде работ [40 – 49] пьезокварцевые сенсоры называют масс-чувствительными, или кварцевыми кристаллическими микровесами (ККМ). Их действие основано на изменении частоты колебаний кварцевого резонатора от массы вещества, адсорбированного на его поверхности.

Частота собственных колебаний пьезоэлемента может быть выражена как

$$f = \frac{n\nu}{2t_q} = \frac{n}{2t_q} \sqrt{\frac{\mu_q}{\rho_q}}, \quad 1.1$$

где  $\nu$  – скорость распространения волны;  $n$  – номер гармоники;  $t_q$  – толщина пьезоэлемента, нм;  $\mu_q$  – модуль упругости кварца ( $\mu_q = 2,95 \cdot 10^{11}$  г/см · с<sup>2</sup>);  $\rho_q$  – плотность пьезоматериала ( $\rho_q = 2,65$  г/см<sup>3</sup>).

Если увеличить толщину пьезоэлемента, то пропорционально уменьшится и резонансная частота

$$\frac{\Delta f}{f} = -\frac{\Delta t \rho}{t_q \rho_q} = -\frac{2f \Delta m}{\sqrt{\mu_q \rho_q} \cdot S}, \quad 1.2$$

где  $\Delta f$  – сдвиг частоты, Гц;  $\Delta t$  – изменение толщины пьезоэлемента, нм;  $\rho$  – плотность модифицированного пьезоматериала, г/см<sup>3</sup>;  $\Delta m$  – прирост массы кристалла, г;  $S$  – площадь активной зоны кристалла, см<sup>2</sup>.

После преобразования (1.2) получаем уравнение Sauerbrey [50]

$$\Delta f = -\frac{2f^2 \Delta m}{\sqrt{\mu_q \rho_q} \cdot S} \quad 1.3$$

Подставив в это уравнение значения модуля упругости кварца и плотности пьезоматериала, получим

$$\Delta f = -2.3 \cdot 10^{-6} f_0^2 \Delta m / S, \quad 1.4$$

где  $\Delta f$  – сдвиг частоты, Гц;  $f_0$  – резонансная частота пьезокристалла, Гц;  $\Delta m$  – прирост массы кристалла за счет адсорбции веществ на поверхности электрода, г;  $S$  – площадь активной зоны кристалла см<sup>2</sup> [50].

Уравнение Sauerbrey, характеризующее масс-чувствительные резонаторы, было получено в предположении, что присоединяемая масса –

твердотельная пленка, обладающая идеально упругими свойствами. На практике приходится иметь дело с покрытиями резонатора в виде жидкой фазы. Так в работах [51 – 59] были предприняты попытки оценить влияние жидких и вязко-упругих сред на работу кварцевых резонаторов.

Kanazawa и Gordon [60] предложили уравнение для частоты колебаний пьезоэлемента, работающего в растворах. Согласно [60, 61], вблизи поверхности пьезорезонатора в растворе образуется тонкий слой, колеблющийся одновременно с кварцем. Эффективная толщина этого слоя, или глубина проникновения акустической волны в жидкость (т.е. расстояние, на котором амплитуда волны уменьшается в  $e$  раз) [62] записывается как

$$\delta = \sqrt{\frac{\eta_L}{\pi f \rho_L}}, \quad 1.5$$

где  $\eta_L$  – динамическая вязкость раствора, сП;  $\rho_L$  – плотность раствора, г/см<sup>3</sup>. Для дистиллированной воды при 5 МГц  $\delta \sim 250$  нм.

Подставив толщину слоя  $\delta$  в уравнение (1.2.), получаем

$$\frac{\Delta f}{f} = -\frac{\delta \rho_L}{t_q \rho_q} = -\frac{2f}{\sqrt{\mu_q \rho_q}} \cdot \delta \rho_L \quad 1.6$$

после преобразования имеем уравнение Kanazawa, Gordon [60]

$$\Delta f = -f^{3/2} \sqrt{\frac{\eta_L \rho_L}{\pi \mu_q \rho_q}} \quad 1.7$$

Для пьезоэлектрического сенсора, работающего в растворах, необходимо также учесть влияние растворителя на резонансную частоту.

$$\Delta f = -f^{3/2} \sqrt{\frac{\eta_L \rho_L - \eta_0 \rho_0}{\pi \mu_q \rho_q}}, \quad 1.8$$

где  $\eta_0$  – динамическая вязкость и  $\rho_0$  – плотность воды при данной температуре.

Рассмотренные подходы применимы для немодифицированных сенсоров. При наличии на поверхности пьезосенсора селективного покрытия его вклад в величину  $\Delta f$  необходимо учитывать. Поэтому для оценки полного

сдвига частоты  $\Delta f$  Мартин [63, 64] предложил модель, учитывающую вклад как массы пленки, так и свойств жидкости в сигнал сенсора.

$$\Delta f = \Delta f_m - \Delta f_L = -\frac{2f}{\sqrt{\mu_q \rho_q}} \cdot \left[ \frac{\Delta m}{S} - \sqrt{\frac{\eta_L \rho_L}{4\pi f}} \right] \quad 1.9$$

где  $\Delta f_m$  – сдвиг частоты (Гц) с учетом прироста массы кристалла;  $\Delta f_L$  – сдвиг частоты (Гц) с учетом вклада вязкости и плотности анализируемого раствора.

Все представленные уравнения являются лишь дополнениями к модели Sauerbrey, согласно которой изменение резонансной частоты пьезокварца линейно зависит от приложенной массы. Однако при работе пьезосенсора в жидкости наблюдаются отклонения от линейности, поскольку на сенсор оказывают влияние физико-химические свойства растворов (плотность, вязкость, диэлектрическая проницаемость, удельная электропроводность). Кроме того, для сильноразбавленных водных растворов величины вязкости и плотности близки к вязкости и плотности дистиллированной воды, поэтому не могут учитываться в расчетах.

Таким образом, существует два основных недостатка модели Sauerbrey.

Во-первых, слой, примыкающий к пьезорезонатору, может быть вязкоупругим. В этом случае изменение частоты становится чувствительным к механическим свойствам пленки, включая модуль сдвига и вязкость. Помимо этого, пьезорезонатор может контактировать с жидкостью и тогда, на частоту колебаний кварца будут влиять свойства раствора (вязкость, плотность и т.д.).

Во-вторых, если контактирующий с пьезорезонатором слой – пленка, то ее масса не может быть точно измерена, поскольку необходимо учесть массу воды, адсорбированной на пленке из воздуха или из раствора. Если на пьезорезонатор нанесена жидкость, то можно рассчитать массу всего раствора, но не отдельных его компонентов.

Наряду с объемными волнами в сплошных средах при наличии протяженных границ могут существовать поверхностные акустические волны (ПАВ), распространяющиеся вблизи свободной поверхности твердого тела

либо вблизи поверхности раздела двух различных сред. Теория поверхностных волн впервые была предложена английским физиком Дж. У. Рэлеем в 1885 г. [65].

Для возбуждения и приема поверхностных акустических волн используют встречно-штыревые преобразователи (ВШП). Они представляют собой подложку из пьезокристаллического материала, на поверхности которой располагаются гребенчатые токопроводящие электроды, предназначенные для преобразования электрической энергии в акустическую, и наоборот. Входной ВШП преобразует сигнал в переменное электрическое поле, которое за счет обратного пьезоэффекта вызывает в подэлектродной области упругие деформации, распространяющиеся в виде поверхностных акустических волн до выходного ВШП, где происходит обратное преобразование волн в электрическое напряжение [65, 66].

Устройства на поверхностных акустических волнах привлекательны для использования в качестве химических микросенсоров. Так, ПАВ-сенсоры работают при частотах значительно более высоких, чем сенсоры на объемных акустических волнах. Будучи планарными по своей природе, ПАВ-сенсоры реализуются с применением современных фотолитографических технологий, развитых в микроэлектронике [67].

Работы по созданию систем для анализа газовой фазы или запахов – «электронных носов» – появились в начале 80-х годов. Начиная с 1995 года началась разработка сенсорных систем типа «электронный язык» для анализа многокомпонентных жидкостей. «Электронный язык» включает в себя массив химических сенсоров, обладающих невысокой селективностью и высокой перекрестной чувствительностью к нескольким компонентам раствора, для обработки откликов которого используются методы распознавания образов и многомерные калибровки. В зависимости от состава массива сенсоров и используемого метода обработки данных «электронный язык» может быть применен как для качественного, так и для

количественного определения одновременно нескольких компонентов жидкостей [5, 68 – 70].

Применение мультисенсорных систем во многих случаях открывает новые возможности для химического анализа, если нельзя провести определение с помощью единичных сенсоров или другими методами. Таким образом, решается проблема недостаточной селективности сенсоров по отношению к различным ионам, что позволяет определять ионы, для которых не существует хороших селективных электродов [71 – 73].

Однако для анализа многокомпонентных сред, характеризующихся сложным составом, более перспективно использование высокоселективных пьезосенсоров. Основным способом улучшения их селективности является нанесение на электроды пьезокварцевых резонаторов химических модификаторов, изменяющих условия сорбции определяемых соединений. В качестве таких модификаторов используют тонкие пленки различных органических соединений.

## **1.2. Химическое модифицирование поверхности**

Химическое модифицирование поверхности – интенсивно развивающаяся и формирующаяся область науки, которая берет свое начало с первой трети XX столетия, когда независимо друг от друга в разных странах начали проводиться работы по взаимодействию между функциональными группами поверхности твердых тел и специально подобранным реагентом.

К настоящему времени опубликовано более 5 тыс. работ, посвященных химическому модифицированию твердых поверхностей, описаны методы закрепления более тысячи различных соединений, использовано порядка сотни разнообразных носителей [74 – 77].

В данной главе представлен обзор работ, посвященных модификации поверхностей сенсоров полимерными материалами.



### 1.2.1. Общие представления о способах модифицирования поверхности

Модификация поверхности электродов химических и биологических сенсоров позволяет создавать селективные устройства, реагирующие на присутствие определяемого компонента.

Существует два способа модификации поверхности: ковалентное присоединение молекул и функциональных групп модификатора к поверхности сенсора и нековалентные взаимодействия между большими полимерными молекулами и поверхностью датчика [1, 2, 78, 79].

В первом случае образуется химическая связь между адсорбированными атомами или молекулами и частицами твердого тела, т.е. имеет место хемосорбция. Химическая связь при хемосорбции возникает в результате обмена электронов между адсорбированными атомами и молекулами и поверхностью твердого тела. Как и при химической реакции, имеются два основных типа этой связи: ковалентная, образующаяся при обобществлении электронов и передаче их в совместное обладание связываемыми частицами, и ионная, образующаяся при передаче электронов от адсорбата к адсорбенту, или наоборот. В чистом виде оба типа связи практически не встречаются и более распространена промежуточная полярная связь, при которой электронная пара, связывающая атомы, принадлежит обеим частицам не в одинаковой степени, а находится большую часть времени у одной из них [80, 81].

Во втором случае между атомами адсорбата и частицами адсорбента действуют молекулярные ван-дер-ваальсовы силы (физическая адсорбция). Они могут быть трех видов: дисперсионные силы (электрокинетические или лондоновские), они вызываются согласованным (синхронным) изменением электронной плотности сближающихся молекул; ориентационные силы возникают, когда полярные молекулы, имеющие постоянный диполь, адсорбируются на поверхности с постоянными электростатическими зарядами; индукционные силы обусловлены наведением (индукцией) в адсорбированных молекулах дипольных моментов под влиянием зарядов

поверхности или индукцией дипольных моментов в частицах адсорбента под влиянием адсорбирующихся диполей [80, 81]. Одни и те же объекты могут взаимодействовать с подложкой как по первому, так и по второму способу.

По количеству слоев, нанесенного на поверхность вещества, можно выделить монослойные и многослойные пленки. В основе нанесения слоев лежит явление самоорганизации, преимуществом этого способа в том, что вещество образует соединение с плотной упаковкой, а недостатком является неустойчивость образовавшейся пленки [1].

Многослойные пленки могут быть получены путем наслаивания – образования второго и последующих адсорбированных слоев в результате взаимодействий не только между частицами адсорбата и адсорбента, но и между самими частицами адсорбата. Одно из преимуществ использования многослойных пленок состоит в том, что они содержат много активных центров, а это может быть полезным в увеличении аналитического сигнала или в продлении срока службы модифицированной поверхности [1, 82].

Модифицирование электродов сенсора полимерными пленками возможно в результате проведения реакций полимеризации непосредственно на поверхности электрода или в результате предварительного получения полимера с последующим нанесением его на электрод [78, 79]. Кроме того, эффективным приемом является предварительное модифицирование подложек кремнийорганическими соединениями, способными выступать в качестве инициаторов роста полимерной цепи и образующими прочную ковалентную связь полимера с носителем.

Более перспективно в настоящее время модифицирование поверхностей заранее синтезированными полимерами. Это связано с тем, что имеется широкий ассортимент полимеров с известной структурой и молекулярно-массовым распределением и значительный цикл теоретических исследований по адсорбции полимеров на твердой поверхности, а значит, при необходимости может быть синтезирован полимер с требуемыми характеристиками [74, 83 – 85].

Существует несколько типов полимеров, наиболее часто используемые для модификации электродов сенсоров: проводящие, ионообменные, редокс-полимеры. Из проводящих полимеров больше всего изучены полиацетилен, полипиррол, полианилин и политиофен. Они легко получают в ходе электрохимического окисления мономера на поверхности электрода. В зависимости от природы растворителя и противоиона свойства таких полимеров могут меняться, влияя на селективность электрода в отношении тех или иных соединений [86].

В настоящее время накоплен богатый практический и теоретический материал по применению ионного обмена в процессах разделения и концентрирования веществ [87 – 90]. Ионообменники также могут быть использованы для создания селективных сенсоров. Так, модифицирование электрода ионообменником позволяет проводить экстракцию больших ионов из жидкой фазы и их концентрирование на поверхности электрода.

Модифицирование электродов сенсоров полимерами, содержащими редокс-группы, дает возможность расширить круг традиционно применяемых материалов, увеличить избирательность их действия, реализовать возможность создания материалов с заранее заданными свойствами [91 – 93].

В основе селективности определения аналита может лежать размер, форма, структура, физико-химические свойства молекулы. Так, различать молекулы по размеру помогают молекулярные сита. Примером молекулярных сит служат каликсарены. По своей структуре они похожи на чашу, внутренний размер которой как раз подходит для определенных молекул. Краун- и тиакраун-эфиры разного размера избирательно узнают ионы серебра (монотиакраун-эфиры), калия (бис-краун-эфиры), лития (12-краун-4) и железа (III) (1,7-дитиа – 12-краун-4) [82, 94].

Селективность сенсоров, содержащих молекулярные сита, примерно того же порядка, что и селективность других ионселективных электродов.

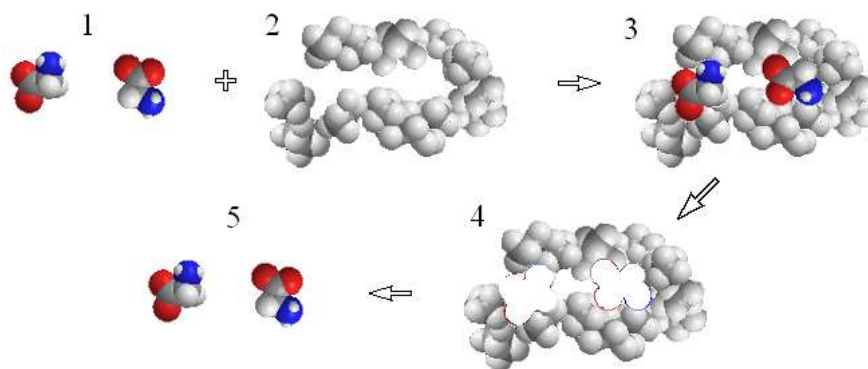
Главное преимущество подобных соединений состоит в возможности получать мембраны селективные к любому заданному иону [95].

Специалисты из различных областей химии проявляют всевозрастающий интерес к новому классу материалов – полимерам с молекулярными отпечатками (ПМО, молекулярно-импринтированные полимеры, *molecular imprinted polymers*, MIPs), представляющим собой новое поколение полимерных сорбентов [96, 97].

Метод молекулярного импринтинга заключается в получении органических или неорганических полимеров, способных распознавать молекулы, которые использовались в качестве молекулярных шаблонов (темплатных молекул) при их синтезе. Распознавание становится возможным благодаря присутствию в структуре таких полимеров участков (так называемых отпечатков), способных к специфическим (комплементарным) взаимодействиям с молекулами – шаблонами или близкими к ним по структуре соединениями. В понятие комплементарности входит соответствие отпечатка шаблону как по форме и размеру, так и по наличию в отпечатке дополняющих функциональных групп, способных к взаимодействию с функциональными группами шаблона [6, 98 – 101].

Методика получения полимерных материалов с молекулярными отпечатками включает три этапа. На первом этапе готовится смесь функциональных мономеров и молекулярного шаблона. При этом происходит так называемая предорганизация – образование межмолекулярных предполимеризационных комплексов между молекулами мономеров и вещества – шаблона. Эти комплексы могут образовываться как за счет ковалентных связей (ковалентный молекулярный импринтинг), так и за счет нековалентных межмолекулярных взаимодействий (водородных связей, ион-ионных и ион-дипольных взаимодействий и т.д.) – нековалентный молекулярный импринтинг. На втором этапе в результате полимеризации (поликонденсации) предполимеризационных комплексов с большим избытком сшивающего агента образуется полимерная матрица,

содержащая участки с фиксированным расположением функциональных групп, задаваемым молекулярным шаблоном. На третьем этапе удаляется молекулярный шаблон из полимерной сетки с помощью жидкостной экстракции (в случае нековалентного импринтинга проводится многократная экстракция смесью органических растворителей (как правило, последовательно: метанол, уксусная кислота, метанол)) или химического расщепления связей темплатной молекулы с полимером (в случае ковалентного импринтинга). В результате в материале образуются полости, которые в идеале должны быть комплементарны по размеру, форме и расположению функциональных групп молекулярному шаблону [6, 102]. Этот процесс молекулярного импринтинга представлен на рисунке 1.2.



**Рис. 1.2.** Схема синтеза полимерных материалов с молекулярными отпечатками [102]

1 – молекулы-шаблоны; 2 – мономер; 3 – полимер, содержащий молекулы-шаблоны; 4 – полимер, содержащий молекулярный отпечаток; 5 – молекулы-шаблоны, экстрагированные из полимера.

Наиболее важным ожидаемым свойством материалов является способность селективно связывать те молекулы, которые были использованы в качестве шаблона при их синтезе. Кроме того, при использовании полимеров с молекулярными отпечатками существует практически неограниченная возможность конструирования сорбентов, селективных к органическим соединениям разных классов. Привлекает также относительная легкость синтеза этих полимеров и их устойчивость [97, 100, 101].

### 1.2.2. Реагенты, используемые при синтезе молекулярно-импринтированных полимеров

Основные реагенты, которые применяются в молекулярном импринтинге, функциональные мономеры; темплаты (несущие шаблоны ковалентно или нековалентно); сшивающие агенты; растворители для полимеризации; растворители для удаления шаблонов из полимеров.

В зависимости от природы функциональных мономеров, используемых при синтезе полимерных матриц, все материалы, способные к молекулярному распознаванию, можно разделить на органические и неорганические. Для синтеза органических матриц, содержащих молекулярные отпечатки, используют органические функциональные мономеры и сшивающие агенты. Неорганические матрицы обычно получают поликонденсационными методами, чаще всего с использованием функционализированных силанов в качестве мономеров и тетраэтоксисилана в качестве сшивающего агента [6].

В ковалентном импринтинге органических матриц в качестве функциональных мономеров чаще всего используются сложные эфиры и амиды акриловой или метакриловой кислот. В большинстве случаев синтез протекает легко. Для нековалентного импринтинга применяются: метакриловая кислота (МАК); п-винилбензойная кислота; акриловая кислота (АК); 2-(трифторометил)-акриловая кислота (ТФМАК); 4-винилпиридин; 2-винилпиридин; аллиламин; N-винилпирролидон; N,N,N-триметиламиноэтилметакрилат; N,N'-диэтиламиноэтилметакриламид; N-(2-аминоэтил)-метакриламид; N,N'-диэтил-4-стириламидин; 4-(5)-винилимидазол; акриламид; метакриламид; акрилонитрил; метилметакрилат (ММА); транс-3-(3-пиридил)-акриловая кислота; 2-гидроксиэтилметакрилат; стирол [103].

В качестве сшивающих агентов (кросс-агентов) часто используют: п-дивинилбензол; 1,3-диизопренилбензол; этиленгликольдиметакрилат (ЭГДМА); тетраметилендиметакрилат; 2,6-бис акрилоиламидопиридин; 1,4-фенилендиакриламид; 3,5-бисакриламидобензойная кислота; 1,4-

диакрилоилпиперазин; N,N'-метиленабисакриламид; N,N'-тетраметиленабисметакриламид; ангидроэритритолдиметакрилат; изопропиленбис-(1,4-фенилен)диметакрилат; триметилпропантриметакрилат (ТРИМ); пентаэритриолтриакрилат [104]. Выбор сшивающего агента зависит от многих факторов, одними из которых являются природа функционального мономера и растворимость кросс-агента в предполимеризационной смеси.

Обычно синтез полимеров проводят в избытке кросс-агента. С ростом содержания сшивающего агента возрастает жесткость полимера при одновременном снижении его набухаемости в растворителях и доступности функциональных групп по отношению к проникающим в его фазу ионам и молекулам [105].

Выбор растворителей зависит от вида импринтинга. В ковалентном импринтинге используют различные растворители [106 – 108]. Выбор растворителя в нековалентном импринтинге наиболее важен, поскольку растворитель участвует в формировании нековалентных взаимодействий между функциональным мономером и шаблоном и таким образом приводит к повышению эффективности импринтинга.

Для молекулярного импринтинга могут использоваться все виды полимеризации (радикальная, ионноная, конденсационная). Широко применяется радикальная полимеризация, главным образом из-за ее универсальности и экспериментальной легкости (радикальная полимеризация также используется в промышленности, главным образом по экономическим причинам) [103].

В последние несколько лет наметилась тенденция поиска новых функциональных мономеров [104, 109 – 112] и использования направленного синтеза этих веществ для каждого конкретного темплата.

### 1.2.3. Аналитическое применение молекулярно-импринтированных полимеров

Аналитическое применение молекулярно-импринтированных полимеров обусловлено тем, что они по аффинности и селективности сопоставимы с антителами. Анализ с использованием молекулярно-импринтированных полимеров называют также псевдоиммуноанализом или молекулярно-импринтированным анализом (МИП-анализ) [112].

Молекулярно-импринтированные полимеры довольно давно используются в жидкостной хроматографии. В частности, МИП-хроматография адекватна аффинной хроматографии при разделении стереоизомеров [113], т.к. сам принцип молекулярного импринтинга подразумевает энантиоселективность распознавания. Более того, возможно получение МИП-сорбентов для разделения соединений, содержащих несколько хиральных центров [114 – 117].

Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) является одним из наиболее универсальных химико-аналитических методов. При рутинном анализе в качестве неподвижной фазы, как правило, используются сорбенты, неспецифически взаимодействующие с компонентами пробы. Однако когда требуется разделить искомое соединение и вещества сходного строения, возникает необходимость в сорбентах, содержащих высокоспецифичные рецепторы. Поскольку модификация неподвижной фазы всегда сопряжена с определенными трудностями, полимеры с молекулярными отпечатками в качестве хроматографических носителей имеют существенные преимущества по сравнению с традиционными сорбентами. Выбор оптимальных молекулярно-импринтированных полимеров для использования в качестве хроматографических сорбентов – нетривиальная задача, которая должна специально решаться в каждом конкретном случае [113, 118 – 120].

Часто полимеры с молекулярными отпечатками применяются в методах разделения и концентрирования [100, 101, 121]. Опубликован цикл



работ [97, 101, 103, 122] по получению и исследованию свойств молекулярно-импринтированных полимеров. Рассмотрены варианты по созданию чувствительных покрытий сенсоров, основанные на оценке вкладов трех основных факторов: молекулярного, физико-химического и технологического, определяющих рабочие характеристики пленочных сорбционных материалов. К настоящему времени разработаны методики концентрирования с использованием этих полимеров.

В последнее время значительно расширился список веществ, для которых были созданы молекулярно-импринтированные полимеры, появились новые области применения. Так, полимеры с молекулярными отпечатками стали использовать в сенсорах в качестве преобразователей актов связывания полимер – аналит в различные сигналы и, соответственно, разные способы детектирования: электрохимические [123 – 128], оптические [129 – 131], акустические [132 – 136] (в пьезокварцевых устройствах).

### **1.3. Пьезокварцевые сенсоры в анализе органических веществ**

В пищевой промышленности, медицине, фармации, экологии существует потребность в простых и экспрессных методах анализа. В настоящее время широко используются высокоэффективная жидкостная и газовая хроматография, спектрофотометрия, ИК-спектроскопия и т.д. Для их применения требуются, как правило, дорогостоящее оборудование и квалифицированный обслуживающий персонал [68].

Пьезосенсорные системы, напротив, просты в применении, относительно недороги, характеризуются хорошей воспроизводимостью результатов и экспрессностью. В то же время с их помощью можно получить как качественные так и количественные характеристики исследуемых многокомпонентных сред [137].

Накоплен обширный экспериментальный материал по созданию селективных пьезодатчиков и неселективных мультисенсорных систем на

основе пьезоэлектрического резонатора для детектирования неорганических газов и органических легколетучих токсикантов [138].

Так авторами [137, 139, 140] оценена возможность модификации кварцевых резонаторов пленками Ленгмюра-Блоджетт на основе арахидиновой кислоты с целью использования их в качестве чувствительных сенсорных элементов на нитроалканы. Установлены оптимальные параметры нанесения пленок Ленгмюра-Блоджетт арахидиновой кислоты на электроды пьезокварцевого резонатора. Показано, что полученные пьезокварцевые сенсоры чувствительны к содержанию нитроалканов на уровне ПДК (0,1 – 0,05 г/м<sup>3</sup>), отличаются высокой воспроизводимостью и обратимостью отклика.

В работе [40] с помощью матричного пьезоэлектрического сенсора с краун-эфирным покрытием проведен анализ смесей паров органических соединений. Установлено, что данное устройство эффективно для точного определения концентрации каждого индивидуального компонента в смеси.

Разработана матрица из четырех пьезокварцевых резонаторов, модифицированных различными хроматографическими стационарными фазами для детектирования паров органических соединений в смеси. Для обработки получаемой аналитической информации использован хемометрический подход на основе метода регрессии по главным компонентам. Показана возможность применения матрицы для селективного детектирования хлороформа, ацетона, циклогексана, бензола, толуола [141].

Газовые сенсоры, используемые в системах типа «электронный нос», с успехом применяются для оценки качества природного воздуха, контроля газовых и водных сбросов на промышленных и сельскохозяйственных предприятиях [142].

Так анилин и п-толуидин содержатся в газовых выбросах предприятий по производству красителей (анилино-красочная промышленность), лекарственных препаратов (антигистаминные препараты, транквилизаторы, анальгин, бактерицидные средства), пестицидов и др. Для определения

анилин- и п-толуидинсодержащих газовых сред были применены модифицированные пьезокварцевые сенсоры. [143].

Модифицированные пьезосенсоры были использованы для определения микроколичеств паров этанола. При этом для создания высокочувствительного и селективного сорбционного покрытия (модификатора) на электроды резонатора микрошприцем наносили раствор 1,2,3-трис-(бета-цианотокси)пропана в хлороформе. Толщина слоя модификатора на электродах не превышала 3 – 5 мкм [144].

Для определения бутилового и изобутилового спиртов в воздухе применен пьезокварцевый сенсор, модифицированный полиэтиленгликолем ПЭГ-2000 [41]. Изучена кинетика сорбции спиртов, установлено время половинной сорбции и десорбции. Показано, что погрешность определения спиртов, включая стадию модификации сенсора, не превышает 10%.

Авторами [145] для определения фенола и нитрофенолов в воздухе применен пьезокварцевый резонатор. Электроды резонатора модифицированы Тритоном X-100, пчелиным воском, пчелиным клеем (прополис). В статических условиях оптимизированы условия сорбции, обеспечивающие воспроизводимость результатов.

Разработан пьезоэлектрический акустико-волновой сенсор, модифицированный С-этилкаликс(4)резорцинареном, для определения паров ацетона в воздухе. Изучен механизм действия сенсора. Установлено уменьшение частоты колебаний кристалла в присутствии паров ацетона. Градуировочный график линеен при концентрации ацетона  $\leq 2280$  миллионных долей (ppm). Предел обнаружения равен 1,25 ppm. Определению ацетона не мешают алканы, галогеноуглеводороды и ароматические углеводороды [146].

Предложена установка [147] с пьезоэлектрическими сенсорами, модифицированными четырьмя различными материалами для анализа смесей паров органических соединений. Прибор обладает характерными

аналитическими откликами к парам различных органических соединений, таких как MeOH, 1,2-дихлорэтан, бензол и циклогексан.

Разработана методика [42] определения газов в полевых условиях, основанная на применении селективного пропускающего фильтра в сочетании с временной селекцией и неоднократным измерением частоты колебаний пьезорезонансного сенсора. Методика позволяет существенно снизить предел обнаружения, увеличить селективность анализа, расширить ассортимент возможных для использования сорбционных материалов, а также в значительной степени разделить функции чувствительности, селективности и обратимости при выборе сорбентов.

Авторами [148] оценена чувствительность модификаторов электродов пьезокварцевых микровесов к парам уксусной кислоты. Оптимизирована масса модификатора электродов пьезокварцевого резонатора. Для определения уксусной кислоты в воздухе на уровне ПДК предлагаются пьезокварцевые микровесы с электродами, модифицированными полиэтиленгликоль адипинатом.

В работе [149] изучено распределение паров легколетучих соединений апельсинового сока в системе газ – сорбент, в качестве модификаторов электродов пьезосенсора применены традиционные газохроматографические сорбенты и специфические пленки различной природы.

Для анализа газовой фазы индивидуальных компонентов молочной (творожной) сыворотки использовали пьезокварцевое микровзвешивание. Оптимизированы условия детектирования, вычислены количественные и кинетические параметры сорбции паров на различных пленках [43].

С помощью пьезокварцевого микровзвешивания проведен анализ ароматов кофе и коньяка [44]. Задача распознавания ароматной композиции кофе и обнаружения легколетучих микропримесей в коньяке решалась с применением матрицы сенсоров, содержащих не менее четырех рецепторных пленок сорбентов. В качестве матрицы сенсоров предложены: ПЭГ-2000, полиэтиленгликоль адипинат, Тритон X-100, прополис, динонилфталат,

полистирол. Полученные результаты свидетельствуют об универсальности рекомендуемого подхода к формированию матрицы масс-чувствительных сенсоров для парофазного анализа.

В работе [150] использовали метод пьезокварцевого микровзвешивания для анализа лекарственного препарата корвалола. Оптимизированы условия детектирования компонентов газовой фазы корвалола в ячейке с инжекторным вводом пробы. Рассчитаны количественные и кинетические параметры сорбции на пленках полиэтиленгликоль адипинат, полиэтиленгликоль сукцинат, поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль ПЭГ-2000, Тритон X-100,  $\beta$ -аланин.

Для обработки экспериментальных данных, характеризующих анализируемый объект, применили линейные (метод главных компонент) и нелинейные методы, искусственные нейронные сети (ИНС). Использование такого подхода позволило достаточно уверенно идентифицировать запахи сложных объектов. Данный метод может иметь широкое практическое применение для сертификации продуктов, а также в криминалистике [151].

Описанные выше способы применения пьезоэлектрических сенсоров касаются определения аналита в газовой фазе. Однако большинство продуктов или представляют собой жидкости, или содержат их, и было бы естественно осуществить анализ именно жидкой фазы наряду или вместо газовой. Поэтому были предприняты попытки применить этот подход для анализа жидкостей [8, 71].

Так в работе [152] показана возможность применения пьезоэлектрического резонатора с покрытием из полисилоксанов с кислотными функциональными группами для определения органических аминов в водных средах. Проведены исследования по влиянию рН среды на величину аналитического сигнала пьезосенсора. При использовании пьезокварцевого сенсора с покрытием из кислотного полимера OV-225 и буферного раствора с рН 7,1 линейный диапазон определения аминов составил  $10 - 270 \text{ млн}^{-1}$ .

Предложена методика определения 4-аминофенола в растворах при помощи сенсора на основе кварцевых кристаллических микровесов [153]. Методика основана на взаимодействии 4-аминофенола с резорцином в присутствии  $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$  с образованием гидрофобного индофенольного красителя, который осаждается и адсорбируется на поверхности пьезокварцевого сенсора, вызывая сдвиг резонансной частоты колебаний кристалла. Изменение частоты колебаний пропорционально исходной концентрации 4-аминофенола. Методика позволяет определять  $0,1 - 1,5$  ммоль/дм<sup>3</sup> 4-аминофенола. Время отклика сенсора 6 минут.

Определение органических аминов в жидкостях проводили модифицированными пьезокварцевыми сенсорами [154]. Для этого на поверхность электрода пьезосенсора наносили слой каликсарена, который, взаимодействуя с аминами по реакции гость – хозяин, приводил к изменению частоты колебаний резонатора. Метод позволил определить амины в диапазоне концентраций  $0 - 200$  млн<sup>-1</sup>.

Авторами [155] предложено селективное пикомолекулярное определение гексахлорбензола в воде с применением сенсора на основе микровесов с покрытием молекулярно-импринтированной полимерной пленкой. Сенсор демонстрирует как высокую чувствительность, так и селективность и обладает быстрым откликом  $\approx 10$  сек.

В работе [156] представлен простой, быстрый и чувствительный метод определения антигистаминного препарата хлорфенирамина в биологических жидкостях, основанный на использовании пьезоэлектрического сенсора, на поверхность электрода которого нанесен селективный слой адсорбента. При проведении определения не требуется пробоподготовки. Предел обнаружения препарата –  $6,0 \cdot 10^{-9}$  М и линейный диапазон определения  $10^{-8} - 10^{-3}$  М.

Для определения парацетамола разработан пьезосенсор на основе молекулярно-импринтированного полимера. В качестве функциональных мономеров при синтезе МИП использовали 4-винилпиридин и метакриловую

кислоту. Отмечена высокая эффективность предложенного сенсора для определения парацетамола в образцах сыворотки крови и мочи человека. Градуировочный график линеен в области концентраций определяемого соединения  $5,0 \cdot 10^{-8} - 1,0 \cdot 10^{-4}$  М [157].

В работе [158] предложен акустико-волновой биосенсор для определения общей концентрации холестерина в буферных растворах и сыворотке крови. Использовали раствор пробы в 0,1%-ном растворе Тритона X-100, содержащем ферменты (холестеринэстераза, холестериноксидаза) и диаминобензидин. Образующийся по ферментным реакциям  $H_2O_2$  окисляет диаминобензидин, а его окисленная форма сорбируется на кварцевом кристалле. Градуировочный график для свободного холестерина линеен в интервале 50 – 300 мкмоль/дм<sup>3</sup>. Время отклика сенсора <25 мин.

Аналитический отклик ферментных пьезокварцевых биосенсоров связан с протеканием реакций ферментного ингибирования. Специфические свойства ферментативных реакций использованы для создания масс-чувствительных ( $10^{-9}$  г) биосенсоров, позволяющих проводить прямое детектирование ингибиторов. Осуществление реакций на поверхности электрода пьезокварцевого сенсора существенно уменьшает, по сравнению с электрохимическими сенсорами, время получения отклика и повышает чувствительность определения. В качестве селективных покрытий биосенсоров для определения фосфорорганических соединений и карбамидов в воде применяли коммерческий препарат ацетилхолинэстеразы. Для детектирования фенола использовали пероксидазу. Имобилизацию ферментных препаратов осуществляли путем ковалентной пришивки с помощью глутарового альдегида к слою тетраэтоксисилана, предварительно нанесенного на поверхность пьезокварцевого резонатора, модифицированного гамма-аминопропилтри-этоксисиланом [159].

Очень высокой селективности и чувствительности пьезоэлектрических сенсоров можно достичь за счет включения в сенсорный слой антител против определяемых соединений [160].

Иммуносенсоры являются разновидностью биосенсоров, их высокая селективность обеспечивается за счет иммунохимических реакций, при которых определяемое соединение избирательно связывается с антителом (А[Т]). Специфичность связывания обусловлена тем, что антитела (иммуноглобулины) образуются в живом организме в ответ на введение чужеродных веществ – антигенов (А[Г]), с которыми образуется комплекс А[Т] – А[Г], тем самым нейтрализуется действие чужеродных соединений и выведение их из организма. Образование комплекса *in vitro* приводит к изменению электропроводности, температуры, оптической активности, массы, что может быть обнаружено прямо или косвенно разнообразными трансдюсерами. Преимуществом масс-чувствительных иммуносенсоров является возможность прямого измерения количества детектируемого соединения по увеличению массы биологического покрытия пьезокварцевого резонатора за счет образования комплекса А[Т] – А[Г] [161].

В работе [160] рассмотрены условия проведения анализов с использованием пьезокварцевых иммуносенсоров; виды иммунохимических реакций, детектируемых с помощью пьезосенсоров; способы иммобилизации биорецепторных молекул на поверхности электродов пьезокварцевых резонаторов. Особое внимание уделено практическому применению разработанных сенсоров при определении микроорганизмов, а также высоко- и низкомолекулярных соединений в жидких средах.

Результаты исследований по разработке высокочувствительного и селективного пьезокварцевого иммуносенсора, предназначенного для проточно-инжекционного определения остаточных количеств сульфаметоксазола в жидких средах представлены в работе [162]. Хорошая воспроизводимость результатов определений связана с использованием генератора колебаний оригинальной конструкции на базе TTL элементов, а также системы сбора и обработки информации. Для выбора иммунореагентов предварительно установлены константы связывания антител с сульфаметоксазол-белковыми конъюгатами. Разработаны экспрессные



высококочувствительные методики определения сульфаметоксазола в фармацевтических препаратах и образцах природной воды, диапазон определяемых содержаний сульфаметоксазола составил 1 – 50 нг/см<sup>3</sup>.

В работе [163] оценена возможность использования отечественных пьезокварцевых резонаторов с серебряными электродами для создания иммуносенсоров для проточно-инжекционного определения высоко- и низкомолекулярных соединений. Показано, что высокомолекулярные соединения могут непосредственно детектироваться по приращению массы биослоя сенсора в результате образования иммунного комплекса. Так наблюдалась линейная зависимость изменения частоты пьезокристалла от концентрации антител к ДНК красной волчанки в диапазоне 0,1 – 25,0 мкг/см<sup>3</sup>. Низкомолекулярные гаптены, например котинин (метаболит никотина), могут быть определены разработанным иммуносенсором. Найдено, что концентрация котинина в моче активных курильщиков составляет 4 – 6 мг/дм<sup>3</sup>; а для некурящих людей – 0,5 – 0,7 мг/дм<sup>3</sup>.

Для детектирования, связанного с острым респираторным заболеванием коронавируса в мокроте [164], использованы пьезоэлектрические кварцевые кристаллы, покрытые индуцируемым вирусом поликлональным антителом лошади. При связывании антитела с его антигеном прямой реакцией в газовой фазе изменение массы на кристалле приводит к сдвигу частоты, линейно связанному с концентрацией антигена. Градуировочный график линеен в области концентраций антигена 1 – 4 мкг/см<sup>3</sup> с пределом определения 0,6 мкг/см<sup>3</sup>. Время анализа не более 2 мин. Описанный новый метод пригоден для детектирования биомакромолекул в газовой фазе под действием УФ-атомизации.

Авторами [165] разработан пьезоэлектрический иммуносенсор для детектирования иммуноглобулина М в интервале концентраций 5 – 93 мкг/см<sup>3</sup>. В нем использован пьезокварцевый резонатор АТ-среза с частотой 9 МГц, на поверхности которого нанесено покрытие сополимера 2-гидроксиэтилметакрилата и метилметакрилата, иммобилизованного

антителами иммуноглобулина. После проведения измерения кристалл отмывали тетрагидрофураном и использовали повторно до 30 раз без ухудшения аналитических характеристик.

Для определения энантимеров лейцина предложен пьезокварцевый сенсор, на поверхности электрода которого сорбирован монослой 11-меркаптанодекановой кислоты [166]. На этой поверхности происходит селективная кристаллизация L-лейцина, что приводит к изменению частоты колебаний резонатора. При этом кристаллизация D-лейцина незначительна.

В работе [167] для селективного детектирования аминокислоты L-серина разработан сенсор на объемных акустических волнах, покрытый искусственным биоимитатором. Высокоспецифический нековалентно импринтированный полимер был отлит на одном из электродов микровесов на кварцевом кристалле в виде тонкой проницаемой пленки. Селективное повторное связывание L-серина наблюдали как сдвиг частоты с пределом определения  $2 \text{ млрд}^{-1}$  при концентрациях до  $0.4 \text{ млн}^{-1}$ . Разработанный сенсор на основе молекулярно-импринтированного полимера позволяет различать L- и D-стереоизомеры серина.

Таким образом, модифицируя поверхность пьезокварцевых резонаторов тем или иным способом, можно придать сенсорам собственную селективность, что способствует расширению круга определяемых веществ и позволяет использовать их в анализе многокомпонентных сред. Особый интерес представляет собой качественное и количественное определение растворов физиологически активных веществ (аминокислот, пептидов, белков) с помощью сенсоров, так как это, несомненно, найдет широкое применение в медицине и фармации, однако к настоящему моменту эта область изучена мало.

## **1.4. Свойства и методы определения аминокислот в растворах**

Аминокислотам принадлежит большая роль в современной фармакологии и медицине. Многие из них выступают в качестве нейромедиаторных веществ, гормонов и т.д. Часть аминокислот нашла самостоятельное применение в качестве лекарственных средств. Получение чистых аминокислот и разделение их смесей успешно осуществляется различными методами, включающими ионообменные и мембранные. Одним из этапов в производстве аминокислот является использование «on-line» методов анализа для контроля технологических процессов. Однако эффективное применение этих методов предусматривает не только знание механизма их взаимодействия с сорбируемыми веществами, влияния растворителя на процессы поглощения ионов и молекул, но и свойств аминокислот в растворах [168].

### **1.4.1. Свойства аминокислот в растворах**

Раствор – гомогенная система, состоящая не менее чем из двух компонентов. Образование растворов является следствием взаимодействий между молекулами растворителя и ионами или атомами растворенного вещества [169]. Надо всегда помнить, что состояние любой частицы, а также любой процесс в растворе не могут рассматриваться изолированно от окружающей среды. Единственным адекватным подходом к изучению растворов является системный подход, в котором ведущую роль играет сравнительный метод анализа.

Описание структуры водных растворов осложняется тем, что по мере увеличения концентрации растворенного вещества в растворе происходят последовательные структурные изменения раствора в целом [169].

Вода отличается от остальных жидкостей не только своей ажурной тетраэдрической сеткой, но и тем, что ближняя упорядоченность в расположении молекул выражена в ней значительно сильнее, чем ближняя

упорядоченность расположения частиц в других жидкостях [170]. Структура воды в значительной степени определяется водородными связями. Это объясняет ее аномальные свойства: высокую диэлектрическую проницаемость, высокую теплоемкость, большую теплоту испарения и т.д.

Исследования показали, что растворенные ионы оказывают влияние на молекулы воды, не входящие в гидратную оболочку, за счет электрического поля и других эффектов (например, размера). Они изменяют упорядоченное расположение, а также равновесие между упорядоченными областями и беспорядочными мономерными молекулами воды. Кроме того, растворенные ионы способны к образованию водородных связей с растворителем. Гидратация представляет собой сумму всех типов взаимодействий между растворенными частицами и растворителем [171 – 174]. Существует значительная разница между влиянием, оказываемым ионами на молекулы воды, находящимся в непосредственной близости к ним и расположенным вдали от них.

Результаты влияния иона на ближайшие молекулы растворителя называют первичной, или ближней гидратацией. Суммарный результат влияния иона на более далекие молекулы воды можно называть вторичной, или дальней гидратацией. Предполагается, что в явлениях переноса вместе с ионами двигаются, главным образом, молекулы воды, связанные в первичной гидратной оболочке, тогда как влияние вторичной гидратации предполагает изменения в среде. Однако эти явления нельзя четко разделить друг от друга, т.к. вторичная гидратация также изменяет подвижность частиц растворенного вещества [170, 174].

Число молекул растворителя в непосредственной близости от ионов можно считать мерой первичной гидратации (координационным числом гидратации). Обычно число гидратации означает число связанных с ионом молекул воды и движущихся вместе с ним [173, 174].

Были предложены разнообразные эмпирические [175 – 182] и теоретические [183, 184] подходы для оценки чисел гидратации.

Полученные разными способами числа гидратации отличаются между собой. Тем не менее, установлена независимость (в пределах точности эксперимента) чисел гидратации в первом гидратном слое от температуры в интервале 20 – 50°C и от концентрации в интервале значений 0,2 – 1,4 моль аминокислоты. В то же время с увеличением рН среды от 1 до 12 наблюдается рост гидратных чисел (h) цвиттерлитов в первой гидратной оболочке [174, 175, 185].

Растворенные вещества в большей или меньшей степени изменяют структуру жидкой воды. Действие органических веществ на нее значительно отличается от влияния неорганических ионов. Это обусловлено тем, что органические ионы крупнее, а их углеводородные радикалы гидрофобны и в целом оказывают на воду упорядочивающее влияние [173, 186].

Если вблизи тетраэдрически связанных молекул воды находится гидрофобная частица, то энергия ван-дер-ваальсовой связи, ориентированной по отношению к растворенной молекуле, снижается (по сравнению с ситуацией, когда на месте растворенной молекулы находится молекула воды), что стабилизирует тетраэдрически связанное размещение, т.е. структура воды упрочняется. Это явление носит название гидрофобной гидратации [173].

Многочисленные факты указывают на различия в механизме гидратации неполярных и полярных групп [187]. В первом случае при гидратации образуются водородные связи между молекулами воды, входящими в сетку вокруг неполярной группы; во втором – Н-связи формируются с участием полярных групп самой молекулы. Суперпозиция (конкуренция) этих механизмов, вероятно, определяет гидратацию всей амфифильной молекулы.

Свойством неполярных молекул и химических групп является гидрофобность, она отражает их тенденцию растворяться в неполярных растворителях. В то же время эти неполярные молекулы практически не растворяются в воде и не смешиваются с ней [188, 189].

Мерой гидрофобности вещества принято считать его коэффициент распределения между органическим растворителем и водой; Тенфорд использовал в качестве такого растворителя этанол, Мак-Грегор – 2-бутанол. Это разделило аминокислотные остатки на три сорта: гидрофильные, гидрофобные и те, которые одинаково распределяются между органической и водной фазой. Наиболее полная систематизация гидрофильно-гидрофобных характеристик принадлежит Ганчу, который применял в качестве неполярного растворителя н-октанол [188]. При этом самой гидрофильной аминокислотой является глицин, не имеющий боковой группы. Для его перемещения из воды в октанол требуется затратить 17,4 кДж/моль. Все остальные аминокислоты более гидрофобны и перемещаются в неполярное окружение с меньшими энергозатратами [188].

Наиболее известная термодинамическая шкала гидрофобности Нозаки и Танфорда [190] основана на измерении растворимости аминокислот в воде и чистом этаноле. Предполагалось, что этанол может служить моделью внутренней области белковой молекулы. Поэтому разность свободных энергий гидрофобного радикала аминокислот в этаноле и воде будет простой мерой свободной энергии взаимодействия с водой.

В работе [191] была оценена гидрофобность аминокислот. Методом ИК-спектроскопии получены данные по степени образования водородной связи типа «растворитель–растворитель» в гидратных оболочках, окружающих «гидрофобные» аминокислоты: глицин, метионин, пролин, аланин, фенилаланин, валин, лейцин и изолейцин. Установлено, что индуцированные растворенным веществом возмущения структуры растворителя коррелируют с термодинамическими критериями гидрофобности изученных аминокислот [174].

Следует заметить, что наряду с гидрофобными и ионными взаимодействиями цвиттерлитов в литературе освещены и вопросы по гидратации гидрофильных групп аминокислот [185, 192]. Авторы полагают, что если неполярная часть молекулы аминокислоты укрепляет льдоподобную

структуру воды, то ее полярные группы разрушают льдоподобный каркас растворителя. Так в первом гидратном слое молекулы воды сильно связаны, малоподвижны и их диэлектрические константы падают до 2,2. Количество молекул воды в этом слое невелико и колеблется от 2 (аланин, глицин) до 4,8–5,3 (лизин, гистидин).

На основании измерения различных термодинамических свойств растворов аминокислот и дипептидов (теплоемкостные, объемные характеристики растворов, энтальпии гидратации, коэффициенты расширения и др. [193 – 204]) можно установить характер и особенности гидратации.

В работе [193] отмечается, что различия в гидратации аминокислот и характере поглощения молекул воды определяется как структурой аминокислоты, так и строением ее бокового радикала.

В статье [194] авторы попытались проследить изменение характера гидратации аминокислот в зависимости от природы бокового радикала. Они определили объемно-удельные энтальпии гидратации аминокислот, представляющие собой отношение  $\Delta H_{\text{hydr}}^{\circ}$  к величине парциального мольного объема  $V_2^{\circ}$  при бесконечном разбавлении раствора. Показано, что с ростом числа атомов углерода в молекуле соединения наблюдаются тенденции повышения значений  $\Delta H_{\text{hydr}}^{\circ}/V_2^{\circ}$  в рядах аминокислот, имеющих боковые радикалы: 1) алифатические, 2) ароматические и гетероциклические, 3) серо-, амид- и оксисодержащие. Это отражает, прежде всего, различный вклад гидрофобной гидратации групп в совокупный гидратный эффект при растворении аминокислот в воде. Наряду с одинаковым электрострикционным сжатием воды вблизи заряженных групп ( $-\text{NH}^+$  и  $-\text{COO}^-$ ) молекул разных аминокислот, гидрофобное взаимодействие с водой сопровождается некоторым понижением вращательной и трансляционной подвижностей окружающих боковой радикал молекул воды. Очевидно, чем ниже величины параметра  $\Delta H_{\text{hydr}}^{\circ}/V_2^{\circ}$  исследуемых аминокислот, тем выше

степень структурируемости их водных растворов [206]. В ряду аминокислот (глицин, DL-аланин, L-аланин,  $\beta$ -аланин, L-валин, L-лейцин), имеющих неполярные боковые цепи, глицин оказывает наибольшее электрострикционное воздействие на окружающую воду. Для ароматических и гетероциклических аминокислот возрастание параметра  $\Delta n_{\text{hydr}}^0/V_2^0$  в ряду L-пролин < L-гистидин < L-фенилаланин < L-тирозин < L-триптофан свидетельствует об изменении соотношения между эффектами гидрофобной гидратации и формы (размеров) молекул растворенного соединения, которые, в свою очередь, определяют «эффективность упаковки» окружающих молекул воды.

В работах [197 – 199] были измерены плотности и теплоемкости водных растворов L-валина, L-лейцина, L-изолейцина, L-аспарагиновой, L-глутаминовой и  $\alpha$ -аминомасляной кислот при температурах 288,15; 298,15; 313,15 и 328,15 К. Рассчитанные величины изобарической расширяемости, объемы гидратации позволили обнаружить корреляцию между расширяемостью, размером и гидрофобностью молекул растворенного вещества.

С помощью метода микроволновой диэлькометрии [207] изучены водные растворы аминокислот (глицин, аланин,  $\alpha$ -аминомасляная кислота, норвалин, валин, норлейцин, изолейцин и фенилаланин). Метод позволяет различать вращательную релаксацию молекул воды, удерживаемых гидрофобными заместителями, от диэлектрического спектра аминокислот. Установлено, что каждая метиленовая группа линейных алкильных заместителей в среднем удерживает 3 молекулы воды, и эта гидратная оболочка имеет частоту релаксации  $f_c$  около 5,5 ГГц. Разветвленные алкильные заместители обладают меньшей удерживающей способностью. Статистическая диэлектрическая проницаемость гидрофобной гидратной оболочки найдена близкой к 110, что существенно выше, чем в объеме воды.



### 1.4.2. Методы определения аминокислот в растворах

Аминокислоты являются важным классом соединений, и поэтому их определению в различных объектах посвящено множество работ. Среди современных методов анализа данных объектов широко применяются: капиллярный электрофорез, жидкостная хроматография, ионная хроматография, тонкослойная хроматография, бумажная хроматография, спектрофотометрия, сенсорные методы анализа и др. [208]. Все они имеют различные характеристики и преимущества, и выбор одного из них определяется совокупностью факторов таких, как количество образца, цели, которые ставит экспериментатор, оборудование и тем, как скоро необходимо провести эксперимент.

Хроматографические методы анализа к настоящему моменту являются одними из наиболее востребованных при определении аминокислот [208 – 222]. Эти методы применяются для разделения смесей растворимых или летучих соединений и наряду с электрофорезом [223 – 244] относятся к наиболее важным дифференциальным миграционным методам.

Метод газовой хроматографии характеризуется рядом преимуществ, среди которых высокая чувствительность, высокая скорость анализа, возможность выбора способа обнаружения и т.д. Однако наличие в молекулах аминокислот таких функциональных групп, как карбоксильная, амино-, окси-группа, весьма затрудняет разработку единой универсальной методики, обеспечивающей воспроизводимое, количественное и одновременное превращение всех аминокислот в летучие и стабильные производные, пригодные для разделения методом газовой хроматографии. Методом газовой хроматографии можно, например, следить за превращениями определенного числа аминокислот, изучать пути их метаболизма, разделять оптические изомеры [245].

Для анализа аминокислот наиболее часто используется ВЭЖХ. Существуют различные модификации этого метода [246, 247]. В работе [248] представлен литературный обзор новейших методик жидкостно-

хроматографического разделения, очистки и количественного определения энантиомеров аминокислот с использованием новых селективных сорбентов.

Определение энантиомеров аминокислот в реальных объектах обычно проводят методом обращенно-фазовой ВЭЖХ после предколоночной дериватизации. Применение предколоночной дериватизации необходимо, так как аминокислоты не обладают собственной флуоресценцией. Чаще всего проводят реакцию с модификатором, содержащим ортофталевый альдегид и меркаптоэтанол, однако в литературе отмечено открытие и других высокочувствительных реагентов для синтеза флуоресцирующих производных аминокислот при их разделении методом высокоэффективной жидкостной хроматографии [249 – 252].

Кроме того, для анализа аминокислот используют ионообменную хроматографию. Метод базируется на работах Штейна и Мура, которые предложили автоматическую систему, позволяющую проводить полный анализ за 24 ч. В дальнейшем эта система неоднократно совершенствовалась, и в настоящее время предел обнаружения аминокислот составляет несколько пикомолей, а длительность анализа равна ~ 90 мин [253 – 256].

Сравнивая методы ВЭЖХ, ионообменной и газовой хроматографии применительно к анализу аминокислот, следует иметь в виду, что оборудование для ионообменной хроматографии дорого и пригодно только для анализа аминокислот, для газохроматографического анализа необходима предварительная модификация аминокислот с целью получения их летучих производных, что возможно далеко не во всех случаях. Метод ВЭЖХ является весьма гибким и позволяет решать разнообразные задачи, связанные с изучением различных веществ. Однако недостатком этого метода является то, что разделение аминокислот сильно зависит от температуры колонки, а также от условий ее эксплуатации [245]. Кроме того требуется наличие дорогостоящей аппаратуры и оператора высокой квалификации.

Методы тонкослойной и бумажной хроматографии [219 – 222, 257 – 260] характеризуются относительной дешевизной и доступностью

используемых реактивов и оборудования. Тем не менее им присущи и определенные недостатки, основными среди которых являются невысокая скорость движения подвижной фазы вдоль пластинки или бумаги, которая постепенно уменьшается в ходе анализа; высокая трудоемкость и недостаточная точность «ручного» качественного и количественного анализов [219].

При биохимическом анализе (разделение аминокислот, пептидов, белков и т.д.) наиболее распространен метод электрофореза [224 – 233]. Разделение свободных аминокислот основывается на их различной подвижности под действием приложенного напряжения. Аминокислоты в биполярной форме могут быть разделены с использованием буферных электролитов с соответствующим значением рН. Для повышения чувствительности определения используют различные способы детектирования: флуоресцентное, электрохимическое, масс-спектрометрическое [234 – 244].

Оптические методы также находят применение для качественного и количественного анализа аминокислот, для исследования их строения и изучения свойств. Наиболее распространены методы абсорбционной молекулярной спектроскопии [261 – 269], ИК, КР, ЯМР, Масс-спектроскопии [270 – 291], люминесцентной спектроскопии [292 – 297].

В работе [261] представлен обзор методик фотометрического определения аминокислот, основанных на цветных реакциях их с некоторыми реагентами. Так, например, нингидриновый метод основан на дезаминировании аминокислот нингидрином с образованием  $\text{CO}_2$  и альдегида. Одновременно с окислительным дезаминированием происходит конденсация с нингидрином, ведущая к образованию красящего вещества (фиолетовая окраска) – дикетогидриндилидендикетогидриндамина.

К настоящему времени в аналитической химии накоплена большая база данных по цветным реакциям, используемым в экспресс-контроле и идентификации биологически активных веществ в различных объектах.

Поэтому наряду с фотометрией все чаще используют цветометрию, основанную на цветометрических характеристиках образцов, регистрируемых цифровыми фото- и видеосистемами [298, 299].

Спектрофотометрическое определение аминокислот основано на поглощении их растворов в УФ-области спектра из-за наличия у цвиттерлитов  $\pi$ -электронной системы в углеводородном радикале. Для водных растворов ароматических кислот поглощение в УФ и видимой областях спектра связано с переходами валентных электронов одинарных и кратных связей ( $\sigma$  и  $\pi$  электроны) и электронов неподеленных электронных пар ( $\pi$ -электроны). Положение полосы поглощения определяется разностью энергий состояний, между которыми происходит переход, и может быть охарактеризовано длиной волны в максимуме полосы поглощения [262 – 264].

ИК- и КР-спектроскопия также используют для определения аминокислот. В работах [272, 273] проведена идентификация полос ИК-спектров индивидуальных аминокислот.

Поскольку аминокислоты обычно существуют в биполярной форме, в их спектрах имеются полосы, характерные для групп  $\text{NH}_3^+$  и  $\text{COO}^-$  ( $1650 - 1500 \text{ см}^{-1}$  и  $1600 - 1550 \text{ см}^{-1}$  соответственно). Поэтому наличие поглощения  $\text{NH}_3^+$ -группы в этой области частот может быть очень слабым или маскироваться поглощением ионной карбоксильной группы [265].

$^1\text{H}$ -ЯМР-спектроскопические исследования аминокислот показали, что химический сдвиг аминокислотных протонов, а также константы протон-протонного взаимодействия зависят от заряженного состояния молекулы. В графическом изображении зависимость химического сдвига от рН имеет вид типичной кривой титрования. В качестве растворителей для ЯМР-спектроскопии аминокислот, пептидов и белков служит обычно вода или  $\text{D}_2\text{O}$ , а в качестве внутреннего стандарта применяют тетраметилсилан (ТМС), гексаметилдисилоксан (ГМДС) и 2,2-диметил-2-силапентан-5-сульфонат (ДСС) [280 – 281].

В случае  $^{13}\text{C}$ -ЯМР-спектроскопии, которая применяется для выяснения строения неизвестных соединений и для аналитической характеристики простых производных аминокислот и пептидов, резонансные пики свободных аминокислот (стандарт – ТМС) лежат для карбоксильных групп между – 168 и – 183 м.д., для  $\beta$ -углеродного атома между – 40 и – 65 м.д., для  $\delta$ -углеродного атома между – 17 и – 70 м.д. и для 7- и 5-углеродных атомов между – 17 и – 50 м.д. Сигналы атомов углерода ароматических и гетероароматических колец находятся между – 110 и – 140 м.д. [281, 282].

Кроме перечисленных методов для анализа аминокислот также применяют масс-спектрометрию [283 – 291] и люминесцентные методы молекулярной спектроскопии, основанные на флуоресценции [292 – 295] и хемилюминесценции [296, 297].

В последние десятилетия все более широкое распространение получили электрохимические методы анализа аминокислот (особенно полярографические, потенциометрические и вольтамперометрические), вследствие высокой точности определения и производительности [300 – 310].

Следует отметить, что эти методы, как правило, являются строго специфичными, т.е. в оптимизированных условиях они позволяют определить лишь отдельные  $\alpha$ -аминокислоты (например, полярографию используют для анализа аминокислот или продуктов их взаимодействия, способных к восстановлению или окислению на микроэлектродах). Так, разработан способ полярографического определения триптофана, основанный на электрохимическом восстановлении продуктов его взаимодействия с формальдегидом [304]. Предложена доступная методика полярографического количественного определения метионина в таблетках, основанная на способности метионина к окислению [303]. Для одновременного определения триптофана, цистеина и тирозина применен метод дифференциальной импульсной вольтамперометрии с Pt-рабочим электродом [310].

В работах [300 – 302] представлены потенциометрические мультисенсорные системы для совместного определения некоторых аминокислот, витаминов, лекарственных веществ и неорганических электролитов в кислых и щелочных водных растворах. Использование в массиве мультисенсорных систем небольшого количества перекрестно чувствительных сенсоров, характеризующихся стабильными воспроизводимыми откликами в исследуемых многокомпонентных растворах, в сочетании с математическими методами многомерной градуировки обеспечило возможность количественного определения компонентов в таких полиионных растворах.

Кроме выше перечисленных инструментальных методов анализа существует большое количество публикаций по идентификации и количественному определению аминокислот химическими методами. Однако в силу специфики работы они не вошли в этот раздел.

## **Заключение к главе 1**

На основе проведенного анализа литературных данных установлено, что в настоящее время для определения содержания свободных аминокислот в биологических объектах, в составе лекарственных препаратов используют спектральные, хроматографические и электрохимические методы анализа.

Несмотря на то, что современные аналитические приборы позволяют получать разнообразную информацию о качественном и количественном составе анализируемых объектов их использование, в большинстве своем, требует стационарной лаборатории и высококвалифицированного персонала. Поэтому разработка химических сенсоров становится одним из ключевых направлений аналитической техники.

Особое место среди химических сенсоров занимают пьезокварцевые резонаторы благодаря простоте аппаратуры, экспрессности и высокой чувствительности.

Систематизация, обобщение и анализ литературных данных свидетельствует о том, что накоплен обширный экспериментальный материал по созданию селективных пьезодатчиков и неселективных мультисенсорных систем для детектирования как неорганических, так и органических соединений. Однако остается проблема создания селективных сенсоров, основным способом решения которой является нанесение на электроды пьезокварцевых резонаторов химических модификаторов, изменяющих условия сорбции определяемых соединений. В качестве таких модификаторов используют тонкие пленки различных органических соединений.

Наиболее перспективными в последнее время признаны полимеры с молекулярными отпечатками. Поскольку существует практически неограниченная возможность конструирования сорбентов селективных к органическим соединениям разных классов.

Особый интерес представляет собой качественное и количественное определение физиологически активных веществ (аминокислот, пептидов, белков) в растворах с помощью сенсоров, так как спектр востребованности свободных аминокислот в современных пищевых, фармацевтических производствах, медицине очень широк, однако к настоящему моменту эта область изучена мало.

Необходимы дальнейшие систематические исследования свойств физиологически активных веществ в растворах, полимерных материалов и разработка и совершенствование на их основе пьезосенсорных методик селективного определения веществ в многокомпонентных смесях.

## Глава 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ АНАЛИЗА

### 2.1. Физико-химические свойства и структура аминокислот

Все многообразие белкового мира в основном определяется различными сочетаниями двадцати двух главных аминокислот. Они характеризуются общей структурной особенностью – наличием карбоксильной группы и аминогруппы, связанных с одним и тем же атомом углерода.

Используемые в настоящей работе  $\alpha$ -аминокислоты отличаются величиной боковой цепи (R). В зависимости от характера боковых цепей (R-групп) аминокислоты делятся на алифатические и циклические, а по числу карбоксильных и аминных групп различают моноаминомонокарбоновые, моноаминодикарбоновые, диаминомонокарбоновые и диаминодикарбоновые кислоты [311]. Некоторые физико-химические характеристики аминокислот, использованных в настоящей работе, приведены в таблице 2.1, где  $\alpha$ -амино- и  $\alpha$ -карбоксильные группы показаны в ионизированной форме, в которой они находятся при pH, равном 6 – 7 [174].

Важным свойством растворов аминокислот является проявление ими буферной емкости, причем pH этих растворов несколько отличается у различных аминокислот. Поскольку каждая находящаяся в растворе частица несет при этом равные по величине отрицательный и положительный заряды, pH такого раствора называют изоэлектрической точкой (pI). Если добавлением кислоты или щелочи изменить pH, то частицы приобретут тот или иной заряд; при pH большем, чем pI, будут преобладать анионы аминокислоты, при меньшем – ее катионы [174, 312]. В области изоэлектрической точки растворы аминокислот обладают минимальным буферным действием. Максимальное значение буферной емкости обнаруживается при pH, близком к величинам pK [174].



Таблица 2.1.

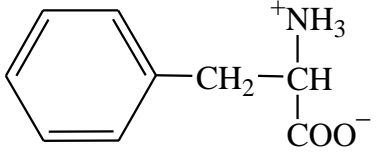
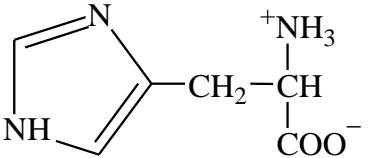
## Физико-химические свойства аминокислот [174, 314 – 317]

Аминокислота	Структура	Mr	pI 25°C	pK протолиза			T <sub>пл</sub> (с разл)	Раств-сть в 100 г H <sub>2</sub> O, г 25° С	Раств-сть в 100 г EtOH, г 25° С
				pK <sub>1</sub> α-COOH	pK <sub>2</sub> α - <sup>+</sup> NH <sub>3</sub>	pK <sub>R</sub> R - рад			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Моноаминомонокарбоновые кислоты									
Глицин (2-амино-этановая кислота Gly (G))	$\text{H}_3\text{N}^+ - \text{CH}_2 - \text{COO}^-$	75,07	5,97	2,34	9,77	–	262	25,0	0,0029
α-Аланин (2-амино-пропановая кислота; α-Ala (A))	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{N}^+ - \text{CH} - \text{COO}^- \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	89,10	6,01	2,35	9,69	–	200	16,65	0,0087
β-Аланин (3-амино-пропановая кислота; β-Ala (A))	$\text{H}_3\text{N}^+ - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{COO}^-$	89,10	6,90	3,55	10,24	–	207	54,5	0,017
Валин (2-амино-3-метилбутановая кислота; Val (V))	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{N}^+ \\   \\ \text{H}_3\text{C} - \text{CH} - \text{CH} \\   \quad   \\ \text{H}_3\text{C} \quad \text{COO}^- \end{array}$	117,16	5,96	2,32	9,62	–	315	8,8	0,015
Лейцин (2-амино-4-метилпентановая кислота; Leu (L))	$\begin{array}{c} \quad \quad \quad \text{NH}_3^+ \\ \quad \quad \quad   \\ \text{CH}_3 - \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CH} \\   \quad \quad   \\ \text{CH}_3 \quad \quad \text{COO}^- \end{array}$	131,20	5,98	2,36	9,60	–	293– 295	2,43	н,р,
Изолейцин (2-амино-3-метил-пентановая кислота; Ile (I))	$\begin{array}{c} \quad \quad \quad \text{NH}_3^+ \\ \quad \quad \quad   \\ \text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{CH} - \text{CH} \\   \quad \quad   \\ \text{CH}_3 \quad \quad \text{COO}^- \end{array}$	131,20	6,02	2,36	9,68	–	285	4,12	0,072

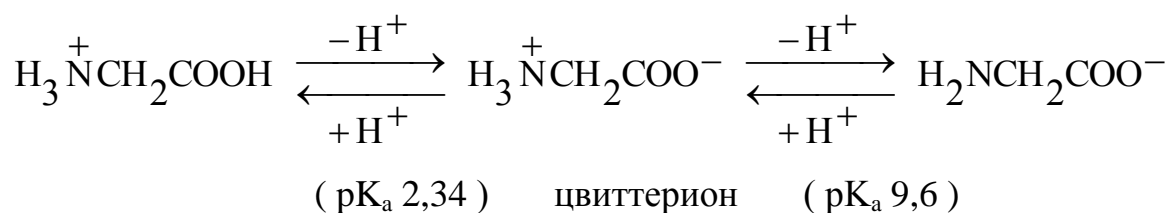
Продолжение таблицы 2.1.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Оксимоноаминокарбоновая кислота									
Серин (2-амино-3-оксипропановая кислота; Ser (S))	$\begin{array}{c} \text{OH}-\text{CH}_2-\text{CH} \\   \\ \text{COO}^- \\   \\ \text{NH}_3^+ \end{array}$	105,10	5,68	2,21	9,15	–	228	5,0	0,00067
Моноаминодикарбоновые кислоты									
Аспарагиновая кислота (2-амино-битандиовая кислота; Asp (D))	$\begin{array}{c} \text{OOC}-\text{CH}_2-\text{CH} \\   \\ \text{COO}^- \\   \\ \text{NH}_3^+ \end{array}$	133,10	2,77	1,88	9,60	3,65 (β-COOH)	269–271	0,50	0,00016
Глутаминовая кислота (2-амино-пентандиовая кислота; Glu (E))	$\begin{array}{c} \text{OOC}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH} \\   \\ \text{COO}^- \\   \\ \text{NH}_3^+ \end{array}$	147,13	3,08	2,19	9,67	4,25 (γ-COOH)	247–249	0,9	оч, пл, р,
Диаминомонокарбоновая кислота									
Лизин (2,6-Ди-аминогексановая кислота; Lys (K))	$\begin{array}{c} \text{NH}_3^+-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH} \\   \\ \text{COO}^- \\   \\ \text{NH}_3^+ \end{array}$	146,19	9,59	2,18	8,95	10,50 (ε-NH <sub>2</sub> )	224	легко	оч, пл, р,

Продолжение таблицы 2.1.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Серосодержащая аминокислота									
Метионин (2-амино-4-метилтио-н-бутановая кислота; Met (M))	$\text{CH}_3-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\underset{\text{COO}^-}{\overset{+\text{NH}_3}{\text{CH}}}$	149,21	5,97	2,28	9,21	–	281	30,0	н,р,
Ароматическая и гетероциклическая аминокислоты									
Фенилаланин (2-амино-3-фенил-пропановая кислота; Phe ( F ))		165,20	5,48	1,83	9,13	–	284	3,0	оч, пл, р,
Гистидин (2-амино-3-(4-имидазоил) пропановая кислота; His (H))		155,20	7,59	1,82	9,17	6,00	287	4,16	оч, пл, р,

В твердом состоянии и в растворе (в широком интервале рН) аминокислоты находятся в биполярной форме. Например, для глицина кислотно-основное равновесие:



Структура аминокислот в биполярной форме подтверждается их большим дипольным моментом (не менее  $50 \cdot 10^{-30}$  Кл м), а так же полосой поглощения  $1610\text{--}1550 \text{ см}^{-1}$  в ИК-спектре кристалла аминокислоты и в ее растворе [174, 318].

Соотношение различных ионных форм аминокислоты при определенном значении рН можно определить, зная рК активных групп и аналитическую концентрацию раствора с использованием уравнения Гендерсона-Хассельбаха [319, 320]:

$$\text{pH} = \text{pK} + \lg \frac{[\text{акцептор протонов}]}{[\text{донор протонов}]}$$

Соотношение ионных форм в растворах исследуемых аминокислот представлены на рисунке 2.1.

В качестве объектов исследования использовали следующие лекарственные препараты:

***Лекарственный препарат «Глицин»***

Международное наименование: Глицин (Glycine)

Групповая принадлежность: метаболическое средство

Описание действующего вещества (МНН): глицин

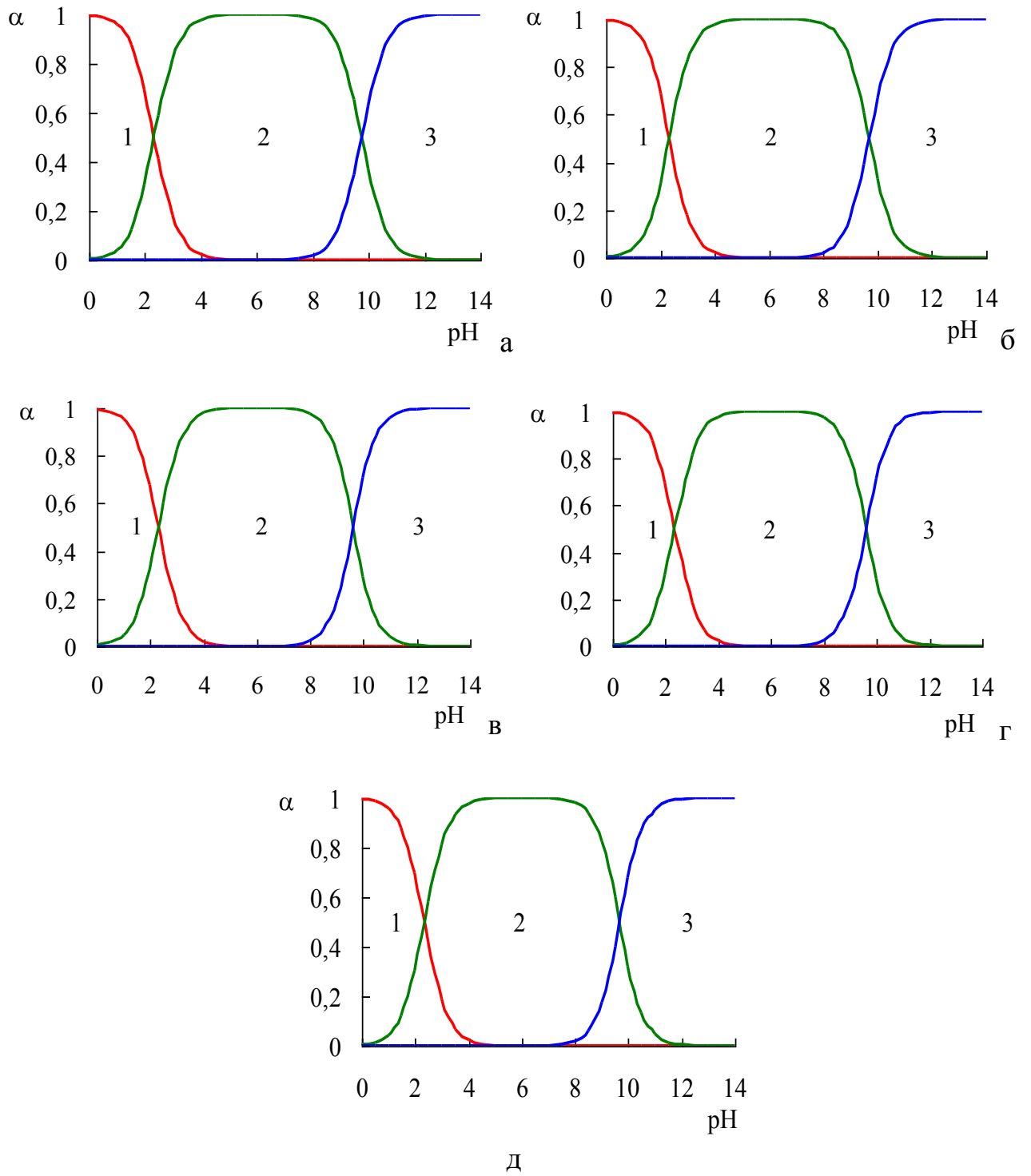
Лекарственная форма: таблетки подъязычные

*1 таблетка содержит:*

Активное вещество – глицин 100 мг

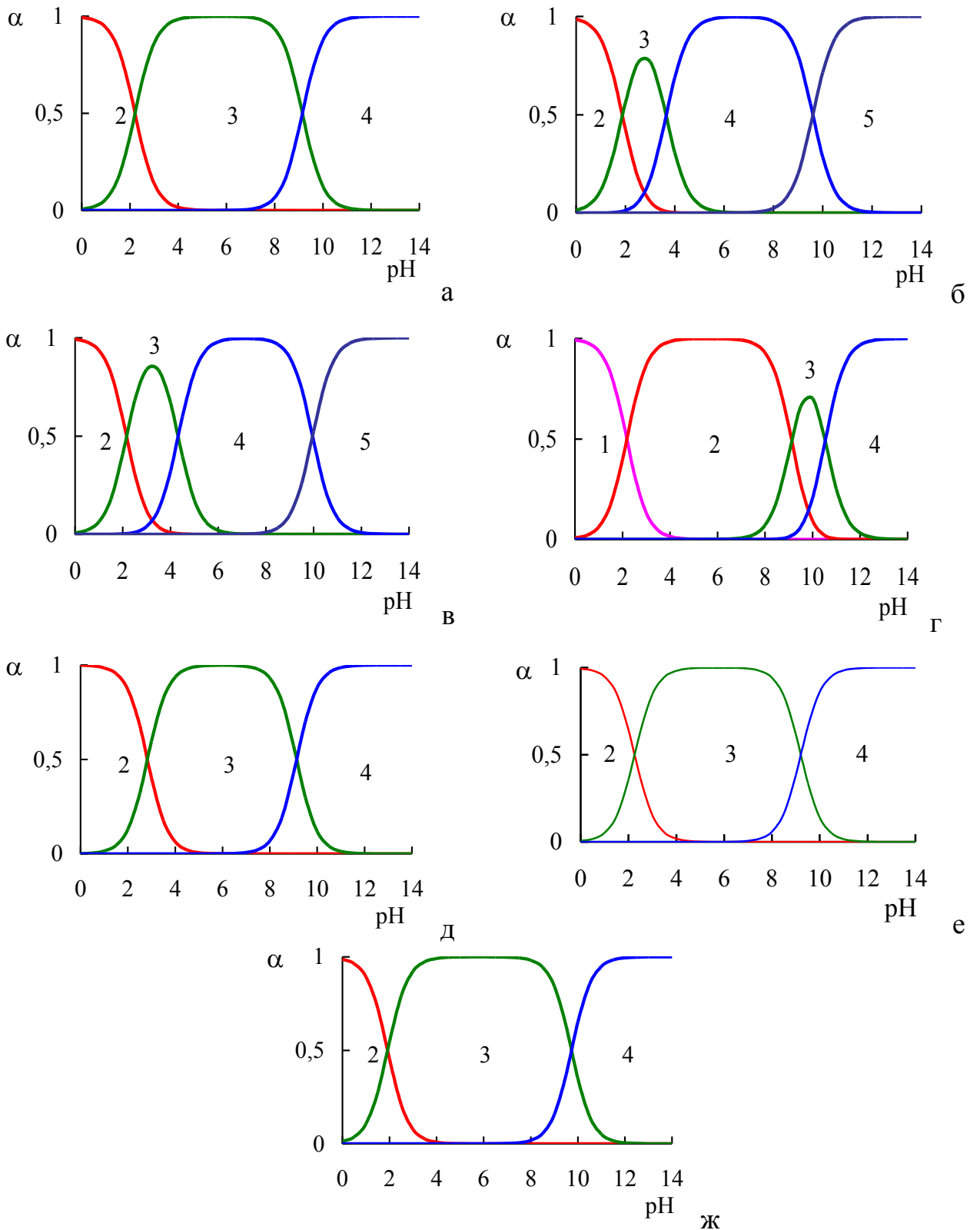
Вспомогательные вещества: водорастворимая метилцеллюлоза – 1 мг; стеарат магния – 1 мг [321].

\* МНН – *Международное Непатентованное Наименование.*



**Рис. 2.1.** Диаграммы равновесий в растворах моноаминомонокарбоновых кислот: глицина (а), аланина (б), валина (в), лейцина (г), изолейцина (д)

1, 2, 3, 4, 5 – однозарядный катион, цвиттерион, однозарядный анион аминокислот соответственно



**Рис. 2.2.** Диаграммы равновесий в растворах аминокислот: серина (а), аспарагиновой кислоты (б), глутаминовой кислоты (в), лизина (г), фенилаланина (д), метионина (е), гистидина (ж)  
1, 2, 3, 4, 5 – двухзарядный, однозарядный катионы, цвиттерион, одно- и двухзарядный анионы аминокислот соответственно

***Препарат для питания спортсменов «ВСАА»***

**ВСАА** (от англ. Branched-chain amino acids – Аминокислоты с разветвленными цепочками) – комплекс, состоящий из трех незаменимых аминокислот: валин, лейцин, изолейцин [321].

***Лекарственный препарат «Метионин»***

Международное наименование: Метионин (Methionine)

Групповая принадлежность: метаболическое средство

Описание действующего вещества (МНН): метионин

Лекарственная форма: таблетки покрытые оболочкой

*1 таблетка содержит:*

Активное вещество – метионин 250 мг

Вспомогательные вещества: крахмал картофельный 44,0 мг, метилцеллюлоза 3,0 мг, стеариновая кислота 3,0 мг, мука пшеничная 18,556 мг, сахароза 62,486 мг, магния карбонат 18,264 мг, тальк 0,496 мг, масло подсолнечное рафинированное 0,097 мг, воск пчелиный 0,097 мг, краситель азорубин 0,004 мг [321].

***Лекарственный препарат «Глутаминовая кислота»***

Международное наименование: Глутаминовая кислота (Glutamic acid)

Групповая принадлежность: ноотропное средство

Описание действующего вещества (МНН): глутаминовая кислота

*1 таблетка содержит:*

Активное вещество – L-глутаминовая кислота 250 мг

Вспомогательные вещества: крахмал картофельный, тальк, кальция стеарат, желатин, ацетилфталил целлюлоза (целлацефат) [321].

## 2.2. Свойства полимеров и методики их получения

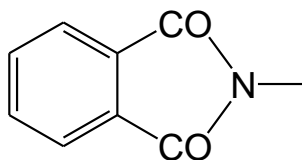
Полиамидокислоты (ПАК) являются одним из важных составляющих при синтезе полиимидов, используемых в качестве пленок, волокон в разнообразных отраслях промышленности.

Продукт термической имидизации ПАК обладает жесткой прочной структурой, некоторую гибкость которой придает наличие «шарнирного» атома кислорода в диаминном фрагменте элементарного звена [322].

Специальные исследования физических свойств частично имидизированных ПАК проведены в работе [323]. Изучение температурных зависимостей показателя преломления, плотности, коэффициента фотоупругости, коэффициента усадки показали увеличение этих характеристик в интервале температур 353 – 473 К и их постоянство в интервале температур 473 – 673 К. При этом значение тангенса угла диэлектрических потерь резко снижается при температурах выше 473 К. Полученные результаты характеризуют процесс имидизации, заключающийся в постепенном снижении концентрации карбоксильных групп в полимере.

### *Структура и свойства ароматических полиимидов*

Полиимиды (ПИ) – это полимеры, содержащие в основной цепи макромолекулы циклическую имидную группу:



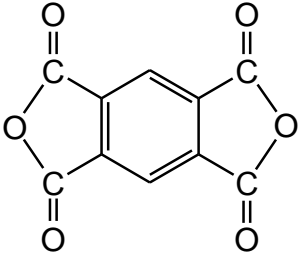
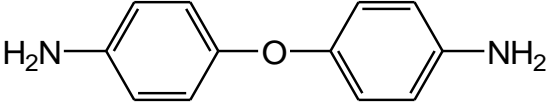
Наибольшее практическое применение получили ароматические ПИ. Эти полимеры обладают высокой термостойкостью при длительном температурном воздействии, высокой химической стойкостью при контакте с агрессивными средами и другими специфическими свойствами [324, 325].



Начальные полиимидные композиции различного состава переходят в полиимиды при 423 – 623 К с протеканием многоступенчатых реакций. Начальные составы полиимида ПМ представлены в таблице 2.2.

Таблица 2.2.

## Начальные составы полиимида

Полимер	Начальные составы полиимидов	
	Название	Структурная формула
Аримид ПМ (СССР) Kapton («Du Pont», США)	Диангидрид 1,2,4,5-бензол- тетракарбоновой кислоты	
	Ди(4-амино-) фениловый эфир	

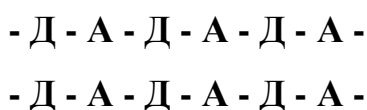
Полиамидокислота (ПАК) – ароматический сополимер 1,2,4,5-бензолтетракарбоновой кислоты с 4,4'-диаминодифенилоксидом, синтезирован на НПО «Пластик», г. Москва. Молекулярно-массовое распределение сополимера было в пределах 15–55 тыс. у.е. Масса элементарного звена составляла 418 у.е., содержание карбоксильных групп 4,78 ммоль/г сухого вещества. ПАК растворима в амидных растворителях, ДМФА, бензоле, циклогексане, этиловом спирте. В работе использованы растворы ПАК в ДМФА с концентрациями 12 – 20 %. Температура кипения растворителя ДМФА – 426 К. Так как под действием воды и при повышении температуры ПАК деструктурируются и циклизуются (имидизируются) до полиимидов [322], то раствор ПАК в ДМФА хранили в течение 3 месяцев в морозильной камере при температуре – 18°С.

Наиболее распространенным способом синтеза ПИ является двухстадийный метод взаимодействия диангидридов ароматических тетракарбоновых кислот с ароматическими диаминами. На первой стадии протекает реакция ацилирования диамина диангидридом тетракарбоновой кислоты в полярном растворителе с образованием полиамидокислоты (ПАК),

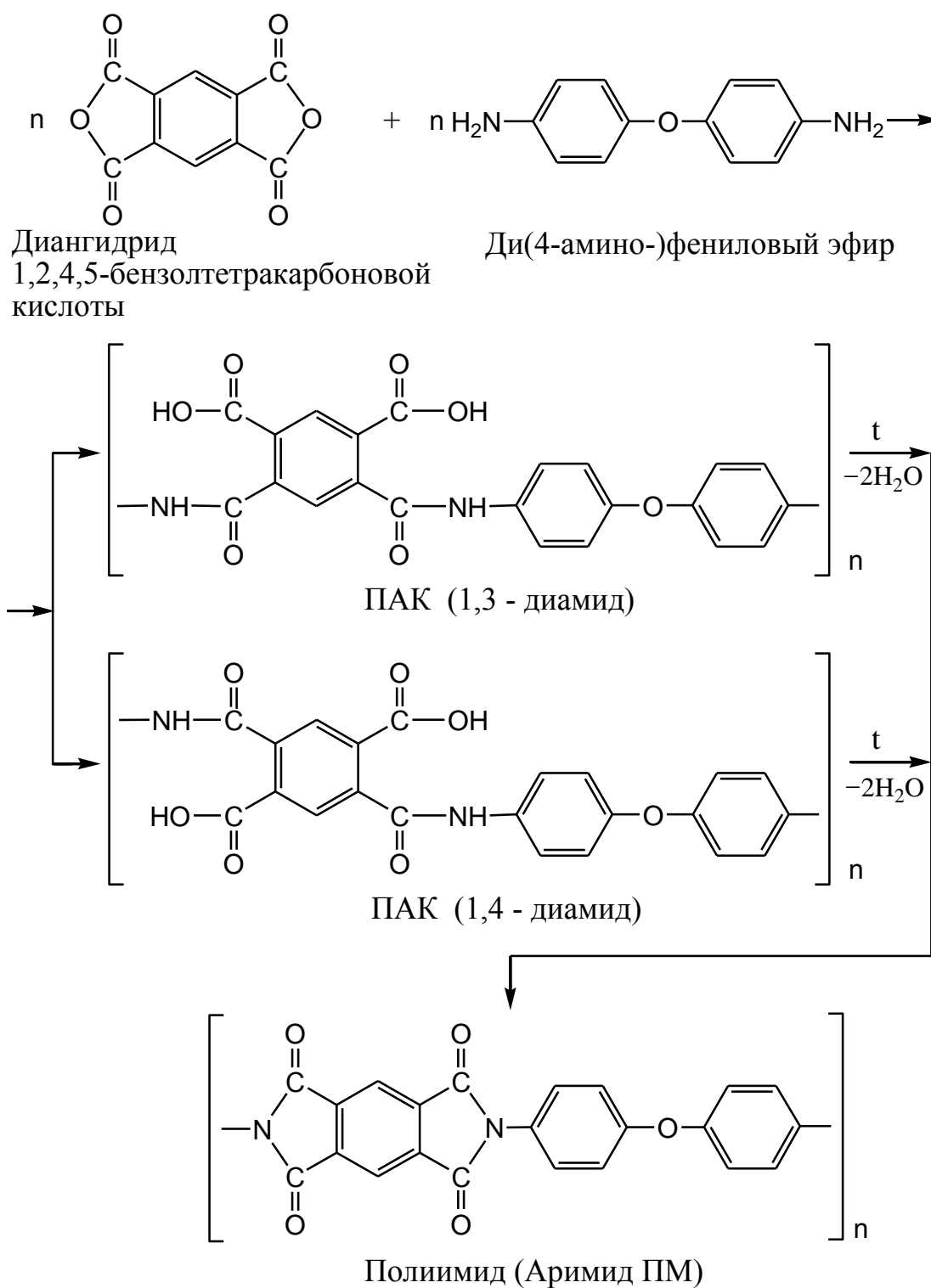
а на второй – термическая дегидроциклизация (имидизация) ПАК с образованием ПИ [326].

Полученные на первой стадии ПАК имеют две изомерные формы положения карбоксильной и карбоксиамидной групп относительно бензольного кольца: 1,3-диамид и 1,4-диамид [327]. Полученные методом ЯМР экспериментальные данные по кинетике поликонденсации [323, 328, 329], которая представляет собой случай нуклеофильного замещения у карбонильного атома углерода, где амин выступает в роли донора электронов, а ангидрид – в роли акцептора, показали, что доли структурных звеньев в составе ПАК составляют: пара-положение (1,4-диамид) – 0,40; мета-положение (1,3-диамид) – 0,60. Исследование первичной структуры частично имидизированных ПАК [327] выявило разноразветвленность этих полимеров, что указывает на последовательную дегидратацию мономерных звеньев (Рис. 2.3). Кроме того, наличие активных атомов водорода и близость их с электроотрицательными атомами определяет наличие сетки внутримолекулярных водородных связей [322].

В работе [330] методом рентгеноструктурного анализа показано, что диангидридные и диаминные фрагменты элементарных звеньев образуют «послоевые» решетки типа:



В слоевых решетках диангидридные фрагменты являются центрами межмолекулярных связей просто из геометрических соображений [330, 331]. Анализ рентгенограмм позволил установить наиболее вероятный тип взаимной укладки диангидридных фрагментов – «елочкой», отвечающей как принципу плотной упаковки, так и принципу минимума энергии [332 – 334].



**Рис. 2.3.** Схема получения полиимида ПМ [333, 334]

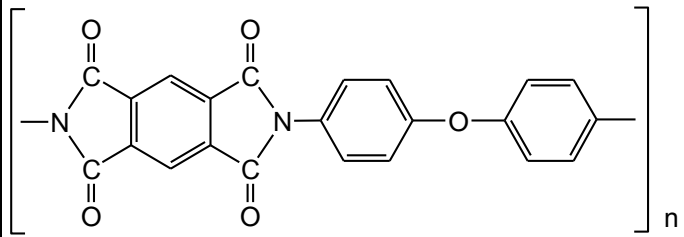
При такой укладке этих фрагментов резко уменьшаются расстояния между карбонильными группами  $>C=O$  ближайших соседних фрагментов, плоскости которых расположены под углом друг к другу. Эти расстояния составляют от 0,274 до 0,308 нм при сумме нормальных ван-дер-ваальсовых радиусов равной 0,316 нм. Укороченные атом–атомные расстояния

характеризуют сильное взаимодействие, которое связано с переносом заряда от  $>C=O$  группы одной молекулы к  $>C=O$  группе другой, так как при данном расположении обеспечивается максимальное перекрытие их электронных оболочек. Квантово-механический расчет показал, что энергия такого взаимодействия составляет 10,46 кДж/моль, что указывает на специфические межмолекулярные взаимодействия полимерных цепей ПАК [335].

Схема синтеза полиимида ПМ представлена на рисунке 2.3, свойства полиимида приведены в таблице 2.3.

**Таблица 2.3.**

Характеристики полиимида Аримид ПМ (СССР) [321, 326, 327, 330]

Элементарное звено полимера	$M_0$	$T_{разм},$ °C	$T_{пл},$ °C	Конформация скелета цепи
	382	525	–	Плоский зигзаг

#### *Оценка степени имидизации полимеров на основе полиамидокислоты*

Определение степени имидизации проводили по содержанию остаточных карбоксильных групп в имидизированных ПАК. Поскольку полимеры на основе полиамидокислоты относятся к ионообменникам слабокислотного типа, то для определения остаточных карбоксильных групп можно использовать метод, рассмотренный в работе [333].

Образцы предварительно высушенных при 353 К пленок полимеров массой около 10-20 мг взвешивали на аналитических весах, заливали 10 мл дистиллированной воды, а затем проводили потенциметрическое титрование 0,01 М раствором гидроксида натрия с использованием потенциометра ЭВ-74. Равновесие после добавления определенных порций раствора устанавливалось в течение 1 минуты. Общее время анализа

составляло около 10 минут. После проведения анализа рассчитывали объемную емкость  $E$  пленок в ммоль/г по уравнению:

$$E = \frac{V_{\text{NaOH}} \cdot C_{\text{NaOH}}}{m_{\text{Пл}}}, \quad 2.1$$

где  $V_{\text{NaOH}}$  и  $C_{\text{NaOH}}$  - объем и концентрация щелочи, пошедшей на титрование;  $m_{\text{Пл}}$  - масса пленки исследуемых полимеров.

Полученные значения обменной емкости использовали для расчета степеней имидизации ПАК ( $R_i$ ) по уравнению:

$$R_i = \frac{E_o - E_i}{E_o}, \quad 2.2$$

где  $E_o$  и  $E_i$  – соответственно обменная емкость исходной полиаминокислоты и продукта ее термической имидизации.  $E_o$ , рассчитанная из формулы элементарного звена ПАК, составляла 4,78 ммоль/г.

*Методики получения полиаминокислотных мембран и полимеров с  
молекулярными отпечатками на их основе*

Процесс имидизации ПАК проводили термической обработкой ее раствора в сушильном шкафу. На электрод сенсора или стеклянную подложку наносили раствор, затем микро-шпателем удаляли избыток раствора, в результате чего на подложке оставался равномерный по толщине слой. Подложку с раствором помещали в сушильный шкаф, где проводили двухступенчатую температурную обработку. На первой ступени при температуре 353 К в течение одного часа проходило постепенное удаление основной массы растворителя. Затем температура в сушильном шкафу повышалась до заданной на второй ступени, при которой в течение 30 минут проходил процесс отщепления воды с образованием имидных связей, а также удаление остатков растворителя и образующейся воды из продукта термической обработки. Время, за которое достигался переход от первой ко второй стадии термообработки, составляло несколько минут. Температура

второй ступени синтеза изменялась в пределах 383 – 573 К. После завершения процесса, образовавшиеся полимеры вместе с подложкой охлаждали, а затем обрабатывали дистиллированной водой с целью отслаивания от подложки, промывали и высушивали на воздухе. В результате получали тонкие пленки с гладкой поверхностью. С повышением температуры синтеза цвет пленок изменялся от желтого до светло-коричневого [335].

Для получения полимера с молекулярными отпечатками аминокислоты на первом этапе готовили смесь, содержащую водный раствор аминокислоты – этанола – бутанола (1:2:4) при этом раствор оставался прозрачным. Концентрации аминокислот: Gly – 1 моль/дм<sup>3</sup>; Ala и Val 0,5 моль/дм<sup>3</sup>; Met и Leu 0,1 моль/дм<sup>3</sup>; Glu – 0,05 моль/дм<sup>3</sup>; Ile – 0,01 моль/дм<sup>3</sup>;

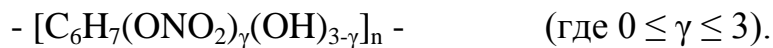
На втором этапе шаблон добавляли к полимеризационной смеси в соотношении 1:4. Полученный раствор наносили на покровное стекло или электрод пьезокварцевого резонатора.

На третьем этапе нанесенный полимер высушивали: сначала при 353 К в течение одного часа, а затем при температуре 448 К в сушильном шкафу в течение 30 минут. После полимеризации сенсор охлаждали до комнатной температуры и помещали на 24 часа в дистиллированную воду для удаления молекулы-шаблона аминокислоты из полимера (выход аминокислоты составил 93 – 95 %) [336].

Пьезосенсором можно провести 27 – 28 измерений; время анализа, включая стадию регенерации сенсора, не более 15 мин. Для увеличения срока службы сенсора его необходимо отмыть в дистиллированной воде и затем высушить в течение двух часов при 323 К.

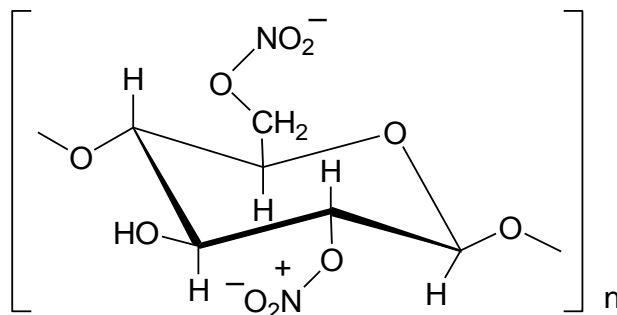
## Структура и свойства полимеров на основе нитрата целлюлозы

Другим исследуемым полимером являлся коллоксилин (Рис. 2.4). Это технический вид нитрата целлюлозы (НЦ) с содержанием азота в пределах от 10,7 до 12,2%. Строго говоря, нитратом целлюлозы следует называть лишь тринитрат целлюлозы – полностью замещенный эфир со степенью замещения ( $\gamma$ ), равной трем. Получение тринитрата целлюлозы (ТНЦ), однако, сопряжено с весьма значительными трудностями, и основная масса промышленно выпускаемых НЦ обычно имеет степень замещения 2,0 – 2,7. В связи с этим обстоятельством само понятие НЦ является собирательным и фактически включает в себя целое семейство не полностью замещенных эфиров целлюлозы, имеющих общую формулу



При этом НЦ с различными значениями  $\gamma$  существенно различаются по своим характеристикам, среди которых наиболее важными являются растворимость и способность к пластификации. Ключевой особенностью НЦ является их разноразветвленность. В самом общем случае цепи НЦ включают в себя восемь элементарных единиц:

- незамещенный пиранозный цикл;
- три монозамещенных: 2-, 3-, 6-монозамещенный цикл;
- три дизамещенных: 2,3-, 2,6-, 3,6-дизамещенный цикл;
- 2,3,6-тризамещенный пиранозный цикл.



**Рис.2.4.** Структурная формула нитрата целлюлозы (коллоксилина)

Подобно большинству кристаллических полимеров рентгеновская дифрактограмма НЦ слишком бедна рефлексами, что не позволяет получить

полную информацию о конформации цепей в НЦ. Однако в некоторых работах [337] приведены данные о параметрах элементарной ячейки НЦ со степенями замещения, близкими к предельно возможной 3,0.

Период идентичности (ПИ) в 2,54 нм наряду с соответствующими меридиональными рефlekсами в дифрактограмме ТНЦ прямо указывает на наличие упаковки цепей НЦ в виде спирали  $5_2$  (пять элементарных звеньев на два витка спирали). Как известно, целлюлоза имеет ПИ=1,03 нм; что соответствует упаковке спирали  $2_1$  (т.е. конформации плоского зигзага с двумя звеньями в периоде идентичности) [338]. Следовательно, при переходе от целлюлозы к ТНЦ появление объемных нитратных заместителей сопровождается раскручиванием спирали макромолекулы (угол закрутки меняется от  $180^\circ$  до  $144^\circ$  для нитрата целлюлозы). Вопрос о параллельной или антипараллельной укладке цепей в кристаллическом НЦ до настоящего времени остается открыт. Можно ожидать, что в НЦ с  $\gamma < 3,0$ ; возможны конформационные состояния цепей от спирали  $2_1$  до спирали  $5_2$  в зависимости от степени замещения НЦ.

В обзоре [338] были даны доказательства того, что глюкопиранозный цикл в целлюлозе и модельных сахарах в соответствии с описанной в [339] номенклатурой имеет конформацию  ${}^4C_1$  («кресло») с экваториальным расположением заместителей. В рамках метода молекулярной механики [340, 341] были рассчитаны конформации циклов в цепи НЦ и показано, что конформация «кресла»  ${}^4C_1$  действительно является энергетически более выгодной. Также расчетами *ab initio* было показано, что для ряда полисахаридов наиболее энергетически выгодной является конформация «кресло»  ${}^4C_1$ ; у целлюлозы она наиболее компактна и в отличие от амилозы для целлюлозы переход в конформацию «ванна» запрещен при механическом растяжении цепи [341].

Расчеты, проведенные методами молекулярной механики, нитратов целлюлозы и целлобиозы [342], а также фрагментов цепей ТНЦ, представленные в публикациях [340], свидетельствуют о том, что для  $ONO_2$ -



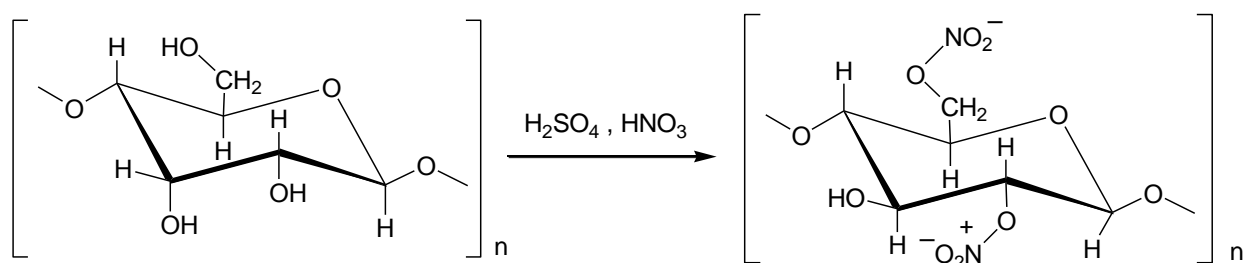
группы в положении С(6) возможно существование значительного количества стабильных конформаций. Причину этого следует связывать с наличием двух «конформационных» степеней свободы, внутреннего вращения относительно одинарных связей С(5)–С(6) и С(6)–О(6). Результаты этих расчетов подтверждены данными рентгеноструктурного анализа модельных нитратов сахаридов, согласно которым для них в кристаллах наблюдаются различные значения торсионных углов С(4)С(5)С(6)О(6) и С(5)С(6)О(6)N(6), относящихся к данному фрагменту. Внутреннее вращение нитратных групп в НЦ в положениях С(2) и/или С(3) реализуется относительно связей С(2) – О(2) и С(3) – О(3). Как можно заметить, эти группы также по-разному располагаются относительно пиранозного цикла. В то же время присутствие пары объемных ONO<sub>2</sub>-групп в соседних С(2) и С(3)-положениях накладывает определенные ограничения на их расположение относительно друг друга. Как показали результаты расчетов, обе они стремятся к взаимно перпендикулярному расположению своих плоскостей [342]. Нитратные группы во всех изученных соединениях плоские. В группировках же CONO<sub>2</sub> обнаруживаются довольно значительные отклонения от компланарности (максимальное отклонение углеродного атома из плоскости нитратной группы достигает 23° для 2,3 – ДНМЭГ и 21° в молекуле 2,3,6,2',3',4',6' – ГНМЦ 33).

*Методика получения коллоксилина (нитрата целлюлозы) и полимеров с молекулярными отпечатками на его основе*

Коллоксилин – продукт частичной этерификации целлюлозы азотной кислоты с содержанием азота до 12%.

Коллоксилин получали по методике, описанной в работе [343]. Для этого в стакан, охлаждаемый в кристаллизаторе холодной водой, наливали 3 см<sup>3</sup> концентрированной HNO<sub>3</sub> и 6 см<sup>3</sup> концентрированной H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После охлаждения разогревшейся нитрующей смеси до комнатной температуры в

нее помещали небольшой разрыхленный кусочек ваты. Смесь нагревали, постоянно перемешивая, на водяной бане при температуре 333 – 343 К в течение 5 – 6 мин. Затем вату хорошо промывали проточной водой, отжимали между листами фильтровальной бумаги и сушили в фарфоровой чашке на кипящей водяной бане. Одну часть полученного коллоксилина растворяли при помешивании стеклянной палочкой в смеси этанола и диэтилового эфира (1:3). Образовавшийся вязкий раствор – коллодий наносили на поверхность электрода сенсора или покровное стекло, оставляли на несколько часов на воздухе для удаления растворителя и затем использовали как полимер сравнения.



Другую часть коллоксилина использовали для получения полимера с молекулярными отпечатками. Для получения 0,5 г ПМО готовили смесь этанола и диэтилового эфира в соотношении 1:3. В 0,3 см<sup>3</sup> полученного растворителя добавляли 0,1 см<sup>3</sup> раствора аминокислоты: Gly – 1 моль/дм<sup>3</sup>; Ala и Val 0,5 моль/дм<sup>3</sup>; Met и Leu 0,1 моль/дм<sup>3</sup>; Glu – 0,05 моль/дм<sup>3</sup>; Pe – 0,01 моль/дм<sup>3</sup>. Коллоксилин помещали в фарфоровую чашку и растворяли в приготовленной смеси, перемешивая стеклянной палочкой. Полученный коллодий наносили на электрод сенсора или покровное стекло, оставляли на несколько часов на воздухе и затем помещали на 24 часа в дистиллированную воду для удаления молекулы-шаблона аминокислоты из полимера [334].

Число определений без повторной модификации электрода пьезосенсора 5 – 6 измерений; время анализа, включая стадию регенерации сенсора, не более 15 мин.

## 2.3. Методы анализа жидкой фазы

### 2.3.1. Метод вискозиметрии

Вязкость – свойство газов, жидкостей и твердых тел оказывать сопротивление необратимому перемещению одной их части относительно другой (внутреннее трение) при сдвиге, растяжении и других видах деформации [344, 345].

Имеется большое число самых разнообразных методов определения вязкости. Однако наибольшее распространение получили методы капиллярной вискозиметрии благодаря надежной теоретической основе, простоте методических приемов и технологичности конструкций [345]. Измерение вязкости основано на определении времени истечения через капилляр определенного объема жидкости из измерительного резервуара.

В настоящей работе для измерения вязкости растворов аминокислот использовали вискозиметр ВПЖ–2 (ГОСТ 10028-84) с капилляром диаметром 0,34 мм.

Перед определением вязкости жидкости вискозиметр промывали хромовой смесью, после этого тщательно ополаскивали дистиллированной водой и сушили. Далее, вискозиметр устанавливали в термостат. После выдерживания в нем не менее 15 мин засасывали жидкость через отводное колено из нижнего резервуара вискозиметра в верхний примерно до 1/3 его высоты, следя за тем, чтобы в жидкости не образовались пузырьки воздуха. Затем соединяли колено с атмосферой и определяли время перемещения мениска жидкости через капилляр от верхней метки до нижней по секундомеру с точностью до 0,1 секунды.

Выполняли несколько параллельных измерений и находили среднее значение времен истечения воды и растворов аминокислот, затем рассчитывали динамическую вязкость аминокислот по формуле:

$$\eta_s = \frac{\tau \cdot \eta_0}{\tau_0} , \quad 2.3$$

где  $\eta_0$  – вязкость воды при данной температуре (табулированная величина), мПа · с [346];  $\tau_0$  - время истечения воды, с;  $\tau$  - время истечения раствора, с. Единица динамической вязкости [мПа · с]: 1 мПа · с = 1 сПз.

Относительную вязкость рассчитывали как отношение динамической вязкости раствора к вязкости воды при той же температуре:

$$\eta_r = \frac{\eta_s}{\eta_0} \quad 2.4$$

Значения критерия Рейнольдса находились в пределах  $200 < Re < 500$ , что соответствует ламинарному течению жидкости. Минимальное время истечения составило 290 с [174].

### 2.3.2. Метод денситометрии

Денситометрия является одним из немногих экспериментальных методов, который позволяет получать значение физического параметра без внесения какого-либо возмущения на исследуемый объект [345]. Данные о плотности необходимы для расчета многих физических характеристик жидкостей. Особое значение этот метод имеет для структурных исследований растворов, в частности для изучения взаимодействий растворитель – растворитель и растворитель – растворенное вещество.

Плотностью вещества называют отношение массы тела к его объему:

$$\rho = \frac{m}{V} \quad , \quad 2.5$$

где  $\rho$  – плотность;  $m$  – масса тела;  $V$  – объем тела. Обычно плотность вещества выражают в г/см<sup>3</sup>.

Иногда пользуются относительной плотностью, представляющей собой отношение плотности данного вещества к плотности другого вещества при определенных условиях. Относительная плотность является постоянной величиной для каждого химически однородного вещества и для растворов при данной температуре. Поэтому по ее величине во многих случаях можно судить о концентрации вещества в растворе. Обычно относительная

плотность раствора увеличивается с увеличением концентрации растворенного вещества (если оно само имеет относительную плотность больше, чем растворитель). Относительная плотность зависит от температуры, при которой ее определяют: с повышением температуры уменьшается, с понижением – увеличивается [174].

Для определения плотности растворов аминокислот вначале взвешивали пустой пикнометр, затем с дистиллированной водой, а потом с исследуемой жидкостью и находили массу равных объемов исследуемого раствора и воды [347]. Выполняли несколько параллельных взвешиваний и находили среднее значение массы раствора, затем рассчитывали их плотность по следующей формуле:

$$\rho = \frac{\rho_0 \cdot m}{m_{\text{H}_2\text{O}}}, \quad 2.6$$

где  $\rho_0$  – плотность воды при данной температуре, г/см<sup>3</sup> [345];  $m$  - масса исследуемого раствора аминокислоты, г;  $m_{\text{H}_2\text{O}}$  – масса воды, г.

Плотность определяли при некоторой известной температуре, при этой же температуре определяли массу воды и пикнометра.

Измерения плотности растворов при разных температурах проводили в специально оборудованном термостате, снабженным водонепроницаемой камерой для взвешивания пикнометра.

### 2.3.3. Диэлькометрический метод

Абсолютная диэлектрическая проницаемость  $\varepsilon_{\text{абс}}$  – скалярная величина, определяемая отношением электрического смещения  $D$  к напряженности поля  $E$ :

$$\varepsilon_{\text{абс}} = \frac{D}{E} \quad 2.7$$

Относительная диэлектрическая проницаемость  $\varepsilon$  – безразмерная величина, представляющая собой отношение  $\varepsilon_{\text{абс}}$  к электрической постоянной  $\varepsilon_0$ :

$$\varepsilon = \frac{\varepsilon_{abc}}{\varepsilon_0} \quad 2.8$$

В случае плоского образца диэлектрика в самом общем случае относительная диэлектрическая проницаемость (в дальнейшем просто *диэлектрическая проницаемость*) выражается формулой:

$$\varepsilon = \frac{C_x}{C_0} \quad , \quad 2.9$$

где  $C_x$  – емкость плоского диэлектрика, пФ;  $C_0$  – емкость плоского конденсатора с вакуумом в качестве диэлектрика, пФ [348].

Определение диэлектрической проницаемости сводится к измерению емкости конденсатора, заполненного исследуемым веществом. Измерения проводили при частоте 1 МГц с помощью прибора Е7-20. Измерительная ячейка представляет собой стаканчик, в который помещается конденсатор, состоящий из четырех платиновых пластин с межэлектродным зазором  $\delta = 0,5$  см, две из которых закреплены подвижно. Когда они опущены, ячейка представляет систему из четырех пластин, когда подняты – из двух.

Емкость конденсатора связана с диэлектрической проницаемостью следующим соотношением:

$$C = \varepsilon \cdot C_0 + C_n \quad , \quad 2.10$$

где  $C$  – емкость конденсатора, заполненного исследуемой жидкостью, пФ;  $C_0$  – емкость пустого конденсатора, пФ;  $C_n$  – постоянная паразитная электрическая емкость подводящих проводов данной ячейки, пФ.

Благодаря оригинальной конструкции ячейки нет необходимости вводить поправку на паразитную емкость, поскольку проводилось измерение максимальной емкости  $C_{max}$  при опущенных пластинах и минимальной емкости  $C_{min}$  при поднятых, затем находили их разницу  $\Delta C$ .

Перед работой ячейку помещали в термостат и выдерживали не менее 15 минут при заданной температуре. Снимали несколько значений  $C_{max}$  и  $C_{min}$ , находили их среднее значение и рассчитывали диэлектрическую проницаемость по формуле:

$$\varepsilon = \frac{\Delta C}{C_0} = \frac{C_{\max} - C_{\min}}{C_0}, \quad 2.11$$

где  $C_{\max}$  – максимальная емкость конденсатора, заполненного исследуемым раствором при опущенных пластинах, пФ;  $C_{\min}$  – минимальная емкость конденсатора, заполненного исследуемым раствором при поднятых пластинах, пФ;  $C_0$  – емкость «пустого» конденсатора, пФ. Емкость пустой ячейки устанавливали по эталонной жидкости, в качестве которой использовали дистиллированную воду.

#### 2.3.4. Ультразвуковой метод

Для измерения скорости распространения ультразвуковых колебаний в растворах аминокислот использовали разработанный в Курском государственном университете импульсно-фазовый метод фиксированного расстояния [349]. Суть метода сводится к определению времени задержки ультразвуковых сигналов в исследуемой среде и к измерению отношения амплитуд исходного и прошедшего через среду сигналов. Блок-схема экспериментальной установки представлена на рисунке 2.5. Акустическая ячейка, помещаемая в исследуемую жидкость, состоит из двух одинаковых пьезокерамических (или пьезокварцевых) пластин, расположенных параллельно друг другу на калиброванном расстоянии  $L$ . Расстояние между пьезопластинами измерялось при комнатной температуре компаратором ИЗВ-2 с погрешностью 2 – 3 мкм. При других температурах по литературным данным и данным собственных измерений коэффициента термического расширения материала ячейки вводилась поправка на тепловое расширение ячейки.

На одну из пьезопластин (1П), которая является передающей, подается прямоугольный импульс одного из каналов двухканального генератора Г5-4Б. Длительность возбуждающего прямоугольного импульса выбирается равной половине периода собственных колебаний пьезопластины. В результате в пластине возбуждаются ультразвуковые колебания с

собственной частотой. Другая, принимающая пластина (2П) возбуждается ультразвуковым сигналом, прошедшим через исследуемую среду. Возникающий при этом электрический сигнал усиливается широкополосным усилителем УЗ-29 и поступает на К-вход осциллографа С1-75.

Импульс второго канала генератора Г5-4Б может быть задержан относительно импульса первого канала. Время задержки изменяется в широких пределах и измеряется частотомером ЧЗ-64 (Рис. 2.5). Этот импульс подается на катод электронно-лучевой трубки осциллографа (на Z-вход) и служит подвижной меткой времени. Ширина метки регулируется длительностью и амплитудой прямоугольного импульса второго канала генератора Г5-4Б [349].



**Рис. 2.5.** Схема установки для измерения скорости звука

На схеме ячейки (1П и 2П – пьезопластины)

При измерении времени задержки метка (разрыв линия развертки) совмещается с одним из максимумов высокочастотной составляющей сигнала, наблюдаемого на экране осциллографа. Отсчет времени задержки производится в момент, когда края метки находятся на одинаковой высоте.

Скорость распространения ультразвуковых волн в среде при фиксированном расстоянии между пьезопластинами определяется формулой:

$$u = \frac{L}{\tau_1 - \tau_0}, \quad 2.12$$

где  $L$  – длина акустического пути,  $\tau_1$  – время полной задержки импульса первого канала генератора относительно второго,  $\tau_0$  – время задержки, зависящее от выбранного способа индикации момента совмещения метки с импульсом и задержки в электронной части установки [349].



Рассчитать время задержки  $\tau_0$  теоретически не представляется возможным. Поэтому его величина обычно определяется при калибровке установки по данным о скорости звука в эталонной жидкости. В качестве эталонной жидкости можно использовать воду. Константу ячейки  $\tau_0$  определяли по формуле:

$$\tau_0 = \frac{u_1 \cdot \tau_1 - u_2 \cdot \tau_2}{u_1 - u_2}, \quad 2.13$$

где  $u_1$  и  $u_2$  – скорость звука в воде при температуре  $T_1$  и  $T_2$  (табулированные величины), м/с;  $\tau_1$  и  $\tau_2$  – задержка импульса для воды при температуре  $T_1$  и  $T_2$ , мкс [349].

Перед измерением тщательно промывали ячейку дистиллированной водой, а затем исследуемым раствором. Заполняли ячейку раствором так, чтобы пьезопластины были полностью покрыты, и помещали в термостат. После выдержки в термостате не менее 15 минут при заданной температуре измеряли задержку импульса  $\tau$  в мкс. Скорость звука в исследуемом растворе вычисляли [349] по формуле:

$$u = \frac{u_1(\tau_1 - \tau_0)}{\tau - \tau_0}, \quad 2.14$$

где  $u_1$  – скорость ультразвука в воде при данной температуре (табулированная величина), м/с;  $\tau_1$  – задержка импульса для воды, мкс;  $\tau_0$  – константа ячейки, мкс;  $\tau$  – задержка импульса для исследуемого раствора, мкс

### 2.3.5. Кондуктометрический метод

Метод кондуктометрии один из наиболее простых и в то же время точных методов исследования и анализа веществ. Электропроводность растворов электролитов может быть измерена с высокой точностью при низких концентрациях, что позволяет применять достаточно строгие теории и модельные представления, которые дают информацию о состоянии частиц в растворе, их эффективном размере, подвижности и ассоциации [345, 350].

Для оценки электропроводности раствора измеряют обратную ее величину – сопротивление [7, 350]. Удельную электропроводность ( $\chi$ ) рассчитывают по формуле:

$$\chi = \frac{1}{\rho} \quad , \quad 2.15$$

где  $\rho$  – удельное сопротивление, Ом · см.

В разбавленных растворах удельная электропроводность является линейной функцией от концентрации ионов электролита. Электропроводность растворов также характеризуют молярной электропроводностью ( $\Lambda_m$ ).

$$\Lambda_m = \frac{1000 \cdot \chi}{C} \quad [\text{Ом}^{-1} \cdot \text{см}^2 \cdot \text{моль}^{-1}] \quad 2.16$$

В работе использован метод прямого кондуктометрического анализа. Исследования проводились на установке Е7-20.

Предварительно определяли постоянную кондуктометрической ячейки ( $K$ ). Для этого измеряли сопротивление 0,02 М раствора КСl, удельная электрическая проводимость которого взята из справочника [351]. Ячейку промывали дистиллированной водой, а затем небольшим количеством раствора КСl. Затем ячейку заполняли этим раствором так, чтобы электроды были полностью погружены. Электроды кондуктометрической ячейки присоединяли к измерительной цепи и определяли сопротивление исследуемого раствора, после чего рассчитывали  $K$  по уравнению:

$$K = \chi \cdot R \quad 2.17$$

Аналогично измеряли сопротивление растворов исследуемых аминокислот глицина,  $\alpha$ -аланина, валина, лейцина и изолейцина с концентрациями 0,010, 0,025, 0,050, 0,100 моль/дм<sup>3</sup> при температурах 293 К, 298 К, 303 К. Для работы использовали ячейку, подключенную к термостату. Измерения проводили не менее трех раз, определяли среднее значение и рассчитывали удельную электрическую проводимость раствора каждой из концентраций.

### 2.3.6. Капиллярный электрофорез

Для подтверждения результатов пьезосенсорного определения аминокислот использовали методы капиллярного электрофореза.

Методом капиллярного электрофореза возможно определение всех 20-ти протеиногенных аминокислот: аргинина, лизина, тирозина, фенилаланина, гистидина, лейцина и изолейцина (суммарно), метионина, валина, пролина, треонина, серина, аланина, глицина, цистина, триптофана, аспарагина, глутамина, аспарагиновой и глутаминовой кислот. Общее содержание аминокислот (в свободной и связанной формах) можно определить после гидролиза белков [352].

#### Методика измерения

Свободные аминокислоты переводили в фенилтиокарбамильные производные (ФТК-производные) при помощи фенилизотиоцианата и разделяли их ионные формы в кварцевом капилляре под действием электрического поля. Регистрацию ФТК-производных производили при длине волны 254 нм в соответствующем буферном растворе. В этих условиях продолжительность анализа составляет 15 – 20 мин [352].

#### *Оборудование и реактивы*

- Система КЭ КАПЕЛЬ®-105М, имеющая специальную кассету для анализа аминокислот
- Вода дистиллированная
- Натрия гидроксид, х.ч.
- Натрия тетраборат 10-водный, х.ч.
- Натрия карбонат 10-водный, х.ч.
- Натрия дигидрофосфат 12-водный, х.ч.
- Бария гидроксид 8-водный, х.ч.
- Спирт этиловый ректифицированный
- Серная кислота, х.ч.
- Соляная кислота, х.ч.
- Муравьиная кислота, х.ч.
- Пероксид водорода, 30%, х.ч.
- Спирт изопропиловый, х.ч.
- Набор L-аминокислот, имп.
- Фенилизотиоцианат, имп.
- β-Циклодекстрин (β-ЦД), имп.
- Метилловый красный, индикатор, ч.

Количественное определение проводили по методу внешнего стандарта, для которого использовали государственные стандартные образцы (ГСО) всех определяемых компонентов.

#### *Условия разделения*

Буфер:	фосфатный + $\beta$ -ЦД, pH 7,8
Капилляр:	$L_{\text{эфф}}/L_{\text{общ}} = 65/75$ см, ID = 50 мкм
Ввод пробы:	150 мбар · с
Напряжение:	+ 25 кВ
Температура:	+ 30°C
Давление:	30 мбар
Детектирование:	254 нм

#### **2.3.7. Метод бумажной хроматографии**

Также определение аминокислот проводили методом восходящей бумажной хроматографии. В качестве растворителей использовали смеси н-бутанола, ледяной уксусной кислоты и воды в соотношении 14 : 5 : 1 [353]. Хроматографирование осуществляли на бумаге Filtrak №3. В качестве проявителя использовали 0,5%-ный раствор нингидрина в ацетоне. Для количественного получения пурпура Руэмана хроматограммы помещали в термостат при 343 К на 15 мин. После проявления окрашенные пятна вырезали и помещали в темные пробирки с элюентом, которым служила смесь 780 мл этанола, 220 мл дистиллированной воды, 0,5 мл насыщенного раствора  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$  и 4 мл 10%-ного раствора азотной кислоты. Элюирование проводили в темном шкафу в течение 30 мин. Затем растворы перемешивали и измеряли их оптическую плотность на приборе КФК-2 при длине волны 490 нм [174, 353]. Для построения градуировочных графиков определяли концентрацию аминокислот в стандартных растворах. Относительное стандартное отклонение – 0,10 – 0,11.

## 2.4. Методы анализа твердой фазы

### 2.4.1. Метод ИК-спектроскопии

Метод инфракрасной спектроскопии применяется исследователями для решения самых разнообразных вопросов, связанных с изучением свойств материалов. Богатство информации, содержащейся в инфракрасных спектрах, быстрота и избирательность анализа, документальность его и возможность использования малых количеств вещества делают этот метод в сочетании с другими очень перспективным [354].

#### Подготовка образцов к анализу для ИК-спектроскопии

Спектры аминокислот снимали в виде таблеток с бромидом калия. Для этого образцы измельчали до размеров частиц (оптимально) менее 0,5 мк. Более крупные частицы способствуют рассеиванию ИК излучения, направленного на образец [355]. Поэтому в работе использовали растирание образцов в агатовой ступке до мелкодисперсного состояния. Растиертый до состояния «пудры» образец запрессовывали в таблетку с бромидом калия в соотношении 1:100. Бромид калия был предварительно высушен в термостате при 150–160°C. Он не имеет полос поглощения в интервале волновых чисел от 4000 до 400 см<sup>-1</sup>, используемом для анализа. Для приготовления таблетки использовали пресс-форму с прямоугольным сечением рабочей поверхности, предложенную СКБ ИОХ АН СССР, рабочее давление пресса – 150 кг/см<sup>2</sup>. Правильно спрессованная таблетка абсолютно прозрачна и имеет постоянные размеры 25×4,0×0,5 мм [356].

ИК-спектры аминокислот снимали на приборе ИК-Фурье спектрометре типа Mattson IR200 (США) при следующих условиях:

- интерферометр Corner Cube;
- спектральный диапазон 4000 – 400 см<sup>-1</sup>;
- разрешение 4 см<sup>-1</sup>;
- число сканирований – 16;

- детектор DTGS;
- источник Ceramic Source;
- светоделитель из Ge-on-KBr.

Для образцов полимеров использовали метод нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО), который наиболее подходит для исследования поверхностей полимеров.

В методе НПВО поверхность анализируемого образца приводили в идеальный контакт с поверхностью призмы, сделанной из материала с высоким показателем преломления. Луч, проходящий через границу со стороны оптически более плотной среды при достаточно большом угле падения, полностью отражается. Тем не менее он проникает на небольшое расстояние в оптически менее плотную среду, что и является определяемой величиной.

ИК-спектры полимерных пленок снимали на приборе VERTEX-75 при следующих условиях:

- спектральный диапазон  $4000 - 400 \text{ см}^{-1}$ ;
- разрешение  $4 \text{ см}^{-1}$ ;
- число сканирований – 8;
- детектор DTGS;
- источник Ceramic Source;
- светоделитель из Ge-on-KBr.

Интерпретацию спектров осуществляли, используя данные литературы [357 – 364], а также по базе данных HR Aldrich Condensed Phase.

### **Структурно-групповой анализ по ИК спектрам**

Изучение характеристических полос поглощения для различных типов углеводородных структур привело к установлению ряда надежных соотношений между положением полос и типами присутствующих группировок [363].

Частоты валентных колебаний С–Н групп  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2$ ,  $-\text{CH}-$  лежат в области  $2900 \text{ см}^{-1}$ , частоты деформационных колебаний, связанных с изменением угла связи Н–С–Н и С–С–Н, в области  $1450$  и  $1200 \text{ см}^{-1}$ , а частоты, связанные с изменением связей С–С, ниже  $1200 \text{ см}^{-1}$  [365].

Для катионов и биполярных ионов аминокислот характерна полоса поглощения  $3130 - 3030 \text{ см}^{-1}$ , обусловленная асимметричными валентными колебаниями  $-\text{NH}_3^+$ -группы. Валентные симметричные колебания этой группы проявляются в интервале  $3000 - 2000 \text{ см}^{-1}$ . Частоты  $1660 - 1610 \text{ см}^{-1}$  и  $1550 - 1480 \text{ см}^{-1}$  характеризуют асимметричные и симметричные деформационные колебания  $-\text{NH}_3^+$ -группы.

В биполярных ионах наряду с колебаниями  $-\text{NH}_3^+$ -группировок появляются колебания ионного карбоксила в области  $1600 - 1550 \text{ см}^{-1}$  и  $1400 \text{ см}^{-1}$ , соответствующие асимметричным и симметричным валентным колебаниям  $\text{COO}^-$ . В интервале  $2700 - 2530 \text{ см}^{-1}$  проявляется поглощение в виде широких размытых полос за счет  $\text{COO}^-$ -группировок, ассоциированных с аминокруппами или молекулами воды. Слабые колебания ионного карбоксила наблюдаются также при  $2140$  и  $2080 \text{ см}^{-1}$ .

Для катионов аминокислот в интервале  $1755 - 1690 \text{ см}^{-1}$  присутствуют полосы валентных колебаний С=О в недиссоциированных карбоксильных группах. Вторая полоса, характерная  $\text{COOH}$ , обусловлена колебанием с участием растяжения одинарной связи С–О и проявляется в области  $1200 - 1000 \text{ см}^{-1}$ . При  $2760 - 2730 \text{ см}^{-1}$  наблюдается слабое поглощение за счет колебаний ОН в  $\text{COOH}$ -группировках.

Анионы аминокислот, помимо колебаний ионного карбоксила, обуславливают поглощение в области  $3500 - 3370 \text{ см}^{-1}$  (валентные колебания свободных аминокрупп  $\text{NH}_2$ ) и  $3200 - 3000 \text{ см}^{-1}$  (валентные колебания ассоциированных  $\text{NH}_2$ -групп) [174, 358 – 361].

Присутствующие в образцах молекулы воды изменяют вид спектра, усложняя его, при этом происходит смещение полосы валентных колебаний самой воды, изменяется ее ширина и интенсивность [174]. Усложнение

спектра в области валентных колебаний ОН - групп возможно за счет возникновения дополнительных полос поглощения различных типов ассоциатов, имеющих водородную связь. Наиболее чувствительными к модификации водородной связи являются полосы валентных колебаний ОН - групп в области  $3700 - 3000 \text{ см}^{-1}$ . В этой области присутствуют колебания молекул воды адсорбированных на поверхности ( $3693 - 3680 \text{ см}^{-1}$ ) [357, 359], колебания ОН - групп, образованных одной водородной связью ( $3587 - 3533 \text{ см}^{-1}$ ), колебания ассоциатов вода-вода ( $3440 - 3400 \text{ см}^{-1}$ ), вода-аминогруппа ( $3380 - 3360 \text{ см}^{-1}$ ) [361]. В областях  $3200 - 3120 \text{ см}^{-1}$ ,  $3100 - 3046 \text{ см}^{-1}$  появляются минимумы, характеризующие колебания  $\text{H}_2\text{O} \dots \text{COO}^-$  и  $\text{H}_2\text{O} \dots ^+\text{NH}_3$  соответственно [174, 273, 361].

В ИК-спектрах полиамидокислотных пленок присутствуют интенсивные полосы поглощения, которые характерны для связей: вода- $\text{NH}$ - и вода- $\text{COOH}$  в кристаллогидратах [356].

Кроме того, в ИК-спектрах проявляются максимумы  $3167$  и  $2491 \text{ см}^{-1}$ , относящиеся к колебаниям ассоциированных -  $\text{COOH}$  групп. Данные полосы обусловлены наличием водородных связей между недиссоциированными карбоксильными группами и водородсодержащими иминогруппами в амидных группировках.

Появление ярко выраженного минимума  $1730 \text{ см}^{-1}$  характерно для присутствия карбоксильных групп [262, 366]. Эти пики могут образовываться за счет донорно-акцепторного взаимодействия с иминогруппами. Кроме того, в спектрах проявляется интенсивное поглощение при  $1650 \text{ см}^{-1}$  (полоса амид I) [356] и  $1510 \text{ см}^{-1}$  (полоса амид II). Это говорит о том, что часть - $\text{COOH}$  групп переходит в ионизированную форму за счет донорно-акцепторного взаимодействия с иминогруппами. Образование биполярных ионов, согласно [367], приводит к дополнительному разрушению структуры воды и появлению интенсивных максимумов  $3567$  и  $3467 \text{ см}^{-1}$ .



Термообработка при температуре 473 К приводит к сильной гидрофобизации полимера, о чем свидетельствует отсутствие непрерывного поглощения в области  $3400 - 3000 \text{ см}^{-1}$  и наличие дискретных полос при  $3627, 3554, 3491 \text{ см}^{-1}$  (не полностью ассоциированная вода) [356]. Этому способствует процесс образования имидагруппировок (пик  $1491 \text{ см}^{-1}$  – валентные колебания  $>\text{CO}$  в имидах;  $1358 \text{ см}^{-1}$  – валентные колебания полиимида).

Впервые ИК-спектр нитрата целлюлозы был интерпретирован более тридцати лет назад. С того времени появилось значительное число публикаций, посвященных экспериментальным исследованиям его молекулярной структуры и их аналогов [368, 369].

Положение полос нитратных групп в ИК-спектре нитрата целлюлозы идентифицировано достаточно надежно [273, 370 – 372]. Полосы  $3330 \text{ см}^{-1}$  и  $2554 \text{ см}^{-1}$  валентных колебаний нитратных групп сдвигаются в спектре к  $3251$  и  $2531 \text{ см}^{-1}$  соответственно. В области поглощения антисимметричных валентных колебаний –  $\text{NO}_2$ , согласно данным [372, 373], наблюдается дублет  $1662$  и  $1646 \text{ см}^{-1}$ .

В области  $3300 - 3600 \text{ см}^{-1}$  в ИК-спектрах нитрата целлюлозы, степень замещения которых меньше 3,0 наблюдаются полосы валентных колебаний  $\nu(\text{OH})$  в виде широкой полосы сложного контура. Они принадлежат гидроксильным группам нитрата целлюлозы, участвующим в образовании водородных связей. Максимум около  $3570 \text{ см}^{-1}$  принадлежит гидроксильным группам, включенным в слабую водородную связь с нитратными группами. Наряду с этим в спектрах нитрата целлюлозы можно обнаружить поглощение с максимумом при  $3430 \text{ см}^{-1}$ , характеризующее межмолекулярную водородную связь типа  $\text{OH} \dots \text{OH}$  и внутримолекулярную водородную связь  $\text{OH} \dots \text{O}$  соседних глюкопиранозных циклов [374, 375]. Полоса  $1427 \text{ см}^{-1}$ , присутствующая в ИК-спектре целлюлозы и уменьшающаяся по интенсивности с ростом у нитрата целлюлозы, отнесена к деформационному колебанию  $\delta(\text{OH})$ .

### 2.4.2. Сканирующая зондовая микроскопия

Сканирующие зондовые микроскопы (СЗМ) это приборы для изучения свойств поверхности при помощи твердотельных зондов с атомным пространственным разрешением. В основе работы зондовых микроскопов лежат различные типы взаимодействия зонда с поверхностью. Схема системы управления сканирующим зондовым микроскопом представлена на рисунке 2.6.

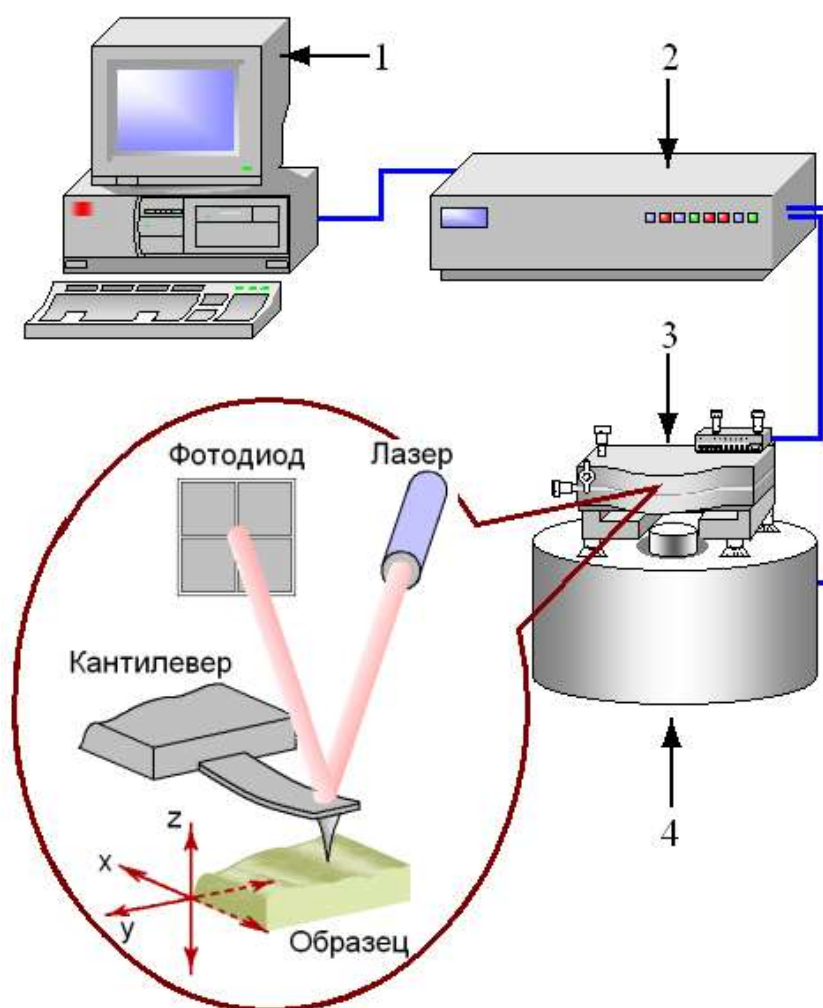
Зонд, оптическая система, пьезодвигатель образуют цепь обратной связи – механизм для позиционирования зонда, с помощью этого зонд удерживается на фиксированном расстоянии от поверхности.

Подвод образца на необходимое расстояние к зонду и последующее сканирование осуществляется с помощью пьезодвигателя. Одним из главных элементов сканирующего силового микроскопа (ССМ) является кантилевер, который представляет собой микрозонд в виде упругой консоли, на свободном конце которой закреплена острая игла. Сканирование производят кантилевером, прогиб которого регистрируется с помощью фотодиода (Рис. 2.6). Лазерный луч после отражения от задней зеркальной напыленной золотом поверхности кантилевера направляется на четырехсегментный фотодиод. Разность сигналов от вертикальных сегментов фотодиода пропорциональна силе отталкивания между иглой и образцом. Разрешение ССМ в плоскости сканирования для атомарно гладких поверхностей составляет  $\sim 0,2$  нм [376].

Работа ССМ возможна в двух основных режимах:

- Контактный режим измерений (игла находится на расстоянии 5 – 10 нм – игла «касается» поверхности).
- Бесконтактный режим – игла находится на расстоянии 10 – 100 нм.

Для получения изображения поверхности в сканирующей зондовой микроскопии зонд перемещают над поверхностью образца. При этом траектория движения, по сути дела, совпадает с профилем поверхности, острие огибает возвышенности и отслеживает углубления [377].



**Рис.2.6.** Схема системы управления сканирующим зондовым микроскопом

1 – компьютер; 2 – электронный блок управления микроскопом;

3 – атомно-силовой модуль; 4 – пьезоэлектрический двигатель

Полученная с помощью зондового микроскопа информация представляется в виде двумерной матрицы целых чисел. Числа в матрице лежат в некотором диапазоне, есть минимальное и максимальное значения. Этому диапазону соответствует цветовая палитра. Таким образом, каждое значение матрицы отображается точкой определенного цвета на прямоугольном изображении. Строка и столбец, в которых находится это значение, становятся координатами точки. В результате мы получаем картину, на которой высота поверхности передается цветом, как на географической карте (используются сотни и тысячи цветов) [377].

## Методика эксперимента

Для получения пространственного изображения поверхностей образцы закрепляли в держателе в горизонтальном положении. Сканирование проводили на воздухе при температуре  $25^{\circ}\text{C}\pm 1^{\circ}$ . В работе использовали сканирующие силовые микроскопы:

- FemtoScan-on-line (измерения проводили в контактном режиме). Сканирование осуществляли зондами фирмы MikroMasch модели CSC-12 длиной  $300\pm 5\ \mu\text{m}$ , жесткость  $0,05\ \text{H/м}$ .
- NT-MDT «Solver» (измерения проводили в режиме «tapping-mode»). Сканирование осуществляли зондами фирмы MikroMasch модели NSC-15 длиной  $125\pm 5\ \mu\text{m}$ , жесткость  $40\ \text{H/м}$ , резонансная частота  $325\ \text{кГц}$ .

Полученные изображения обрабатывали в программе ФемтоСкан [378].

### 2.4.3. Метод электронной микроскопии

В работе использовали электронный микроскоп JSM-6380 с приставкой для элементного анализа INCA Energy-250. Несмотря на то, что эти два метода (растровая электронная микроскопия (РЭМ) и электронно-зондовый микроанализ (ЭЗМА)) традиционно рассматриваются отдельно, они реализованы в одном приборе. РЭМ используют для получения изображения, ЭЗМА – в целях элементного анализа. Сочетание сигналов вторичных электронов, дающих изображение топографии поверхности, и сигналов отраженных электронов, дающих картину распределения среднего атомного номера, с качественным и количественным рентгеновским анализом делают этот метод одним из важнейших в анализе твердых тел [9].

Эксперименты проводили в вакууме  $10^{-5}\ \text{Па}$  на области полимера  $100\ \mu\text{м}$ . Образцы полимеров наносились на подложку из сплава цинка и серебра для обеспечения отражения электронов. Относительная погрешность в определении содержания элементов не превышала 1%.

#### **2.4.4. Эллипсометрический метод**

Эллипсометрический метод – это метод исследования свойств границы поверхности раздела различных сред и происходящих на ней явлений (адсорбция, окисление и др.). Он основан на анализе состояния поляризации отраженного от образца света. Этот метод используется для исследования физико-химических свойств поверхности, ее морфологии, для измерения толщин многослойных структур и характеристики оптических свойств тонких пленок [9, 379].

В работе использовали лазерный эллипсометр ЛЭФ-754, в котором в качестве источника излучения был HeNe лазер с длиной волны излучения, равной 632,8 нм. Измерения проводили в четырех зонах, расчет толщины пленок проводили с помощью специализированной компьютерной программы.

Было установлено, что толщина пленок полимеров на основе частично имидизированной полиаминокислоты составляет 1–1,2 мкм, а на основе коллоксилина 1,5–1,7 мкм.

#### **2.4.5. Метод хромато-масс-спектрометрии**

Хромато-масс-спектрометрия – метод анализа смесей, главным образом органических веществ, и определения следовых количеств веществ в объеме жидкости. Является комбинацией двух самостоятельных методов – хроматографии и масс-спектрометрии. Масс-спектрометрия основана на ионизации молекул изучаемого вещества (аналита) с последующим разделением ионов по величине отношения массы к заряду и детектированием [380].

В работе использовали матрично-активированную лазерную десорбцию/ионизацию (МАЛДИ) – десорбционный метод «мягкой» ионизации, обусловленный воздействием импульсами лазерного излучения

на матрицу с анализируемым веществом. Матрица представляет собой материал, свойства которого обуславливают понижение деструктивных свойств лазерного излучения и ионизацию анализируемого вещества.

Хромато-масс-спектромерию образцов проводили на приборе ВЭЖХ с приставкой MALDI-TOF MS фирмы Bruker UltraFlex II, в качестве матрицы использовали  $\alpha$ -циано-4-оксикоричную кислоту, диапазон масс составил 50 – 1000  $m/z$  с массовой точностью 5 ppm и ионным источником GC/APCI [380].

#### 2.4.6. Метод получения изотерм сорбции

Для получения и построения изотерм сорбции использовали метод переменных концентраций. Для этого навески полимера массой  $0,2000 \pm 0,0002$  г в пересчете на абсолютно сухой полимер помещали в колбы и приливали постоянный объем раствора ( $200 \text{ см}^3$ ), содержащий анализируемую аминокислоту в различных концентрациях (в интервале от 0,05 до 0,2 моль/дм<sup>3</sup>). После установления равновесия (в течение 2 часов) полимер отделяли от раствора и определяли в нем содержание поглощенной аминокислоты по разности между концентрациями исходного и равновесного растворов [381].

Значения степеней извлечения ( $R, \%$ ) рассчитывали по уравнению:

$$R, \% = \frac{C_0 - C}{C_0} \cdot 100\% \quad , \quad 2.18$$

где  $C_0$  – концентрация определяемого соединения в водном растворе перед сорбцией, моль/дм<sup>3</sup>;  $C$  – концентрация в растворе после сорбции, моль/дм<sup>3</sup>.

Коэффициенты распределения ( $D$ ) вычисляли по уравнению:

$$D = \frac{R, \%}{(100 - R, \%)} \cdot \frac{V}{m} \quad , \quad 2.19$$

где  $V$  – объем анализируемого раствора ( $\text{см}^3$ ),  $m$  – масса навески сорбента (г).

Способность полимеров с молекулярными отпечатками распознавать молекулу-темплат оценивали с помощью параметра, который по аналогии с литературными данными называли импринтинг-фактором:

$$IF = \frac{D_{ПМО}}{D_{ПС}}, \quad 2.20$$

где  $D_{ПМО}$  – коэффициент распределения вещества на полимере с молекулярными отпечатками,  $D_{ПС}$  – коэффициент распределения вещества на полимере сравнения [76, 382].

#### 2.4.7. Метод изопиестирования

Метод изопиестирования широко применяется для изучения водно-солевых систем. Изопиестированием называется процесс выравнивания давления летучего компонента в замкнутом пространстве по истечении некоторого времени при условии, что взяты два или несколько образцов с различными концентрациями компонентов и что летучестью обладает только один компонент (в случае системы вода-соль при комнатной температуре).

Изучение закономерности взаимодействия воды с полимерами проводили в широком интервале относительных давлений водяного пара (активности воды  $a_w$ ) от 0,110 до 0,980 при температуре 298 К. Исследуемые полимеры приводили в изопиестическое равновесие до постоянной массы с насыщенными растворами солей, для которых известна активность воды: LiCl ( $a_w=0,110$ ), CaCl<sub>2</sub> ( $a_w=0,287$ ), NaBr ( $a_w=0,62$ ), NaCl ( $a_w=0,7528$ ), K<sub>2</sub>Cr<sub>2</sub>O<sub>7</sub> ( $a_w=0,98$ ). Количество поглощенной воды определяли гравиметрически. После достижения равновесия навески вынимали и рассчитывали количество поглощенной воды на один грамм сухого сорбента [383, 384].

## 2.5. Метод квантовой химии

Бурное развитие вычислительной техники и программного обеспечения привели к научной революции в области компьютерного моделирования в химии, что позволило теоретически исследовать неизвестные молекулы, интермедиаты, переходные состояния в химических реакциях и т.д. Опыт показывает, что результатам квантово-химических и молекулярно-динамических расчетов вполне можно доверять и что их экспериментальная проверка не всегда обязательна [385].

### 2.5.1. Метод Хартри-Фока и теория функционала плотности

Свойства гамильтониана системы многих электронов примечательны:

$$\left. \begin{aligned} H_{eff} \varphi_i(r_i) &= \varepsilon_i \varphi_i(r_i), i = 1, 2 \dots N \\ H_{eff} &= \sum_i (h_i + u_i) \end{aligned} \right\} \quad 2.21$$

Одноэлектронные волновые функции являются его собственными функциями, а собственные значения – одноэлектронными энергиями. Раскрывая это выражение получим:

$$h\varphi_k(r_1) + \sum_i \int \frac{1}{r_{12}} |\varphi_i(r_2)|^2 dr_2 \varphi_k(r_1) - \sum_i \int \frac{1}{r_{12}} \varphi_i^*(r_2) \varphi_k(r_2) dr_2 \varphi_k(r_1) = \varepsilon_k \varphi_k(r_1), \quad 2.22$$

где второй член – это сумма кулоновских интегралов  $I_{ij}$ , а третий – сумма обменных интегралов  $K_{ij}$ . Как видим, из одноэлектронного уравнения уходит коэффициент 1/2. Это связано с тем, что  $I_{ij}=I_{ji}$ , и  $K_{ij}=K_{ji}$ . и необходимо избежать двойного учета потенциального взаимодействия.

На практике весьма распространенный случай закрытых электронных оболочек:  $N=2n$ , где  $n$  – количество электронов с одинаково ориентированными спинами. Запишем одноэлектронную спин-орбиталь в виде:

$$\varphi_i^S = \varphi_i S(\alpha, \beta) \quad 2.23$$



Из условия ортонормированности мы легко можем получить, что уравнение Хартри-Фока для закрытых оболочек преобразуются к виду:

$$I_i \varphi_k(r_1) = \int \frac{1}{r_{12}} |\varphi_i(r_2)|^2 dr_1 \varphi_k(r_1), \quad 2.24$$

где введены операторы:

$$h \varphi_k + \sum_i (2I_i - K_i) \varphi_k = \varepsilon_k \varphi_k \quad 2.25$$

$$\text{и} \quad K_i \varphi_k(r_1) = \int \frac{1}{r_{12}} \varphi_i^*(r_2) \varphi_k(r_2) dr_1 \varphi_k(r_1) \quad 2.26$$

Как видно, уравнение разбилось на две части:

1. Часть, которая зависит только от положения одного электрона;
2. Часть, которая зависит от положения двух электронов.

При этом в качестве неизвестных получили и одноэлектронные волновые функции, и одноэлектронные энергии. Для того, чтобы решить такое уравнение, необходимо ввести понятие самосогласованного поля (ССП).

Метод СПП разбивается на несколько последовательных шагов, которые циклически выполняются пока решение не станет удовлетворять определенной точности.

1. На первом шаге выбираются пробные волновые функции  $\{\varphi_i^0(r_i)\}$
2. При помощи их строится двухэлектронный потенциал. Этот потенциал уже не зависит явно от координат каждого из электронов, так как является функцией интегральной.
3. На этом потенциале решается система одноэлектронных уравнений и получается новый набор одноэлектронных функций  $\{\varphi_i^j(r_i)\}$
4. Полученный результат сравнивается по точности с предыдущим, и если наблюдается существенные отличия, полученный набор считается пробным, а вся процедура повторяется с шага №1.

Таким образом, безусловно, упростилось уравнение Шредингера для молекул, однако остается неизвестно, в каком виде искать одноэлектронные волновые функции.

Выберем одноэлектронные волновые функции в виде:

$$\varphi_k(r_1) = \sum_a c_{ka} \chi_a(r_1) \quad 2.27$$

Очевидно, что  $\{\varphi_i(r_i)\}$  станет известно, если найти  $\{c_{ka}\}$ . Подставим теперь (2.24) в исходное уравнение:

$$\sum_a c_{ka} h \chi_a + \sum_i \sum_a c_{ka} (2I_i - K_i) \chi_a = \sum_a c_{ka} \varepsilon_k \chi_a \quad 2.28$$

Домножив на  $\chi_b^*$  и проинтегрировав, получим:

$$\sum_a c_{ka} h_{ba} + \sum_i c_{ka} \sum_a (2I_i - K_i)_{ba} = \sum_a c_{ka} \varepsilon_k \int \chi_b^* \chi_a dr_1, b, k = 1, 2, 3 \dots n \quad 2.29$$

$$a \quad h_{ba} = \int \chi_b^* h \chi_a dr_1 \quad 2.30$$

$$(2I_i - K_i)_{ba} \sum_a c_{ka} = \int \chi_b^* (2I_i - K_i) \chi_a dr_1 \quad 2.31$$

Вводится оператор Фока  $F \equiv h + \sum_i (2I_i - K_i)$  2.32

и обозначается  $S_{ba} = \int \chi_b^* \chi_a dr_1$  Тогда уравнение переписется на собственные значения в виде:

$$F \varphi_k = \varepsilon_k \varphi_k \quad 2.33$$

Учитывая разложение (2.22) для одноэлектронных орбиталей, уравнение (2.28) будет выглядеть:

$$\sum_i c_{ka} (F_{ba} - S_{ba} \varepsilon_k) = 0 \quad 2.34$$

На первый взгляд это однородная система алгебраических уравнений, в котором искомыми являются  $\{c_{ka}\}$ . Однако это не так, потому что  $I_i$  и  $K_i$  определяются при помощи искомых функций. Матричные элементы  $F_{ab}$  содержат произведения коэффициентов атомных орбиталей в одноэлектронном приближении, поэтому эта система нелинейная.

При применении метода последовательных приближений

определяется стартовый набор волновых функций, подставив  $\{c_{ka}^0\}$ . Тем самым определяется набор  $\{\varphi_k^0\}$  и двухэлектронный потенциал и все матричные элементы  $(F_{ba}^0, S_{ba}^0, \varepsilon_k^0)$ . Уравнения Хартри–Фока для стартового набора волновых функций выглядят как:

$$\sum_i c_{ka}^1 (F_{ba}^0 - S_{ba}^0 \varepsilon_k^0) = 0, \quad 2.35$$

где  $\{c_{ka}^1\}$  – уже новый набор коэффициентов. Это уже система действительно линейных однородных уравнений:

$$\det \| F_{ba}^0 - S_{ba}^0 \varepsilon_k^0 \| = 0 \quad 2.36$$

Раскрывая которое, мы получим:

$$\begin{vmatrix} F_{11}^0 - S_{11}^0 \varepsilon_1^0 & F_{12}^0 - S_{12}^0 \varepsilon_1^0 & \dots \\ F_{21}^0 - S_{21}^0 \varepsilon_2^0 & F_{22}^0 - S_{22}^0 \varepsilon_2^0 & \dots \\ \dots & \dots & \dots \end{vmatrix} = 0 \quad 2.37$$

Сейчас уже  $F_{ba}^0, S_{ba}^0$  определены и необходимо подобрать только набор  $\{\varepsilon_k^0\}$  собственных значений. Эта система уравнений называется вековой. После подстановки  $\{\varepsilon_k^0\}$  в (2.37) решение системы становится нетривиальным и становятся известны наборы  $\{c_{ka}^1\}$  и  $\{\varphi_k^1\}$

$$\varphi_k^1 = \sum_a c_{ka}^1 \chi_a(r_1) \quad 2.38$$

После этого строится полноэлектронная волновая функция  $\bar{\Phi}(r_1, r_2, r_3, \dots, r_N)$ . Процедура повторяется по методу ССП до тех пор, пока получаемые волновые функции и энергии не будут неким минимальным образом отличаться от предыдущих.

В качестве базиса в настоящее время используют базис атомных орбиталей, т.е. решений, получаемых для свободных атомов. Такой выбор обуславливается тем, что вблизи ядра движения электронов мало отличаются по характеру от такового для свободных атомов. Так как расчет производится

приближенно, берутся не точные атомные орбитали, а так называемые функции Слетера:

$$\Psi(r, \theta, \varphi) = R(r) Y_{lm}(\theta, \varphi)$$

$$R(r) = A r^{(n^* - 1)} \exp\left(-\frac{(Z - \gamma)r}{n^* a}\right), \quad 2.39$$

где  $A$  - нормировочный множитель,  $n^*$  - эффективное главное квантовое число,  $\gamma$  - параметр экранировки,  $a$  - боровский радиус.

Как видим, функции Слетера - это функции водородоподобного атома, при этом они все имеют узел на ядре. Основные МО (энергия ниже 30 эВ) часто выбираются в виде соответствующих атомных состояний.

В настоящее время существует большое количество вариантов упрощения решения уравнений метода Хартри–Фока–Рутаана, основанные на параметризации матричных элементов и игнорировании ряда из них, упрощения вида обменного члена и многих других, одним из которых является метод теории функционала плотности [385].

Основная цель теории функционала плотности – при описании электронной подсистемы заменить многоэлектронную волновую функцию электронной плотностью. Это ведет к существенному упрощению задачи, поскольку многоэлектронная волновая функция зависит от  $3N$  переменных – по 3 пространственных координаты на каждый из  $N$  электронов, в то время как плотность – функция лишь трех пространственных координат.

Как правило, метод теории функционала плотности используется совместно с формализмом Кона–Шэма, в рамках которого трудноразрешимая задача об описании нескольких взаимодействующих электронов в статическом внешнем поле (атомных ядер) сводится к более простой задаче о независимых электронах, которые движутся в некотором эффективном потенциале. Этот эффективный потенциал включает в себя статический потенциал атомных ядер, а также учитывает кулоновские эффекты, в частности, обменное взаимодействие и электронную корреляцию [385, 386].

Описание двух последних взаимодействий и представляет собой основную сложность метода теории функционала плотности в формулировке Кона–Шэма. Простейшим приближением здесь является приближение локальной плотности, основанное на точном расчете обменной энергии для пространственно однородного электронного газа, который может быть выполнен в рамках модели Томаса-Ферми и из которого можно получить также и корреляционную энергию электронного газа.

Метод теории функционала плотности широко применяется для расчетов в физике твердого тела с 1970-х годов. В ряде случаев даже использование простого приближения локальной плотности дает удовлетворительные результаты, соответствующие экспериментальным данным, причем вычислительная сложность метода невысока относительно других подходов к проблеме многих частиц в квантовой механике. Тем не менее, долгое время метод был недостаточно точен для расчетов в области квантовой химии пока в 1990-х годах не произошел заметный сдвиг в описании обменного и корреляционного взаимодействий. В настоящее время метод теории функционала плотности является главным подходом в обеих областях. Впрочем, несмотря на прогресс в теории все еще имеются проблемы в приложении метода к описанию межмолекулярных сил, в особенности Ван-дер-Ваальсовых сил и дисперсионного взаимодействия, а также в расчетах ширины запрещенной зоны в полупроводниках [385, 386].

Согласно приближению Борна – Оппенгеймера, которое применяется в большинстве расчетов электронной структуры, ядра, входящие в состав рассматриваемой системы, считаются неподвижными. Электростатический потенциал  $V$ , создаваемый этими «неподвижными» ядрами, является внешним для электронов. Стационарное состояние электронов описывается волновой функцией  $\Psi(\vec{r}_1, \dots, \vec{r}_N)$ , которая является решением уравнения Шредингера

$$H\Psi = [T + V + U]\Psi = \left[ \sum_i^N -\frac{\hbar^2}{2m} \nabla_i^2 + \sum_i^N V(\vec{r}_i) + \sum_{i<j}^N U(\vec{r}_i, \vec{r}_j) \right] \Psi = E\Psi, \quad 2.40$$

где  $H$  – гамильтониан электронной подсистемы,  $N$  – количество электронов,  $U$  описывает электрон-электронное взаимодействие. Операторы  $T$  и  $U$  одинаковы для всех систем, в то время как вид  $V$  зависит от конкретной системы. Как видно, основное отличие одночастичной задачи от задачи многих тел состоит в наличии слагаемого, описывающего электрон-электронное взаимодействие,  $U$ . Существует большое количество методов решения многочастичного уравнения Шредингера, основанных на разложении волновой функции с использованием определителя Слеттера. Простейший из них – метод Хартри-Фока, на основе которого развит ряд современных методов. Общей проблемой для них является значительная вычислительная трудоемкость, из-за которой область применения метода Хартри-Фока и производных от него ограничена не слишком большими системами [385, 386].

Метод теории функционала плотности в значительной степени решает проблему расчета систем, включающих большое число частиц, путем сведения задачи о системе многих тел с потенциалом электрон-электронного взаимодействия  $U$  к одночастичной задаче, в которой слагаемое  $U$  отсутствует.

Плотность частиц  $n(\vec{r})$ , с помощью которой и строится формализм теории функционала плотности, задается выражением

$$n(\vec{r}) = N \int d^3r_2 \int d^3r_3 \dots \int d^3r_N \Psi^*(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_N) \Psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_N) \quad 2.41$$

Хоэнберг и Кон в 1964 показали, что это выражение может быть обращено: по заданной плотности частиц в основном состоянии,  $n_0(\vec{r})$ , можно найти соответствующую волновую функцию основного состояния  $\Psi_0(\vec{r}_1, \dots, \vec{r}_N)$ . Иными словами,  $\Psi_0$  – единственный функционал от  $n_0$ ,

$$\text{то есть} \quad \Psi_0 = \Psi_0[n_0] \quad 2.42$$

а следовательно, все остальные наблюдаемые физические величины  $O$  также являются функционалами  $n_0$ :

$$\langle O \rangle [n_0] = \langle \Psi_0 [n_0] | O | \Psi_0 [n_0] \rangle \quad 2.43$$

В частности, для энергии основного состояния можно записать

$$E_0 = E [n_0] = \langle \Psi_0 [n_0] | T + V + U | \Psi_0 [n_0] \rangle, \quad 2.44$$

где вклад внешнего потенциала  $n_0 \langle \Psi_0 [n_0] | V | \Psi_0 [n_0] \rangle$  может быть переписан через плотность частиц:

$$V [n] = \int V(\vec{r}) n(\vec{r}) d^3 r \quad 2.45$$

Функционалы  $T[n]$  и  $U[n]$  одинаковы для всех систем, а  $V[n]$ , очевидно, зависит от вида рассматриваемой системы. Для заданной системы вид  $V$  известен, и можно минимизировать функционал

$$E [n] = T [n] + U [n] + \int V(\vec{r}) n(\vec{r}) d^3 r \quad 2.46$$

относительно распределения плотности частиц  $n(\vec{r})$ , если, конечно, имеются выражения для  $T[n]$  и  $U[n]$ . В результате минимизации получается плотность частиц в основном состоянии,  $n_0$ , а вместе с ней и все наблюдаемые в основном состоянии величины.

Вариационная задача отыскания минимума функционала энергии  $E[n]$  может быть решена с помощью метода множителей Лагранжа, как это и было сделано Коном и Шэмом в 1965 г. Таким образом, функционал энергии в приведенном выше выражении может быть записан как эффективный функционал плотности частиц в одночастичной системе:

$$E_s [n] = \langle \Psi_s [n] | T_s + V_s | \Psi_s [n] \rangle, \quad 2.47$$

где  $T_s$  означает кинетическую энергию свободной частицы, а  $V_s$  – эффективный внешний потенциал для электронной подсистемы. Ясно, что

$n_s(\vec{r}) \stackrel{def}{=} n(\vec{r})$ , если  $V_s$  взят в виде

$$V_s = V + U + (T - T_s) \quad 2.48$$

Решение так называемых уравнений Кона–Шэма для вспомогательной системы, из которой исключено электрон-электронное взаимодействие,

$$\left[ -\frac{\hbar^2}{2m} \nabla^2 + V_s(\vec{r}_i) \right] \phi_i(\vec{r}_i) = \epsilon_i \phi_i(\vec{r}_i), \quad 2.49$$

дает орбитали  $\phi_i$ , по которым восстанавливается электронная плотность  $n(\vec{r})$ , исходной многочастичной системы:

$$n(\vec{r}) \stackrel{def}{=} n_s(\vec{r}) = \sum_i^N |\phi_i(\vec{r})|^2 \quad 2.50$$

Эффективный одночастичный потенциал  $V_s$  записывается как

$$V_s = V + \int \frac{e^2 n_s(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d^3 r' + V_{XC}[n_s(\vec{r})], \quad 2.51$$

где второе слагаемое – слагаемое Хартри – описывает электрон-электронное кулоновское отталкивание, а последнее слагаемое  $V_{XC}$  называется обменно-корреляционным потенциалом. Здесь  $V_{XC}$  включает все многочастичные взаимодействия.

Поскольку слагаемое Хартри и член  $V_{XC}$  зависят от плотности  $n(\vec{r})$ , которая зависит от  $\phi_i$ , которая, в свою очередь, зависит от  $V_s$ , решение самосогласованных уравнений Кона–Шэма может быть произведено с помощью итеративной процедуры последовательных приближений. Как правило, отталкиваясь от начального приближения для  $n(\vec{r})$ , рассчитывается соответствующее слагаемое  $V_s$ , для которого затем решаются уравнения Кона–Шэма, из которых получается  $\phi_i$ . Отсюда можно получить следующее приближение для плотности и т.д. [386].

Основная проблема, связанная с методом теории функционала плотности, заключается в том, что точные аналитические выражения для функционалов обменной и корреляционной энергии известны только для частного случая газа свободных электронов. Тем не менее, существующие приближения позволяют рассчитать ряд физических величин с достаточной точностью. В физических приложениях наиболее распространено приближение локальной плотности, в котором принято, что функционал,



вычисляемый для некоторой точки пространства, зависит только от плотности в этой точке [386]:

$$E_{XC}[n] = \int \epsilon_{XC}(n) n(r) d^3r \quad 2.52$$

Приближение локальной спиновой плотности является непосредственным обобщением приближения локальной плотности, учитывающим спин электрона:

$$E_{XC}[n_{\uparrow}, n_{\downarrow}] = \int \epsilon_{XC}(n_{\uparrow}, n_{\downarrow}) n(r) d^3r \quad 2.53$$

Достаточно точное выражение для плотности обменно-корреляционной энергии  $\epsilon_{XC}(n_{\uparrow}, n_{\downarrow})$  было получено с помощью квантового метода Монте-Карло при расчетах газа свободных электронов.

Метод обобщенного градиентного приближения (CGA) также является локальным, но в отличие от метода локальной плотности учитывает градиент плотности в точке рассмотрения:

$$E_{XC}[n_{\uparrow}, n_{\downarrow}] = \int \epsilon_{XC}(n_{\uparrow}, n_{\downarrow}, \vec{\nabla} n_{\uparrow}, \vec{\nabla} n_{\downarrow}) n(r) d^3r \quad 2.54$$

Использование этого приближения дает хорошие результаты при расчете геометрии и энергии основного состояния молекул.

Существуют и более точные приближения, которые в значительной степени позволяют решить проблему вычисления функционала обменно-корреляционной энергии [387].

В расчетах квантовой химии одним из распространенных является вид обменного функционала, называемый BLYP (Becke, Lee, Yang, Parr). Еще более широко распространено приближение B3LYP, которое основано на гибридном функционале, в котором обменная энергия рассчитывается с привлечением точного результата, полученного методом Хартри – Фока.

В целом текущее состояние метода теории функционала плотности таково, что невозможно оценить погрешность расчета, не сравнивая его результаты с другими подходами или с результатами экспериментов.

### 2.5.2. Характеристики вычисляемых параметров

Энергия взаимодействия между двумя атомами или молекулами А и В обычно рассчитывается как разница между энергиями комплекса АВ и его компонентов А и В:

$$E_{\text{взаим}} = E(\text{AB}, r_c) - E(\text{A}, r_e) - E(\text{B}, r_e), \quad 2.55$$

где  $r_c$  обозначает геометрию комплекса АВ, а  $r_e$  – обозначает геометрию реагентов.

Энергия взаимодействия, посчитанная с помощью уравнения (2.53), часто оказывается слишком большой, что приводит к некоторым трудностям для систем, связанных через дисперсионные взаимодействия и водородные связи. В действительности причиной, лежащей в основе ухудшения результатов с увеличением размера базисного набора, является то, что плохое описание дисперсионного взаимодействия компенсируется использованием маленького базисного набора. Меленькие базисные наборы стабилизируют комплекс больше, чем отдельные компоненты из-за суперпозиционной ошибки базисного набора (BSSE). Это происходит потому, что волновая функция мономера гораздо меньше разрыхляется на базисные функции, чем волновая функция комплекса [388].

Одним из очевидных решений проблемы суперпозиционной ошибки базисного набора является использование крайне большого базисного набора. Однако это практически невыполнимо для большинства химически интересных систем. Второй подход, названный методом противовеса, заключается в приближенном методе оценки значения BSSE. В то время как описание продукта комплекса не изменяется в методе противовеса, отдельные компоненты обеспечиваются базисными наборами одинакового размера в мономерах. Энергия взаимодействия, скорректированная методом противовеса, в самом простом случае может быть посчитана, как

$$E_{\text{взаим}} = E(\text{AB}, r_c)^{\text{AB}} - E(\text{A}, r_e)^{\text{AB}} - E(\text{B}, r_e)^{\text{AB}}, \quad 2.56$$

где верхний индекс АВ обозначает, что комплекс и отдельные компоненты посчитаны в одинаковых абсолютных базисах [388].

Для больших систем, таких как комплексы с водородными связями, возникает дополнительный вопрос размещения орбиталей «призраков». Это становится проблематичным, как только структуры мономеров существенно изменяются при образовании димера. В этой ситуации не существует уникального способа размещения орбиталей «призраков». Формальное разделение процесса образования комплекса на два отдельных этапа предлагает решение проблемы:

1. Деформация компонентов А и В из их равновесной структуры в их предполагаемые структуры в комплексе.
2. Образование комплекса АВ из деформированных компонентов.

Поправка методом противовеса, согласно определению, в уравнении (2.54) покрывает оба этапа, даже если нет причины предполагать, что на 1-ом этапе нужна такая обработка. Следовательно, измененная формула для вычисления поправки выглядит:

$$E_{\text{взаим,мп}} = E(\text{AB}, r_c)^{\text{AB}} - E(\text{A}, r_c)^{\text{AB}} - E(\text{B}, r_c)^{\text{AB}} + E_{\text{деф}}, \quad 2.57$$

где  $E_{\text{деф.}} = [E(\text{A}, r_c) - E(\text{A}, r_e)] + [E(\text{B}, r_c) - E(\text{B}, r_e)]$ .

Поправка методом противовеса, естественно, тем меньше, чем больше начальный базисный набор.

Хотя нет однозначного определения как много электронов принадлежат атому в молекуле или кластере, тем не менее доказана полезность применения во многих случаях так называемого анализа заселенности. Из-за своей простоты анализ заселенности по Малликену приобрел большую популярность [389].

Общее число электронов в системе с закрытой оболочкой может быть представлено через интеграл электронной плотности в виде:

$$N = \int dr \rho(r) = 2 \sum_{i=1}^{N/2} \int dr \Psi_i^*(r) \Psi_i(r) = \quad 2.58$$

$$= 2 \sum_{i=1}^{N/2} \sum_{\mu=1}^K \sum_{\nu=1}^K C_{\mu i}^* C_{\nu i} \int dr b_{\mu}^*(r) b_{\nu}(r) = 2 \sum_{i=1}^{N/2} \sum_{\mu=1}^K \sum_{\nu=1}^K C_{\mu i}^* C_{\nu i} S_{\mu\nu} \quad 2.59$$

Определяя матрицу плотности как  $P_{v\mu} = 2 \sum C_{\mu i}^* C_{vi}$ ,  $N$  принимает следующую упрощенную форму:

$$N = \sum_{\mu=1}^K \sum_{v=1}^K P_{v\mu} S_{\mu v} = \sum_{\mu=1}^K (PS)_{\mu\mu} = tr(PS) \quad 2.60$$

$(PS)_{\mu\mu}$  может быть интерпретирован как заряд, связанный с базисной функцией  $b_{\mu}$ . Парциальный след

$$\rho_M(A) = \sum_{\mu \in A} (PS)_{\mu\mu} \quad 2.61$$

с суммой, пробегающей все базисные функции, которые сосредоточены на атоме с позицией  $R_A$ , называется зарядом Малликена этого атома. Отсюда видно, что определение заряда Малликена является существенным, если базисный набор состоит из базисных функций, которые могут быть соотнесены с атомным местоположением.

Заряд Малликена для систем с открытой оболочкой определяется при внесении соответствующих изменений. Спиновая плотность Малликена  $\rho_s$  определяется как разность между зарядами Малликена электронов со спинами вверх и со спинами вниз. Суммирование зарядов Малликена по всем атомам равно общему числу электронов в системе. Аналогично суммирование спиновых плотностей Малликена равно общему спину системы. Следует отметить, что спиновая плотность Малликена на самом деле не спиновая плотность, а некая интегральная спиновая плотность, т.е. спин [389].

Также проводился расчет частот ИК-спектров для полученных структур. Для сравнения рассчитанных частот с экспериментальными необходимо введение масштабирующих множителей. Для расчета возможно введение только одного масштабирующего множителя  $a = 0,889$  [390].

По полученным данным энергия водородных связей в кДж/моль определяется из формулы:

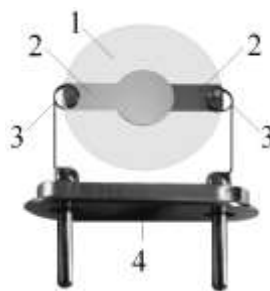
$$E_H = (3700 - \nu_{OH})/3700 \cdot 62,5. \quad 2.62$$

## 2.6. Аппаратура и способы определения аналитов пьезоэлектрическими сенсорами

### 2.6.1. Пьезоэлектрические сенсоры

Во всех экспериментах в качестве физического преобразователя использовали промышленные пьезоэлектрические кварцевые резонаторы АТ-среза (производство ОАО «Пьезокварц», Москва) с серебряными электродами диаметром 5 мм и толщиной 0,3 мм с номинальной резонансной частотой колебаний 2 – 4 МГц. Схема пьезоэлектрического резонатора приведена на рисунке 2.7.

Кварцевый диск, подобный представленному на рисунке 2.7, колеблется с определенной частотой, которую измеряют частотомером. Кристаллы кварца могут быть шероховатыми или гладкими, прозрачными или непрозрачными. Однако для жидкой фазы предпочтительно использовать гладкие кристаллы, т.к. жидкость может попадать в поры шероховатых кристаллов, что приведет к ложному изменению частоты. Толщина кристалла определяет резонансную частоту, которая в свою очередь определяет чувствительность к массе. Более тонкие устройства имеют более высокие резонансные частоты, однако такие устройства недолговечны [33].



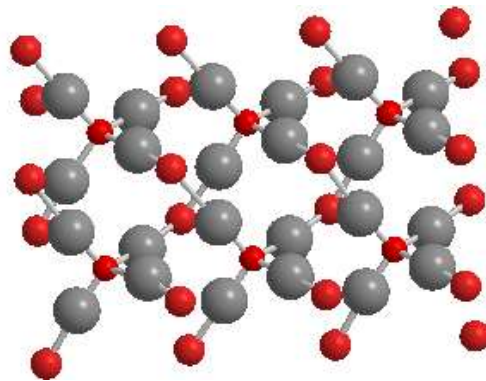
**Рис. 2.7.** Пьезоэлектрический резонатор

1 – кристалл кварца; 2 – электроды; 3 – электропровод; 4 – крепеж

Серебряные электроды на поверхности кварцевого резонатора имеют толщину 1 – 1,5 мкм. При атмосферном давлении серебро обладает гранецентрированной кубической решеткой, при комнатной температуре

период решетки  $a=0,40862$  нм. Радиус октаэдрических междоузлий  $0,106$  нм, тетраэдрических  $0,032$  нм [391].

В гранецентрированной кубической решетке атомами заняты вершины и центры граней кубической элементарной ячейки, так что на каждую такую ячейку приходится  $8/8$  атомов в вершинах и  $6/2$  в центрах граней. Кристаллическая решетка оксида серебра (I) изображена на рисунке 2.8. Данная структура состоит из двух эквивалентных подрешеток, одна решетка переходит в другую при трансляции на  $(00\frac{1}{2})$  [392]. Период решетки  $\text{Ag}_2\text{O}$  составляет  $0,4727$  нм. Длина связи  $\text{Ag}-\text{O}$  равна  $0,2050$  нм [393].



**Рис. 2.8.** Кристаллическая структура оксида серебра (I)

При нагревании на воздухе до температуры менее  $453 - 463$  К поверхность твердого серебра окисляется до  $\text{Ag}_2\text{O}$ , но слой оксидной пленки визуально не обнаруживается. Нагрев при атмосферном давлении до более высоких температур приводит не к созданию поверхностного слоя оксидной пленки, а к растворению кислорода в междоузлиях серебряной матрицы [394].

#### *Способы модификации поверхности пьезокварцевого резонатора*

Модификация поверхности производилась путем нанесения предполимеризационной смеси с помощью микрошпателя ровным слоем по всей окружности электрода. Объем наносимого модификатора колеблется от  $1$  до  $5$  мкл в зависимости от свойств используемого вещества.

После нанесения модифицированную поверхность сушили на воздухе при температуре  $25\pm 1^\circ\text{C}$  либо в сушильном шкафу при температуре  $50^\circ\text{C}$ . По окончании высыхания устройство можно использовать в работе.

### **2.6.2. Пробоподготовка образцов лекарственных препаратов и стандартных растворов аминокислот**

*Приготовление растворов аминокислот.* Стандартные растворы аминокислот готовили по навеске, взятой на аналитических весах с точностью до  $2 \cdot 10^{-4}$  г. Затем методом последовательного разбавления готовили серию растворов с концентрациями до  $1,0 \cdot 10^{-6}$  моль/дм<sup>3</sup>. В работе использовали аминокислоты квалификации «фармакопейные» или «ч.д.а.».

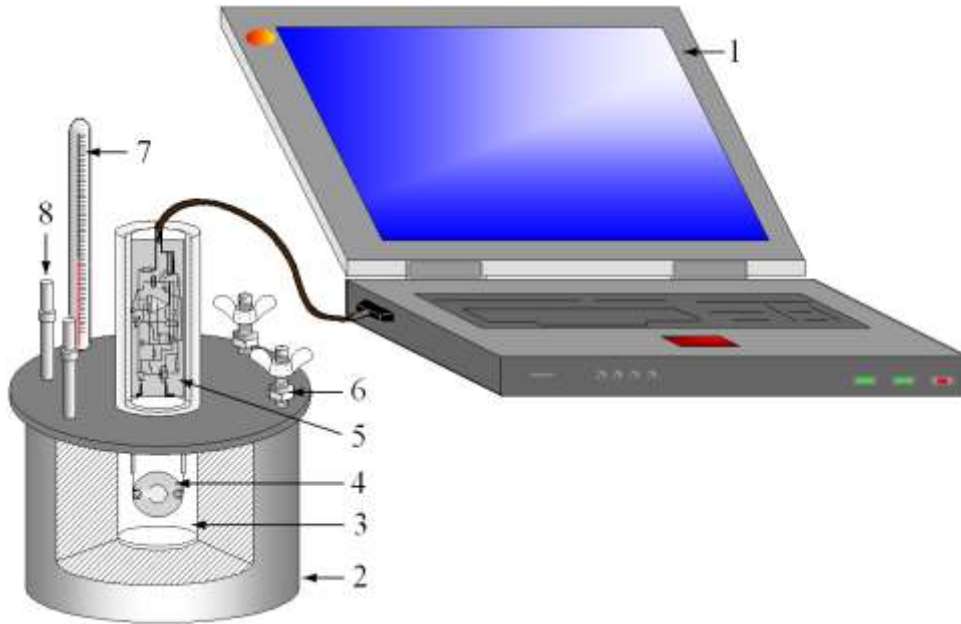
*Приготовление растворов лекарственных препаратов.* Лекарственные препараты, содержащие аминокислоты, переводили в водные растворы по методике, представленной в работе [395]. Для этого растирали в порошок 20 таблеток, отбирали на аналитических весах необходимую навеску порошка, помещали в мерную колбу на 100 см<sup>3</sup>, растворяли в горячей воде. После охлаждения раствор доводили дистиллированной водой до метки и фильтровали через стеклянный фильтр №3 для удаления стеарата магния.

### **2.6.3. Способы измерений с использованием пьезоэлектрического сенсора**

В работе использовали установки для определения аналитов пьезоэлектрическими сенсорами в водных средах, разработанные на кафедре физики ВИ МВД России (Рис. 2.9) и на кафедре аналитической химии Воронежского государственного университета (Рис.2.10).

*Условия проведения исследований.* Сигнал пьезоэлектрического сенсора фиксировали при контакте с растворами в статических условиях. Эксперименты проводили при температуре  $25 \pm 0,1^\circ\text{C}$ . Все измерения выполняли, переходя от разбавленных растворов к более концентрированным. Для каждой концентрации аминокислоты эксперимент повторяли не менее трех раз. По полученным результатам строили графики зависимости разности частот колебаний пьезоэлектрического сенсора в дистиллированной воде и в растворах от концентрации аминокислоты.

1. Установка, разработанная на кафедре физики ВИ МВД России (Рис.2.9)



**Рис. 2.9.** Схема установки для анализа в жидких средах  
 1 – компьютер; 2 – термостат; 3 – ячейка с измеряемой жидкостью; 4 – пьезокварцевый резонатор; 5 – электронный блок; 6 – винты термоэлемента; 7 – термометр; 8 – штуцеры системы охлаждения

В ячейку емкостью  $4,0 \text{ см}^3$  вносили дистиллированную воду, погружали полностью пьезоэлектрический сенсор и регистрировали сигнал ( $f_1$ ). Затем воду удаляли, вносили анализируемый раствор, предварительно ополоснув ячейку небольшим его количеством, и записывали сигнал ( $f_2$ ). Считывание сигнала проводили через каждые 5 с, регистрируя 10 значений, после чего раствор удаляли из ячейки.

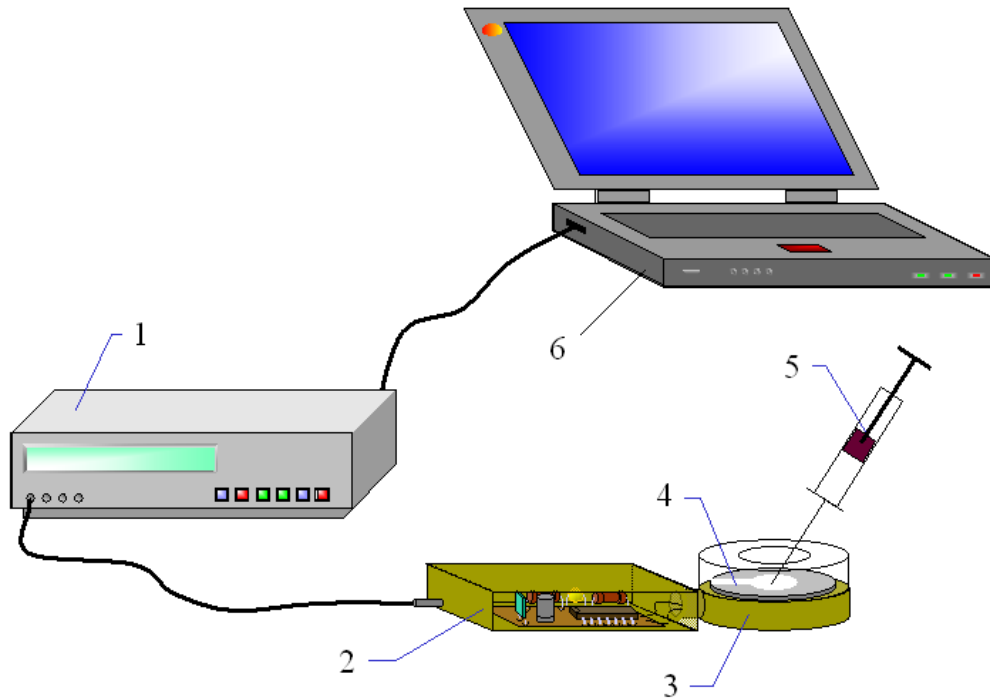
Относительный сдвиг частоты  $\Delta f$  вычисляли по уравнению:

$$\Delta f = f_1 - f_2 , \quad 2.63$$

где  $f_1$  – частота колебаний сенсора в дистиллированной воде, кГц;  $f_2$  – частота колебаний сенсора в анализируемом растворе, кГц [396].



2. Установка, разработанная на кафедре аналитической химии ВГУ (Рис.2.10)



**Рис. 2.10.** Схема установки для определения аминокислот с пьезоэлектрическим сенсором

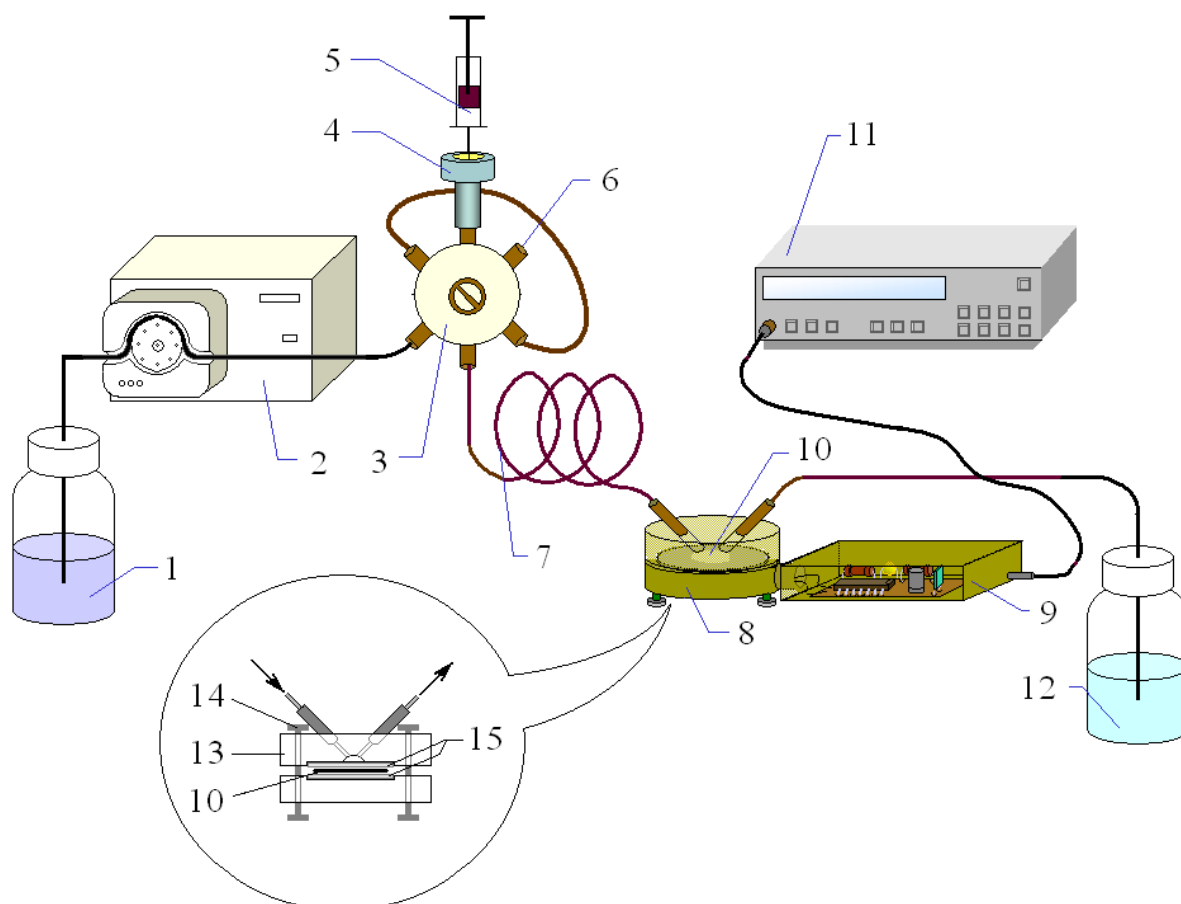
1 – частотомер; 2 – генератор; 3 – ячейка;  
4 – пьезоэлектрический сенсор; 5 – шприц для ввода пробы; 6 – компьютер

Сенсор закрепляли в горизонтальном положении. Включали прибор и регистрировали показания сенсора без нагрузки «на воздухе». Затем на поверхность электрода микрошприцем ( $V = 10$  мкл) наносили дистиллированную воду и регистрировали сигнал ( $f_1$ ). Воду удаляли полоской фильтровальной бумаги, ждали 5 – 10 с пока показания сенсора не вернуться к исходному значению «на воздухе», наносили такой же объем анализируемого раствора и записывали сигнал ( $f_2$ ). Считывание сигнала проводили через каждую секунду, регистрируя 10 значений, после чего раствор удаляли полоской фильтровальной бумаги. Относительный сдвиг частоты  $\Delta f$  вычисляли по уравнению 2.63.

Для регистрации показаний использовали частотомер АКТАКОМ-8223.

### 3. Установка для проточно-инжекционного определения аминокислот

Установка состояла из перистальтического насоса (скорость потока носителя  $0,9 \text{ см}^3/\text{мин}$ ), дозатора (объем пробы 100 мкл), смесительной спирали (внутренний диаметр 0,5 мм, длина 50 см) и ячейки детектирования с пьезоэлектрическим сенсором, подключенным к частотомеру (Рис. 2.11).



**Рис. 2.11.** Схема установки для проточно-инжекционного определения аминокислот с пьезокварцевым детектором

1 – элюент; 2 – перистальтический насос; 3 – петлевой кран-дозатор; 4 – место ввода пробы; 5 – шприц для ввода пробы; 6 – слив; 7 – смесительная спираль; 8 – измерительная ячейка; 9 – генератор; 10 – пьезосенсор; 11 – частотомер; 12 – слив; 13 – пластины из оргстекла; 14 – стягивающие винты; 15 – силиконовые прокладки

В начале записывали частоты колебаний кварца не нагруженного, затем емкость с элюентом подключали к перистальтическому насосу, выставляли скорость потока жидкости и, дождавшись заполнения всей системы элюентом и установления стабильных показаний частотомера

(стабильной нулевой линии), вводили анализируемую пробу объемом 100 мкл и регистрировали показания частотомера. После полного вымывания пробы из ячейки (показания частотомера возвращались к исходным) вводили следующую пробу. Так были записаны значения частоты колебаний пьезоэлектрического сенсора для каждого из градуировочных растворов.

Ячейка представляла собой две пластины из органического стекла, разделенных силиконовыми прокладками, между которыми закреплен пьезокварцевый сенсор. В одной из пластин расположены сквозные каналы, обеспечивающие поступление жидкости в центр электрода сенсора, где чувствительность максимальна (Рис. 2.11).

После введения каждой пробы фиксировали резонансную частоту пьезоэлектрического сенсора и вычисляли относительный сдвиг частоты  $\Delta f$  по уравнению:

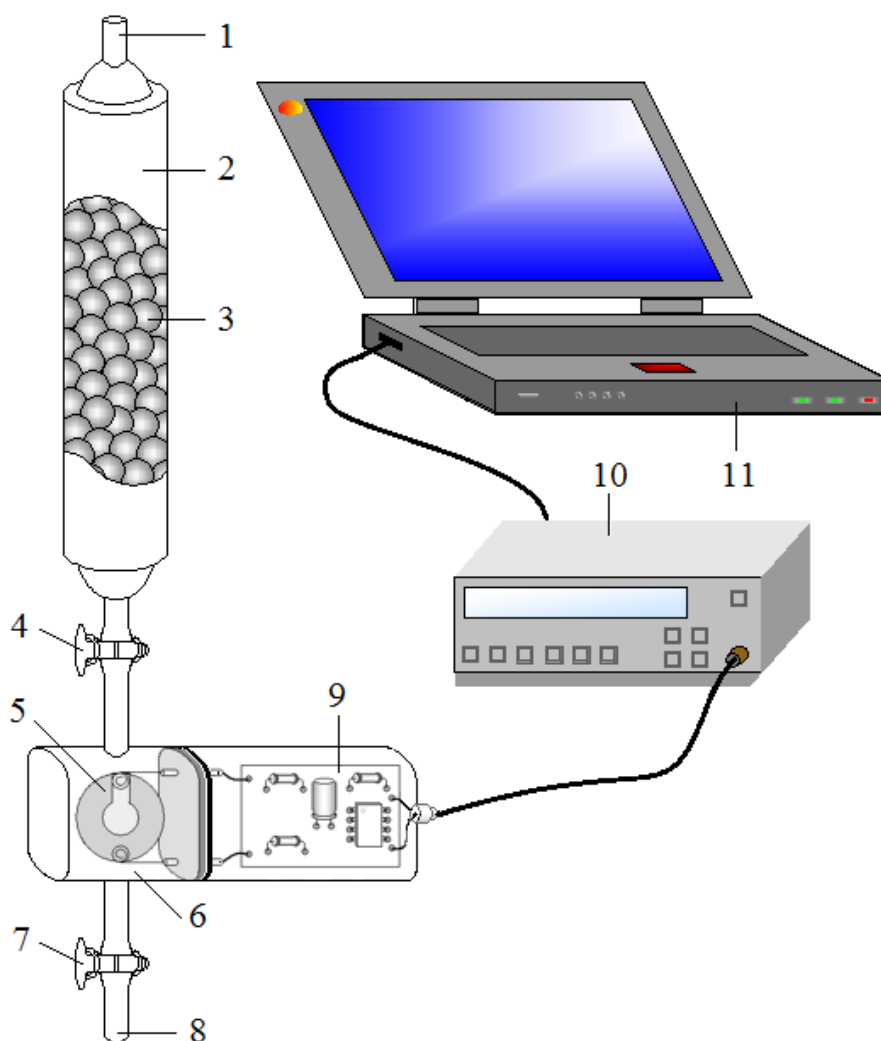
$$\Delta f = f_2 - f_1, \quad 2.64$$

где  $f_1$  и  $f_2$  – частоты колебаний сенсора в элюенте и в анализируемом растворе соответственно, кГц.

#### *4. Установка для определения аминокислот после ионообменного разделения технологических растворов*

Схема установки представлена на рисунке 2.12. На выходе из ионообменной колонки была установлена камера с пьезосенсором. Детектирование проводили в режиме реального времени как немодифицированным, так и модифицированным пьезосенсором. Пьезосенсоры модифицировали полимерами с молекулярными отпечатками.

При выполнении эксперимента использовали кварцевые резонаторы АТ-среза с номинальной резонансной частотой колебаний 4,608 МГц. Изменение частоты колебаний пьезокварцевого сенсора регистрировали частотомером, подключенным к компьютеру [397].



**Рис. 2.12.** Схема установки пьезорезонансного сенсора, используемого в качестве детектора в ионообменных системах выделения, разделения или концентрирования веществ [397]

1 – ввод смеси веществ; 2 – ионообменная колонна; 3 – ионообменный материал; 4 – кран для регулирования скорости потока; 5 – пьезокварцевый резонатор; 6 – ячейка; 7 – выходной кран; 8 – выход элюата; 9 – электрическая схема генератора; 10 – частотомер; 11 – компьютер.

В канал 1 (Рис. 2.12) вводили смесь аминокислот. После заполнения ячейки 9 элюатом регистрировали аналитический сигнал пьезосенсора 5. Затем элюат удаляли через канал с краном 10, снова заполняли ячейку раствором и регистрировали сигнал сенсора. Эксперимент проводили пока весь объем смеси аминокислот и промывочной жидкости не пройдет через

колонку. По градуировочным графикам находили концентрации аминокислот в пробах.

По окончании анализа пьезоэлектрический сенсор удаляли из ячейки, сенсор регенерировали в дистиллированной воде и сушили в сушильном шкафу при температуре 50°C в течение 2 ч. до выхода сигнала сенсора на начальный уровень. После этого сенсор готов для проведения следующего измерения (анализа) [397].

##### *5. Установка для термогравиметрического анализа*

Для оценки кинетики термической имидизации была собрана установка, состоящая из термостата; ячейки с пьезосенсором, подключенной к частотомеру и компьютеру; термодатчика ТРМ-202М. Компьютер регистрировал изменение частоты пьезосенсора и температуры в течение заданного времени. Время термообработки фиксировалось с точностью  $\pm 1$  с, температура – с точностью  $\pm 0,1^\circ$ . По полученным данным строили термогравиметрическую кривую изменения массы изучаемого объекта от температуры и времени.

Оценку надежности полученных экспериментальных данных проводили методом математической статистики для малых выборок [398 – 404]. Статистическая обработка результатов представлена в таблицах Приложения.

## Глава 3. ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ПЬЕЗОСЕНСОРОВ

Хотя идея резонансных сенсоров не нова, с появлением современных материалов, технологий и возможностей моделирования открылись широкие перспективы для разработки миниатюрных устройств. Так пьезоэлектрические сенсоры могут быть использованы для измерения массы, потока жидкости, плотности, вязкости, усилия, давления и т.д.

Существуют различные подходы к рассмотрению работы пьезокварцевых сенсоров. Один из них основан на использовании уравнения Sauerbrey (1.4), другой учитывает комплексное акустическое сопротивление (импеданс) системы.

### 3.1. Сенсоры на основе пьезорезонаторов, чувствительные к акустической нагрузке, комплексному сопротивлению $Z_a$

Механизм, лежащий в основе работы акустических пьезорезонансных датчиков, называют механизмом акусточувствительности.

Акусточувствительность – свойство пьезорезонатора изменять свои параметры (добротность, частоту) при изменениях акустического комплексного сопротивления  $Z_a$  среды (акустический импеданс), окружающей пьезорезонатор.

Комплексное сопротивление оценивалось в моделях, описывающих поведение пьезорезонатора в воздушной среде [405 – 407], в жидкостях [408 – 415], в «смешанных» средах (пленка–жидкость) [416 – 418]. В большинстве публикаций рассмотрены частные случаи, и лишь незначительное количество работ посвящено оценке всей системы «сенсор – селективное покрытие – анализируемая среда». Однако в этих работах есть допущения, ограничивающие использование предлагаемых моделей. В частности считается, что активная составляющая комплексного сопротивления является доминирующей; среда, контактирующая с

резонатором, вязкая или вязко-эластичная; не учитываются свойства жидкости и т.д.

Поэтому актуальным является рассмотрение пьезорезонатора как электроакустического устройства – активного элемента системы «сенсор – селективное покрытие – анализируемая среда», предлагаемая модель характеризует каждый элемент этой системы и учитывает взаимосвязь между ними.

### 3.1.1. Импедансная составляющая модели

Как известно, пьезокварцевый резонатор, включенный в электрическую цепь, совершает механические колебания, приводящие к распространению звуковой волны. В результате чего в веществе возникает череда механических деформаций растяжения–сжатия и сдвига, что приводит к появлению переменного звукового давления  $p_a$  и смещению частиц вблизи точки покоя с колебательной скоростью  $v$  [419].

Отношение звукового давления к колебательной скорости частиц среды называют волновым акустическим сопротивлением  $Z_a$  [419]. Для безграничной среды оно является действительной величиной, а в случае сред с потерями – имеет комплексный вид.

$$Z_a = \operatorname{Re}Z_a + j \operatorname{Im}Z_a ; \quad j = \sqrt{-1} \quad 3.10$$

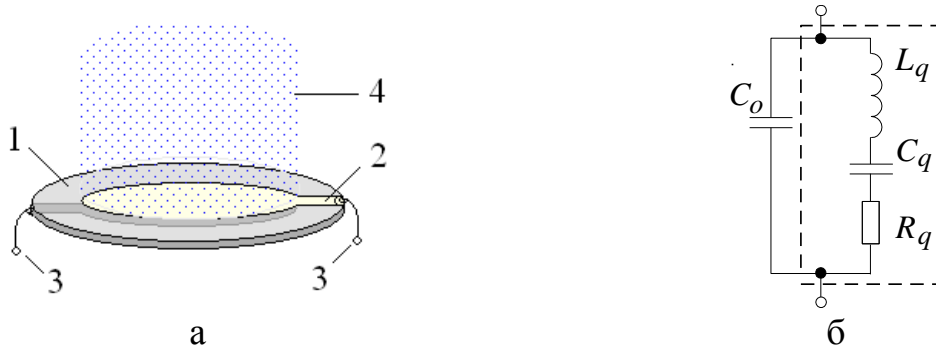
где  $\operatorname{Re}Z_a$  – действительная часть или активное акустическое сопротивление;  $\operatorname{Im}Z_a$  – мнимая часть или реактивное акустическое сопротивление.

Акустическое комплексное сопротивление  $Z_a$  изменяется в широких пределах в зависимости от конструкции пьезовибратора (его рабочей частоты, типа излучаемых волн) и свойств среды (ее состава, температуры, давления). Средой, с которой акустически связан резонатор, может являться газ, жидкость или твердое тело [33, 39, 420 – 423].

Как колебательную систему пьезорезонатор (Рис.2.7, рис.3.1.а) представляют в виде структуры, состоящей из четырех основных элементов: вибратора (1), пленочных покрытий (2) (электродов) на его поверхностях,

элементов крепления вибратора (3) и окружающей среды (4).

В области частот, близких к резонансу, характер изменения проводимости пьезорезонатора оказывается сходным с проводимостью электрического последовательного колебательного контура, шунтированного конденсатором. Это дает основание использовать для описания проводимости или сопротивления в области частот, близких к резонансу, эквивалентную электрическую схему (Рис.3.1б).



**Рис.3.1.** Устройство пьезокварцевого резонатора (а) и эквивалентная электрическая схема (б) (Обозначения в тексте)

В колебательном контуре (Рис. 3.1.б) может возникнуть как последовательный, так и параллельный резонанс. В этом случае комплексное сопротивление резонатора на основной частоте будет иметь вид

$$\begin{aligned}
 Z_q &= \frac{1}{j\omega C_o + \frac{1}{j\omega L_q + \frac{1}{j\omega C_q}}} = \frac{1}{j\omega C_o \left( 1 + \frac{C_q / C_o}{1 - \omega^2 L_q C_q} \right)} = \\
 &= \frac{1}{j\omega C_o} \frac{\frac{1}{L_q C_q} - \omega^2}{1 + \frac{C_q / C_o}{L_q C_q} - \omega^2} = \frac{1}{j\omega C_o} \frac{\omega_s^2 - \omega^2}{\omega_p^2 - \omega^2}, \quad 3.11
 \end{aligned}$$

где  $\omega_s = \frac{1}{\sqrt{L_q C_q}}$  – частота последовательного резонанса;

$\omega_p = \frac{1}{\sqrt{L_q \cdot \frac{C_o C_q}{C_o + C_q}}}$  – частота параллельного резонанса.



Тем не менее, большинство выпускаемых промышленностью резонаторов, возбуждаются при последовательном резонансе, следовательно, импеданс вибратора может быть записан как

$$Z_q = R_q + jX_q = R_q + j\left(\omega L_q - \frac{1}{\omega C_q}\right), \quad 3.12$$

где  $R_q$  и  $X_q$  – активное и реактивное сопротивления, соответственно.

Из четырех параметров схемы (Рис.3.1):  $C_0$ ,  $L_q$ ,  $C_q$  и  $R_q$  только  $C_0$  может быть непосредственно измерена.  $C_0$  определяется межэлектродной емкостью пьезоэлектрика, емкостями корпуса и монтажа. Остальные параметры могут быть определены в результате косвенных измерений и соответствующих расчетов. Следует отметить, что емкость  $C_0$  заметно зависит от частоты только в случае «сильных» пьезоэлектриков (пьезокерамика, танталат лития и др.) для пьезокварцев эту емкость можно не учитывать [424, 425].

Реактивные параметры  $L_q$  и  $C_q$  определяются упругими, диэлектрическими и пьезоэлектрическими коэффициентами, а также плотностью пьезоматериала. Значения этих параметров существенно зависят от среза (ориентации) пьезоэлемента, вида и частоты возбуждаемых механических колебаний, размеров пьезоэлемента и электродов.

Активное сопротивление  $R_q$  во многом определяется конструкцией резонатора и технологией его изготовления и характеризует не только потери на трение в колеблющейся пьезопластине  $r_0$ , но и на излучение колебаний в окружающую среду.

При этом любая среда (твердая, жидкая, газообразная) оказывает сопротивление внешнему воздействию и в ней возникают реактивные силы (силы противодействия), обусловленные массой, упругостью, трением. Поэтому это сопротивление – сопротивление излучению выражают в комплексной форме

$$Z_R = r_R + jx_R = \rho c S (r'_R + j x'_R), \quad 3.13$$

где  $S$  – площадь излучателя;  $\rho c$  – волновое или удельное акустическое сопротивление среды;  $r'_R$ ,  $x'_R$  – соответственно безразмерные удельные

коэффициенты активного и реактивного сопротивлений, отнесенные к единице поверхности источника и к среде с единичным удельным акустическим сопротивлением.

Значения  $r'_R$ ,  $x'_R$  могут быть вычислены для круглого поршневого излучателя, который является оптимальной моделью колебаний пьезоэлемента. При колебаниях поршня возможны два случая: **а)** одна поверхность закрыта и не излучает (например, закрыта звуконепропускаемым капсюлем), **б)** обе поверхности поршня открыты и излучают.

Коэффициенты  $r'_R$ ,  $x'_R$  выражены в зависимости от значения  $kr$

$$kr = \frac{2\pi r}{\lambda} = \frac{2\pi f r}{c} = \frac{\omega r}{c}, \quad 3.14$$

где  $\omega = 2\pi f$  – круговая частота;  $r$  – радиус поршня.

При малых значениях  $kr$ , т.е. при низких частотах для коэффициентов  $r'_R$ ,  $x'_R$  характерны следующие приближенные выражения Л.Я. Гутина [426]:

при  $kr \ll 1$  для случая **а)**

$$r'_R = \frac{(kr)^2}{4} = \frac{\omega^2 r^2}{4c^2}, \quad x'_R = \frac{2}{\pi} kr = \frac{2\omega r}{\pi c} \quad 3.15$$

при  $kr \ll 1$  для случая **б)**

$$r'_R = \frac{8}{27} \frac{(kr)^4}{\pi^2} = \frac{8}{27} \frac{\omega^4 r^4}{\pi^2 c^4}, \quad x'_R = \frac{4}{3\pi} kr = \frac{4\omega r}{3\pi c} \quad 3.16$$

При колебаниях вибратора в движение вовлекается некоторый объем окружающей его среды, что оказывается эквивалентным утяжелению вибратора дополнительной, осциллирующей с ним присоединенной массой (соколеблющейся массой). В известной мере эффект аналогичен эффекту масс-чувствительности. Однако имеется принципиальная особенность: масс-чувствительный резонатор удерживает дополнительную присоединенную массу и в отсутствие колебаний [33, 427 – 431]. Величина соколеблющейся массы будет равна: для случая **а)**  $m_R = 2\rho r^3$  и для случая **б)**  $m_R = \frac{4}{3}\rho r^3$ .

при  $kr \gg 1$

$$r'_R = 1, x'_R = 0$$

Таким образом, компоненты полного сопротивления излучения зависят от: 1) удельного акустического сопротивления среды; 2) от величины излучающей поверхности  $S$ ; 3) от соотношения между размером излучателя  $g$  и длиной  $\lambda$  излучаемой волны.

Не смотря на то, что в уравнение сопротивление излучению (3.13) входит акустическое сопротивление, необходимо рассмотреть свойства самой среды и процессы, протекающие в ней при прохождении ультразвука.

Свойство среды проводить акустическую энергию, в том числе и ультразвуковую, характеризуется акустическим сопротивлением, которое связывает между собой акустическое давление и колебательную скорость частиц. Для звуковой волны, распространяющейся в идеально упругой среде, акустическое сопротивление носит активный характер

$$Z_a = \frac{p_a}{v} = \rho c, \quad 3.17$$

где  $p_a$  – звуковое давление;  $v$  – колебательная скорость частиц;  $\rho$  – плотность среды;  $c$  – скорость звука в среде.

Однако, при распространении акустических волн в жидкостях, газах и твердых телах происходят необратимые потери энергии, что связано с вязкостью и теплопроводностью упругих сред. В этом случае импеданс имеет комплексный вид

$$Z_{\text{medium}} = R_{\text{medium}} + jX_{\text{medium}} \quad 3.18$$

При распространении волн в реальных средах происходит уменьшение амплитуды колебаний частиц в волне, что может быть вызвано, в частности, затуханием. Коэффициент затухания представляет собой сумму коэффициентов поглощения и рассеяния:

$$\alpha = \alpha_a + \alpha_d, \quad 3.19$$

где  $\alpha_a$  – коэффициент поглощения;  $\alpha_d$  – коэффициент рассеяния.

Коэффициент  $\alpha$  определяется как величина, обратная расстоянию, на котором амплитуда звуковой волны уменьшается в  $e = 2,718$  раз [423].

При рассеянии энергия не трансформируется, а уходит из направленно

распространяющейся волны в результате многократных отражений. В гомогенных газах и жидкостях рассеяние отсутствует, а затухание определяется только поглощением, которое пропорционально квадрату частоты [432].

Основной причиной поглощения акустических волн является сила вязкого сопротивления между соседними частицами среды, обладающими различными скоростями. Возникает это из-за влияния внутреннего трения, действующего на частицы среды, в которой распространяется акустическая волна. Кроме того, поглощение может быть обусловлено эффектами теплопроводности, т.к. процессы сжатия и расширения в звуковой волне происходят адиабатически – температура на участках сжатия становится выше температуры на участках расширения. Работа переноса энергии с более нагретых участков в менее нагретые совершается за счет поглощения энергии звуковой волны [39, 420, 433 – 435].

В газах поглощение за счет трения и за счет эффектов теплопроводности приблизительно совпадают, поэтому коэффициент поглощения  $\alpha_a$  может быть представлен в виде суммы вязкостного  $\alpha_\eta$  и теплового  $\alpha_\chi$  членов (уравнение Стокса-Кирхгофа).

$$\alpha = \alpha_a = \alpha_\eta + \alpha_\chi = \frac{\omega^2}{2\rho c^3} \left[ \frac{4}{3}\eta + \chi \left( \frac{1}{C_v} - \frac{1}{C_p} \right) \right], \quad 3.20$$

где  $\omega$  – круговая частота, рад/с;  $\rho$  – плотность, г/см<sup>3</sup>;  $c$  – скорость звука, м/с;  $\eta$  – коэффициент сдвиговой (поперечной) вязкости, Па·с;  $\chi$  – коэффициент теплопроводности, Вт/м·К;  $C_v$  – удельная теплоемкость при постоянном объеме, Дж/кг·К;  $C_p$  – удельная теплоемкость при постоянном давлении, Дж/кг·К.

В жидкостях поглощение происходит в основном за счет внутреннего трения, поэтому  $\alpha_\eta \gg \alpha_\chi$  и, следовательно, потерями на теплопроводность можно пренебречь [432, 436 – 438]. В этом случае действительную часть акустического сопротивления среды можно представить [423]

$$Z_{\text{medium}} = \rho c = \frac{2}{3} \frac{\omega^2}{\alpha c^2} \eta \quad , \quad 3.21$$

где  $\alpha$  – коэффициент поглощения звуковой волны;  $\eta$  – вязкость среды, Па·с.

В твердых телах происходит как рассеяние энергии на микронеоднородностях структуры, так и ее поглощение, вызванное внутренним трением, теплопроводностью, упругими эффектами. В этом случае коэффициент затухания определяется по уравнению (3.19) [432, 438].

В твердой среде акустическая волна является комбинацией продольной и поперечной (сдвиговой) волн, а в жидкостях представляет собой продольную волну [420, 432], тем не менее, в жидкости могут распространяться не только продольные, но и сдвиговые (поперечные) волны. Сдвиговые (вязкие) волны возникают в вязкой жидкости вблизи границы этой жидкости с плоской поверхностью твердого тела (например, пьезоэлемента) вследствие совершения последним периодических колебаний вдоль своей поверхности [439, 440].

Поскольку коэффициент поглощения – величина обратная расстоянию и сдвиговая волна в жидкости практически затухает на расстоянии, равном длине одной волны, то уравнение Kanazawa и Gordon (3.7) [60] учитывает лишь вязкие напряжения, существующие вблизи поверхности тангенциально колеблющегося источника и, следовательно, описывает свойства сильновязких жидкостей или вязко-эластичных слоев и не может быть использовано для разбавленных растворов.

*Мнимая часть* акустического сопротивления среды имеет вид

$$X_{\text{medium}} = j(\omega m_a - \frac{s_a}{\omega}) \quad , \quad 3.22$$

где  $m_a$  – акустическая масса, г/см<sup>4</sup>;  $s_a$  – акустическая упругость.

$$m_a = \frac{\rho h}{S} \quad , \quad 3.23$$

где  $\rho$  – плотность среды, г/см<sup>3</sup>;  $S$  – площадь излучателя, см<sup>2</sup>;  $h$  – толщина слоя среды, см.

$$\frac{1}{s_a} = c_a = \frac{V}{\rho c^2 S^2}, \quad 3.24$$

где  $c_a$  – акустическая гибкость,  $\text{см}^4 \cdot \text{с}^2 / \text{г}$ ;  $c$  – скорость света в среде,  $\text{м/с}$ ;  $V$  – объем среды, с которой контактирует излучатель,  $\text{см}^3$  [423].

Когда инерционное сопротивление преобладает над упругим

$$\omega m_a \gg s_a / \omega, \text{ то } X_{medium} = \omega m_a \text{ и } X_{medium} > R_{medium}.$$

Если система имеет низкую собственную частоту  $\omega_0 \ll \omega$  и малое затухание  $\delta \ll \omega$ , то из числа параметров системы преобладающее значение имеет масса и полное сопротивление мало отличается от инерциального, такая система называется – *система, управляемая массой*:

$$Z_{medium} = j \omega m_a \quad 3.25$$

Между поверхностью твердого тела и всякой вязкой жидкостью всегда существуют силы молекулярного сцепления [440], приводящие к тому, что прилегающий к твердой стенке слой жидкости полностью задерживается, как бы прилипая к ней, что оказывается эквивалентным присоединенной массе.

*Система, управляемая упругостью* [428], реализуется при условиях, когда преобладающее значение имеет упругость

$$s_a / \omega \gg \omega m_a, \text{ то } X_{medium} = s_a / \omega \text{ и } X_{medium} > R_{medium}$$

полное сопротивление будет равно

$$Z_{medium} = s_a / j \omega \quad 3.26$$

*Система, управляемая сопротивлением*, характеризуется преобладанием активного сопротивления над реактивным:

$$Z_{medium} = R_{medium} \quad 3.27$$

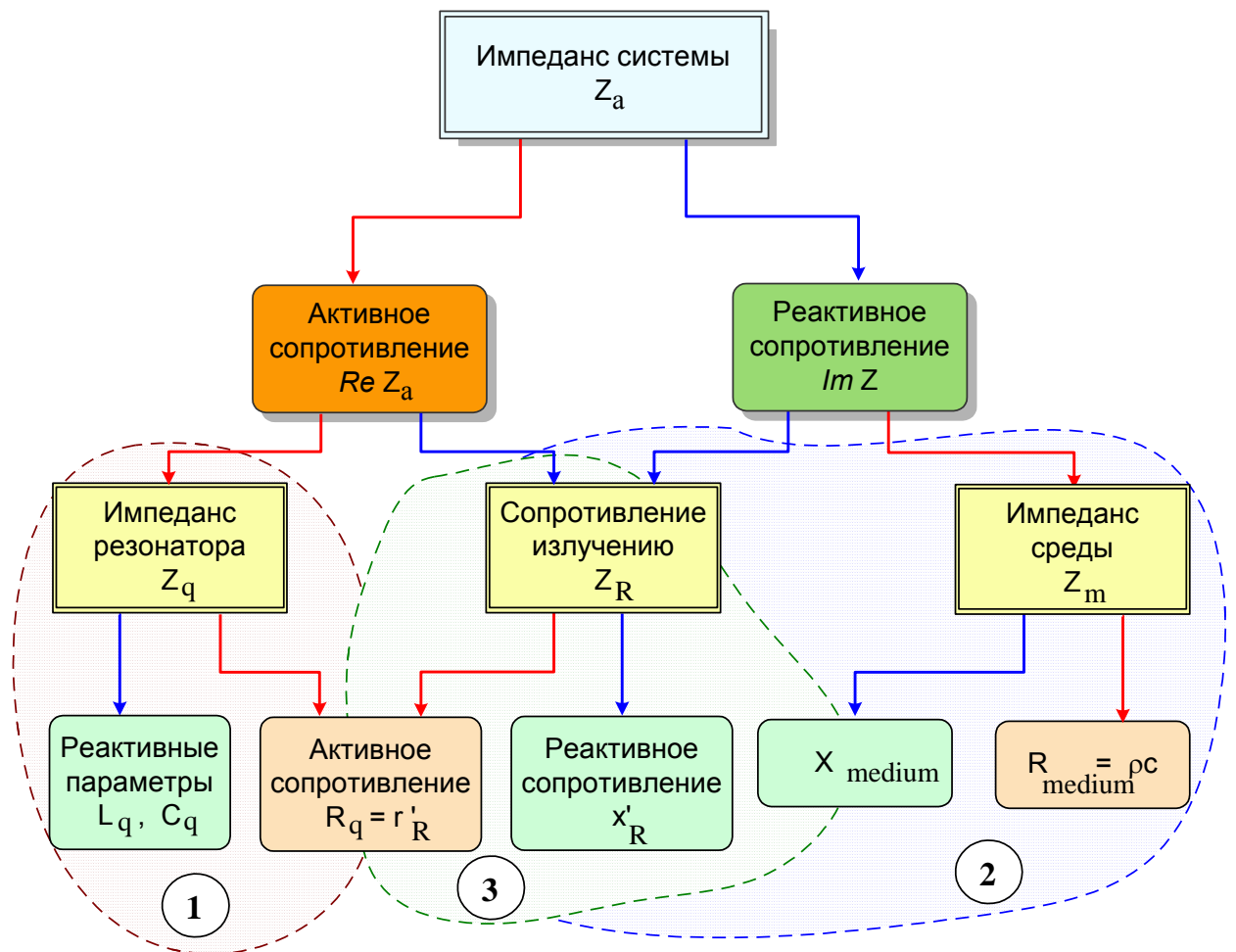
Это либо апериодическая система, либо система, возбуждаемая вблизи от резонансной частоты, когда реактивное сопротивление мало благодаря взаимной компенсации инерциального и упругого сопротивления [428]:

$$j(\omega m_a - \frac{s_a}{\omega}) = 0 \quad 3.28$$

Поскольку *действительная часть*  $\text{Re}Z_a$  акустического сопротивления связана с диссипацией энергии в самом резонаторе и с затратами энергии на излучение звука, то ее можно представить как импеданс кварца  $Z_q$ . *Мнимая*

часть акустической системы обусловлена реакцией сил инерции (масс) или сил упругости, т.е. характеризует сопротивление излучению, связана с диссипацией энергии в среде и, следовательно, ее можно представить как сумму комплексного сопротивления излучению  $Z_R$  и импеданса среды  $Z_{\text{medium}}$ .

Таким образом, комплексное акустическое сопротивление системы «пьезорезонатор – среда» может быть изображено в виде схемы (Рис. 3.2.), общей для всех систем независимо оттого, что является средой – газ, жидкость или твердое тело.

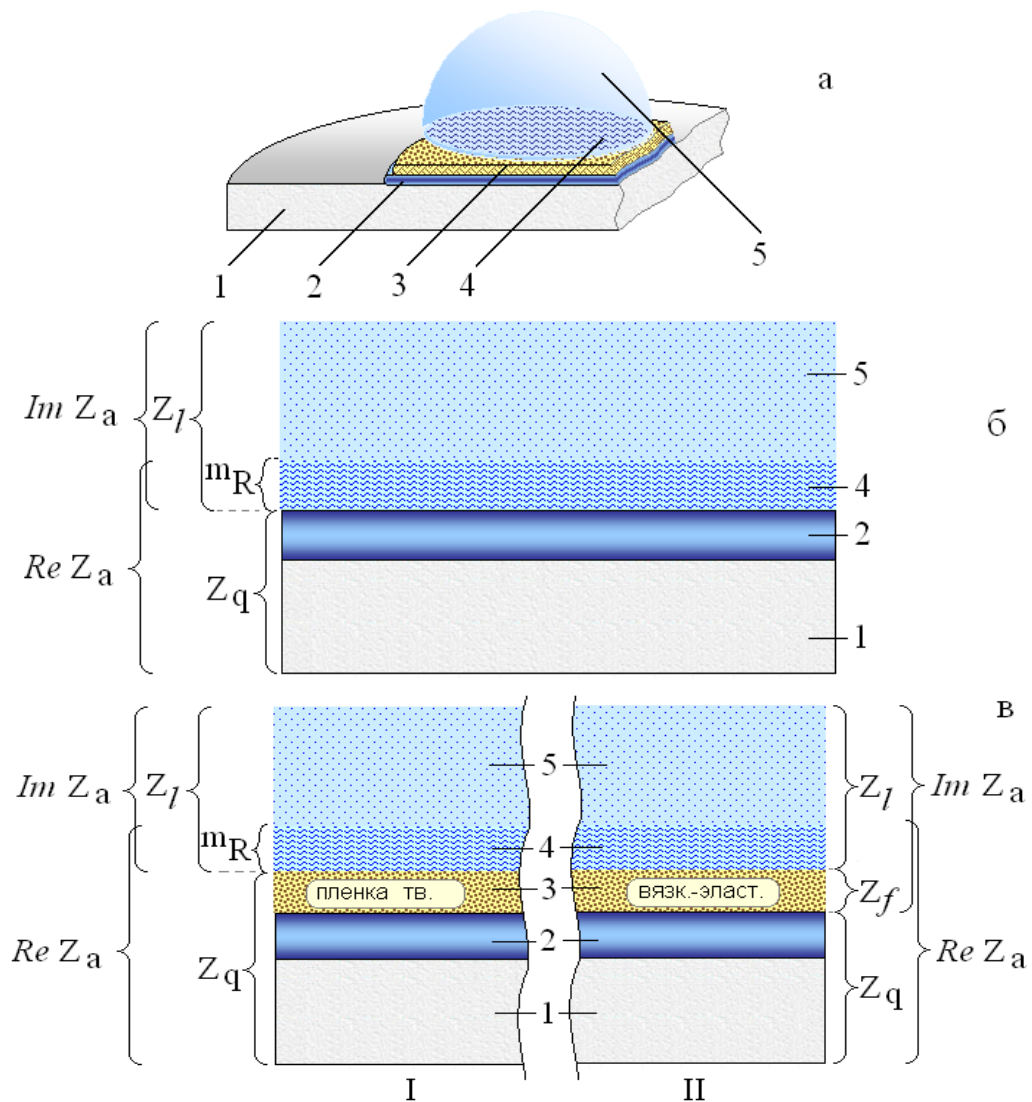


**Рис.3.2.** Комплексное акустическое сопротивление

1 – параметры, характеризующие свойства пьезорезонатора; 2 – параметры, характеризующие анализируемую среду; 3 – импеданс излучения

Следует отметить, что в химическом анализе пьезорезонатор может работать не только в системе «пьезорезонатор – среда», когда он непосредственно контактирует с жидкостью или газом (Рис. 3.3. а, б), но и в системе «пьезорезонатор – селективное покрытие – среда», когда электроды

резонатора модифицированы материалом химической или биологической природы (Рис. 3.3. в).



**Рис.3.3.** Пьезокварцевый резонатор с прилегающими средами [423]

а – пьезорезонатор в разрезе (общий вид); б – пьезорезонатор в контакте с жидкой фазой; в – пьезорезонатор с селективным покрытием и жидкой фазой

(I – пленка твердая; II – пленка вязко-эластичная);

1 – пьезокварц; 2 – электрод; 3 – селективное покрытие на электроде;

4 –пограничный слой, колеблющийся одновременно с резонатором;

5 – жидкая фаза

$Z_l$  – импеданс жидкости,  $Z_f$  – импеданс селективного покрытия,  $Z_q$  – импеданс кварца,  $ReZ_a$  – активное акустическое сопротивление системы,

$ImZ_a$  – реактивное акустическое сопротивление системы,  $m_R$  – соколеблющаяся масса.

Эти системы можно представить в виде моделей многослойных структур (Рис.3.3). Для любой из них резонатор, находясь в контакте с



жидкостью и совершая колебания сдвига по толщине, приводит к движению слою жидкости вблизи поверхности пьезоэлемента. Если поверхность достаточно гладкая, то создается плоскопараллельный ламинарный поток в контактирующей жидкости. Если поверхность резонатора «грубая», движение жидкости, созданное колеблющейся поверхностью, становится более сложным. Могут возникнуть различные побочные эффекты, такие как возникновение турбулентного потока, сжатие волн, захват жидкости или воздуха в полости и поры на поверхности электрода и т.д. [400].

Однако даже в случае турбулентного пограничного слоя непосредственно у стенки имеется очень тонкий слой жидкости, движение в котором носит ламинарный характер. Этот слой называется вязким, или ламинарным, подслоем [420, 441].

Во всех случаях жидкость, непосредственно прилегающая к твердой поверхности, как бы прилипает к ней. В результате вблизи поверхности, вследствие действия сил вязкости в ламинарном подслое, образуется тонкий слой заторможенной жидкости, в пределах которого скорость изменяется от нуля на поверхности тела до скорости невозмущенного потока (вдали от тела) [441, 442]. Этот слой «заторможенной» жидкости действует как нагружающая масса (присоединенная масса), наличие которой приводит к понижению собственной частоты погруженного в жидкость излучателя по сравнению с его частотой при колебаниях в воздухе [423].

Наряду с инерционным сопротивлением, обусловленным присоединенной массой, пристеночный вязкий слой создает активное сопротивление, приблизительно равное удельному волновому сопротивлению стоксовских волн (поперечных волн), умноженному на радиус излучателя. В комплексной форме имеет вид

$$Z_{\delta} = R_{\delta} + jX_{\delta}$$

$$R_{\delta} = \rho c' h S \left( 1 + \frac{2\delta}{r} \right); \quad X_{\delta} = \omega \rho h S \left( 1 + \frac{\delta}{r} \right); \quad 3.29$$

где  $\rho$  – плотность раствора;  $h$  – расстояние от резонатора до стенки кюветы или высота капли на электроде резонатора;  $S$  – площадь излучателя;

$r$  – радиус резонатора;  $\delta$  – толщина пограничного слоя рассчитывается по уравнению 3.5;  $c'$  – фазовая скорость стоксовых волн

$$c' = \sqrt{\frac{2\eta\omega}{\rho}}; \quad \omega = 2\pi f; \quad 3.30$$

Формула 3.29 верна для отношений  $\delta/r < 0.1$ , в противном случае это сопротивление не играет существенной роли [420, 423].

Если пьезорезонатор имеет селективное покрытие, то для описания работы пьезокварцевых резонаторов необходимо учитывать акустическое сопротивление присоединяемой к вибратору пленки.

Так при колебании пьезорезонатора (сдвиг по толщине) жесткая пленка, закрепленная на поверхности электрода, движется одновременно с ним не деформируясь. Поэтому полимерные пленки следует рассматривать как неотъемлемую часть электродов вибратора, а приращение толщины необходимо учитывать при оценке импеданса резонатора как инерционную составляющую реактивного сопротивления.

Если селективное покрытие вязко-эластичное, то при колебании резонатора частицы пленки смещаются параллельно поверхности электрода не одновременно с плоскостью сдвига, а запаздывая относительно нее. Такой запаздывающий переход колебания от одной частицы пленки к другой обусловлен наличием у материала упругости и массы и, следовательно, характеризуется комплексным сопротивлением  $Z_f$ . Импеданс среды при этом складывается из импедансов пленки  $Z_f$  и жидкости  $Z_l$  [423].

Сопротивление излучения  $Z_R$  учитывает реакцию всех сред, если на пьезорезонаторе вязко-эластичная пленка и если пленка твердая, то учитывает только влияние жидкости.

Таким образом, полное акустическое сопротивление  $Z_a = ReZ_a + j ImZ_a$  системы «пьезорезонатор – селективное покрытие – среда» можно представить как (Рис.3.4).

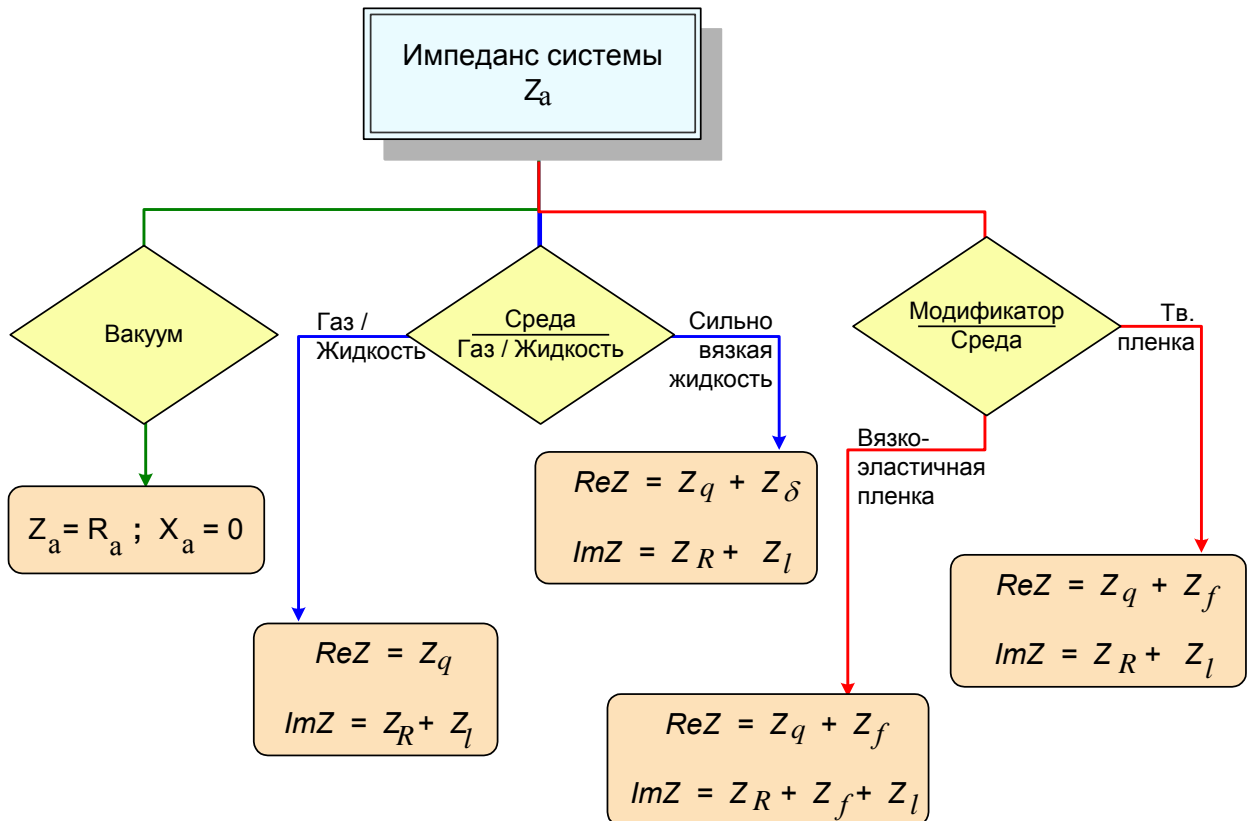


Рис. 3.4. Полное акустическое сопротивление [423]

Следует отметить, что при описании представленных систем не учитывается молекулярное строение среды, она рассматривается как сплошная, т.е. непрерывно распределенная в пространстве и обладающая упругими свойствами. Поэтому для полноты описания необходимо учесть межмолекулярные взаимодействия в этих системах.

### 3.1.2. Межмолекулярные взаимодействия в системе «пьезоэлектрический сенсор–среда»

Детектирование веществ в жидкостях можно проводить двумя способами: а) Анализируемый раствор наносится микрошприцем на электрод пьезоэлектрического датчика. В этом случае правомочно утверждать, что пьезорезонатор – это масс-чувствительный сенсор, поскольку масса это отношение веса тела (сила воздействия тела на опору, возникающая в поле сил тяжести) к ускорению свободного падения в данной точке. б) Если пьезосенсор погружается в раствор, то зависимость частоты от массы не явная; ввиду того, что датчик не может регистрировать массу

непосредственно, так как рабочие поверхности его расположены вертикально и сила тяжести на них не действует.

В таблице 3.1 представлены значения частоты колебаний пьезорезонатора, когда он закреплен горизонтально и на него нанесли микрошприцем воду и когда датчик погружен в ячейку. Как видно из таблицы, увеличение объема пробы, наносимой на поверхность электрода, приводит к уменьшению частоты колебаний пьезорезонатора. При погружении датчика в ячейку с различным объемом воды уменьшения частоты не наблюдается.

**Таблица 3.1.**

Зависимость частоты колебаний пьезорезонатора ( $f_{cp}$ ) от объема анализируемой  $H_2O$

V ( $H_2O$ ) на электроде, мкл	$F_{cp} \pm \Delta$ , Гц	V ( $H_2O$ ) на кварце, мкл	$F_{cp} \pm \Delta$ , Гц	V ( $H_2O$ ) в ячейке, $cm^3$	$F_{cp} \pm \Delta$ , Гц
1	4607835 $\pm$ 6	1	4607706 $\pm$ 1	10	4581278 $\pm$ 7
10	4607324 $\pm$ 9	10	4607133 $\pm$ 8	20	4581280 $\pm$ 2
20	4607070 $\pm$ 5	20	4606993 $\pm$ 5	40	4581274 $\pm$ 9
30	4606947 $\pm$ 5	30	4606967 $\pm$ 2	60	4581276 $\pm$ 3
$F_{cp}$ на воздухе	4607986 $\pm$ 1	$F_{cp}$ на воздухе	4607884 $\pm$ 1	$F_{cp}$ на воздухе	4583680 $\pm$ 1

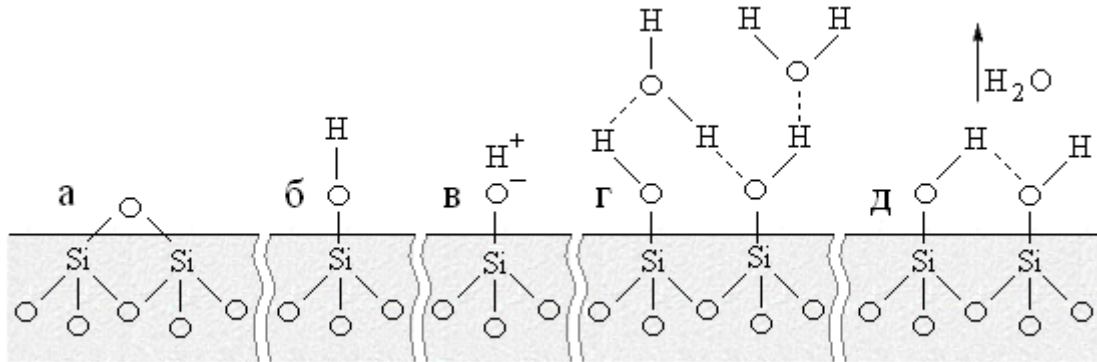
Поэтому актуальным является рассмотрение принципа работы пьезорезонатора, погруженного в жидкость. Если на сенсор, закрепленный горизонтально, проба наносится на электрод и соответственно взаимодействия, которые здесь могут иметь место, происходят либо между образцом и металлической частью электрода, либо между селективным покрытием на поверхности электрода и раствором, то сенсор, погруженный в жидкость, контактирует с ней не только поверхностью электрода, но и поверхностью кварца.

Как известно, на поверхности кварца имеются силанольные и силоксановые группы (Рис.3.5); в зависимости от степени дигидроксилирования поверхности их соотношение может сильно меняться.

Методом НПВО получены ИК-спектры кварца, представленные на

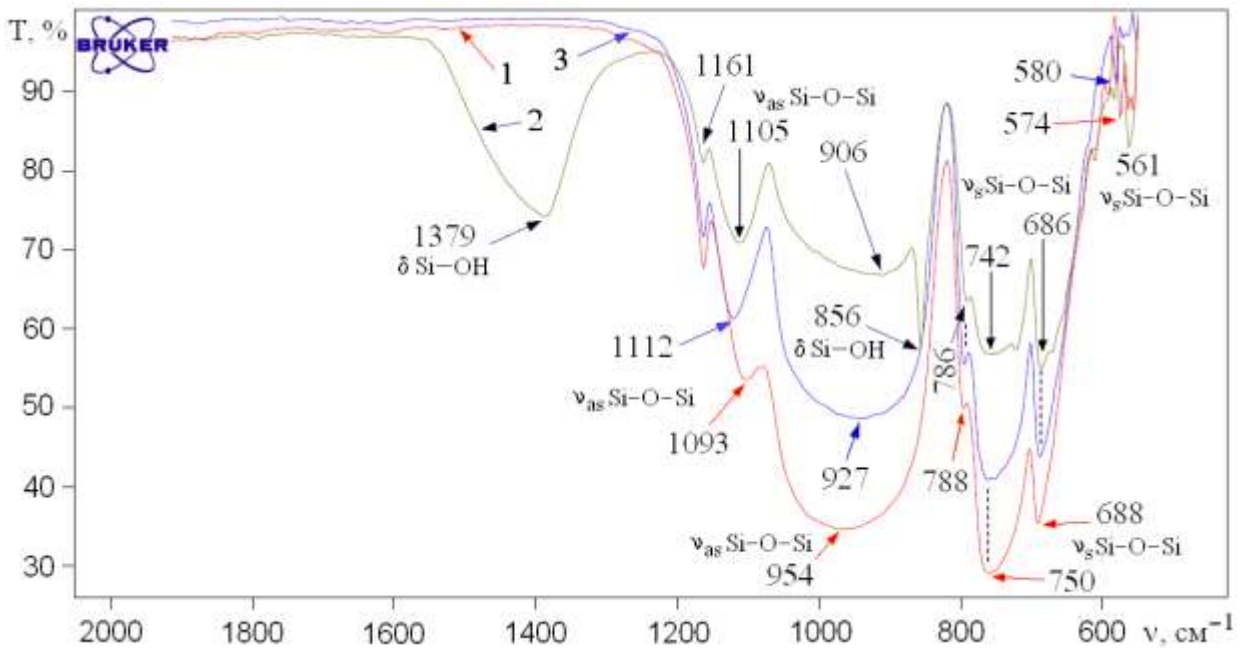
рисунке 3.6. В спектрах присутствуют полосы поглощения в области  $1200 - 930 \text{ см}^{-1}$  и  $760 - 568 \text{ см}^{-1}$ , которые принадлежат соответственно валентным асимметричным  $\nu_{as}$  и симметричным  $\nu_s$  колебаниям Si–O–Si [443].

После контакта кварца с водой появляются минимумы  $1379 \text{ см}^{-1}$  и  $856 \text{ см}^{-1}$ , соответствующие колебанию групп Si–OH, что однозначно указывает на существование ковалентной связи Si–OH в исследуемом образце.



**Рис. 3.5.** Схемы расположения возможных типов гидроксильных групп на поверхности кварца

а – силоксановая группа, дегидратированная; б – одиночная (свободная) гидроксильная группа; в – диссоциированная в водном растворе силанольная группа; г – смежные, расположенные рядом (вицинальные), гидратированные; д – смежные (вицинальные), безводные



**Рис.3.6.** ИК-спектры НПВО поверхности кварца

1 – до контакта с водой; 2 – после контакта с водой; 3 – после высушивания при  $50^\circ\text{C}$ , контактировавшего с водой кварца

Высушивание образца при  $50^{\circ}\text{C}$  в течение одного часа приводит к исчезновению из спектра полос  $1379\text{ см}^{-1}$  и  $856\text{ см}^{-1}$ , что свидетельствует о полном удалении адсорбированных молекул  $\text{H}_2\text{O}$  с поверхности кварца (Рис.3.6, 3).

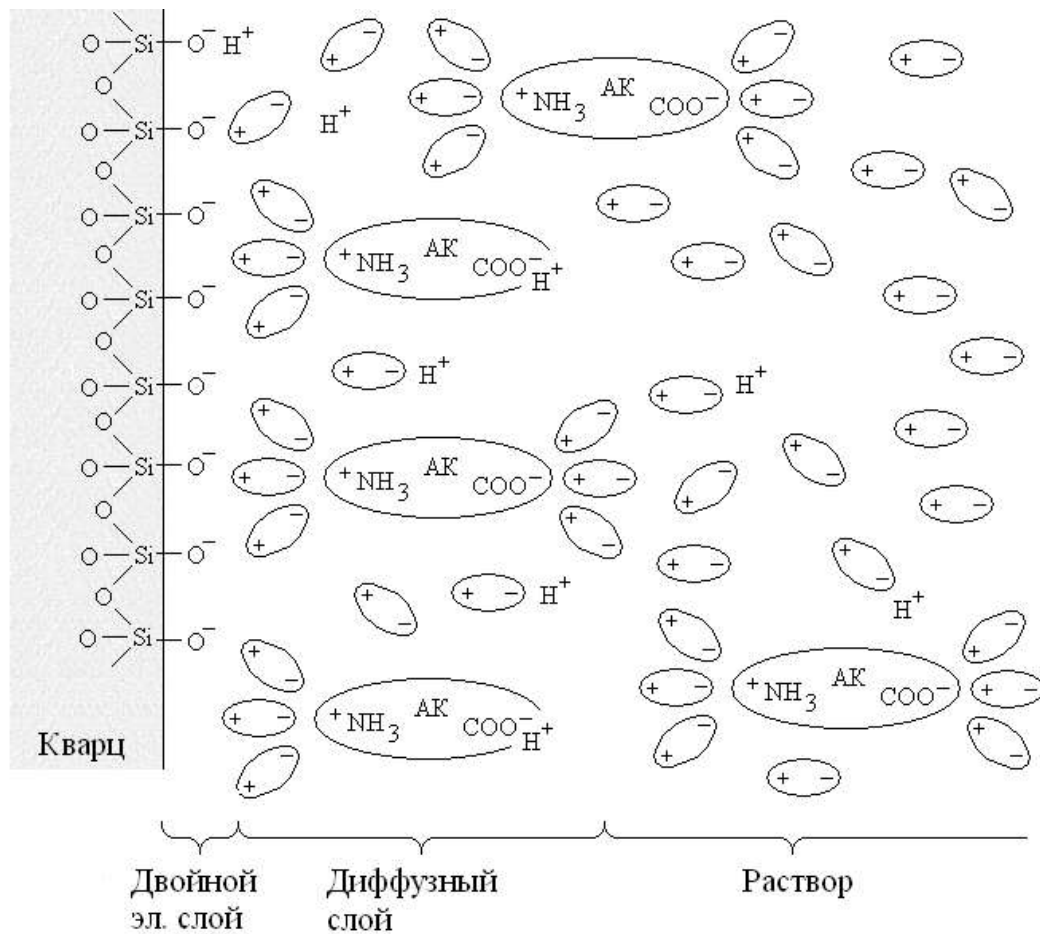
В работе [444] показано, что молекулы воды адсорбируются только на поверхности, содержащей гидроксильные группы, но не на силоксановой поверхности. Процесс перехода дегидратированной поверхности в гидроксильную происходит следующим образом: вода адсорбируется или хемосорбируется на свободных гидроксильных группах, имеющих в незначительном количестве на поверхности кварца, и по границе участков, на которых сорбирована вода, происходит раскрытие силоксановых мостиков с образованием силанольных групп; гидроксильные участки поверхности распространяются в виде островков, сливаются друг с другом, и процесс идет до тех пор, пока вся поверхность не станет предельно гидроксильной [74].

Скорость и степень гидролиза зависят от температуры и состава водного раствора, в частности от величины pH. Кислотные свойства поверхностных силанольных групп характеризуются константой диссоциации  $K_1 = 4 \cdot 10^{-3}$ , поэтому при  $\text{pH} > 2,5$  на поверхности находятся в большем или меньшем количестве диссоциированные силанольные группы, которые придают поверхности отрицательный заряд [445]. В приповерхностном слое раствора к отрицательно заряженной поверхности кварца примыкают гидратированные катионы  $\text{H}^+$ , образовавшиеся в результате диссоциации силанольных групп, следовательно, возникает двойной электрический слой.

Диссоциированные ионы, находящиеся как на кварцевой поверхности, так и в объеме электролита, гидратируются. За счет сил кулоновского взаимодействия противоположно заряженные гидратированные ионы взаимно притягиваются. Действующие при этом силы настолько велики, что ионы (часть катионов и остатки силанольных групп) частично теряют

гидратирующую воду. В результате этого слой катионов, непосредственно прилегающий к поверхности, теряет подвижность и связывается с ионами, находящимися на ней. Поскольку все гидратированные катионы  $H^+$  не могут разместиться в виде монослоя и полностью компенсировать отрицательный заряд поверхности, некоторая их часть отходит в толщу раствора и образует заряд, распределенный в объеме жидкости, прилегающем к границе раздела [74, 445].

Так, если в растворе содержатся органические вещества, например аминокислоты, которые в водном растворе находятся преимущественно в биполярной форме, то появление избытка  $H^+$  – ионов приводит к перезарядке аминокислот в катионную форму, при этом аминокислоты могут адсорбироваться на кварце за счет взаимодействия с отрицательно заряженными силанольными группами (Рис.3.7).

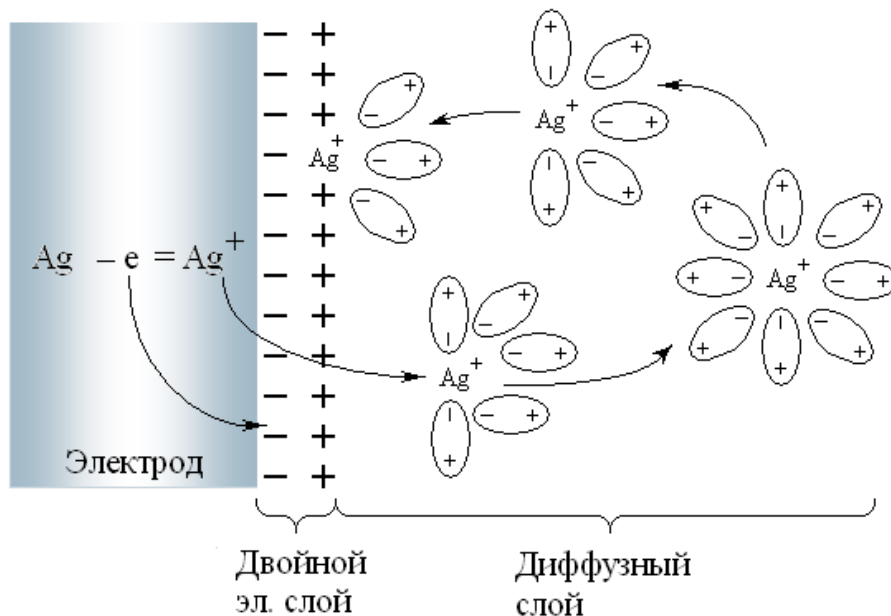


**Рис. 3.7.** Формирование двойного электрического слоя на межфазной границе пьезокварц – раствор

Следует заметить, что двойной электрический слой образуется не только на границе кварц–раствор, но и на границе электрод–раствор вне зависимости от того погружен сенсор в водный раствор или анализируемая проба нанесена на электрод, расположенный горизонтально.

Двойной электрический слой на границе соприкосновения двух фаз электрод–раствор (Рис. 3.8.) образуют заряды на металле и ионы противоположного знака в растворе, непосредственно прилегающем к поверхности электрода при погружении металла в раствор или за счет внешнего источника тока.

Часть ионов металла электрода, находящихся в узлах кристаллической решетки, в результате взаимодействия с диполями воды переходит в раствор, и электрод приобретает отрицательный заряд. Между отрицательно заряженным электродом и перешедшими в раствор положительно заряженными ионами возникает электростатическое притяжение, что препятствует дальнейшему переходу ионов в раствор, т.е. процесс растворения металла прекращается [446, 447].



**Рис. 3.8.** Двойной электрический слой на границе электрод–раствор

Согласно теории Штерна, существует два слоя: адсорбционный и диффузный. Адсорбционный слой (слой Гельмгольца-Штерна), непосредственно примыкающий к электроду, состоит из молекул воды либо



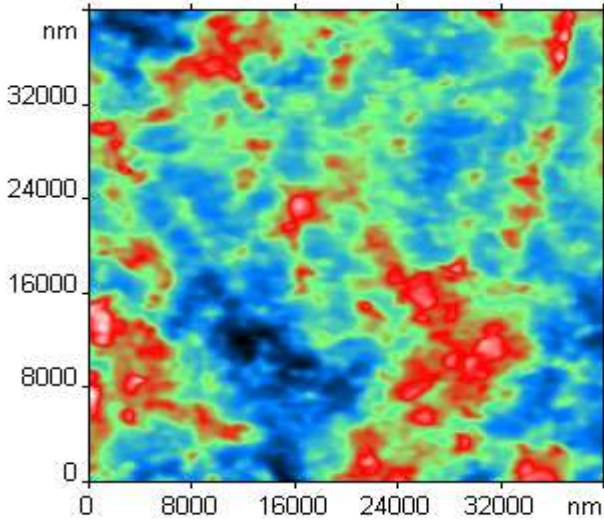
другого растворителя, диполи которых ориентированы к поверхности электрода. Здесь или очень близко отсюда находятся и ионы (как правило, катионы), слабо гидратированные либо склонные к сильной адсорбции на металле. Это плотная часть двойного слоя, размер которого равен радиусу ионов. Сильно же гидратированные ионы не могут подойти к поверхности электрода так близко и располагаются за плотной частью двойного слоя, от которой в объем раствора простирается диффузный слой (слой Гуи) [448]. В этом слое ионы удерживаются только электростатическими силами, его толщина может быть значительной и зависит от свойств и состава системы.

Распределение катионов между неподвижным и диффузным слоями, а следовательно, и толщина двойного электрического слоя зависит в первую очередь от общей концентрации электролита в растворе. Чем она выше, тем большая часть положительного заряда диффузного слоя перемещается в неподвижный слой и тем меньше становится толщина диффузного слоя.

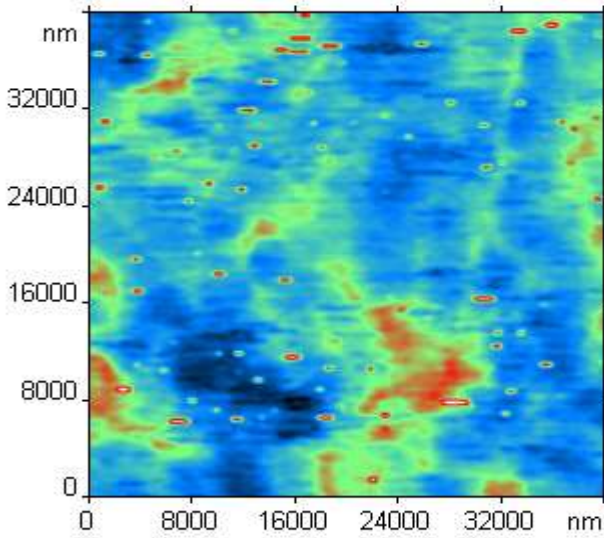
Кроме этого, в системе создается избыточная концентрация катионов за счет ионов металла, перешедших в раствор, и, следовательно, число ионов, перемещающихся к электроду, будет значительно больше, при этом их движение будет увлекать за собой все остальные молекулы жидкости (вследствие молекулярного сцепления и внутреннего трения).

В случае если на поверхности электрода находится пленка биологической или химической природы, то на границе селективная пленка – раствор также может существовать двойной электрический слой, образованный из ионов, относительно прочно связанных с пленкой (потенциалопределяющие ионы), и эквивалентного количества противоионов, находящихся в жидкой среде вблизи межфазной поверхности.

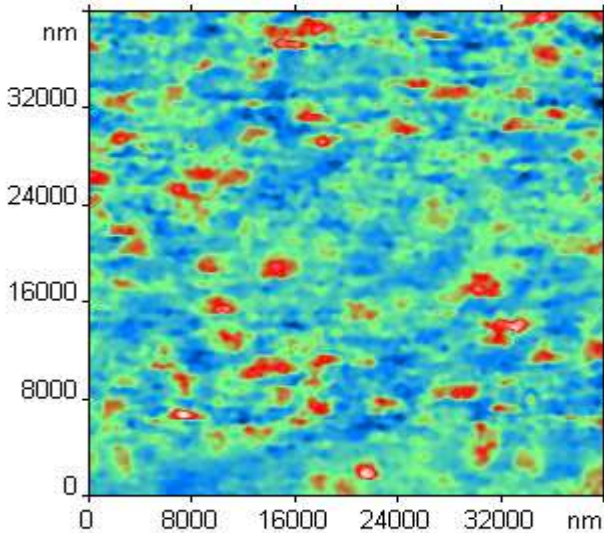
Поскольку в результате деформации пьезоэлемента, обусловленной воздействием среды (прямой пьезоэффект) или приложенным напряжением (обратный пьезоэффект), на поверхности электродов возникают электрические заряды, то их можно зафиксировать с помощью сканирующего силового микроскопа в электростатическом режиме (Рис. 3.9.).



File: Electrode\_H\_01.spm  
Image data: Height



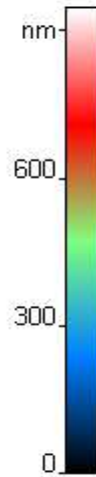
File: Electrode\_Piezo\_H\_02.spm  
Image data: Height



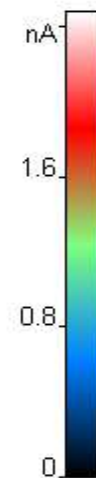
File: Electrode\_Piezo\_02.spm  
Image data: MAG

**Рис. 3.9.** ССМ изображение поверхности электрода пьезосенсора, модифицированного полимером  
а – морфология поверхности в обычном режиме;  
в режиме электромеханического отклика:  
б – морфология поверхности;  
в – распределение плотности заряда на поверхности

а)



б)



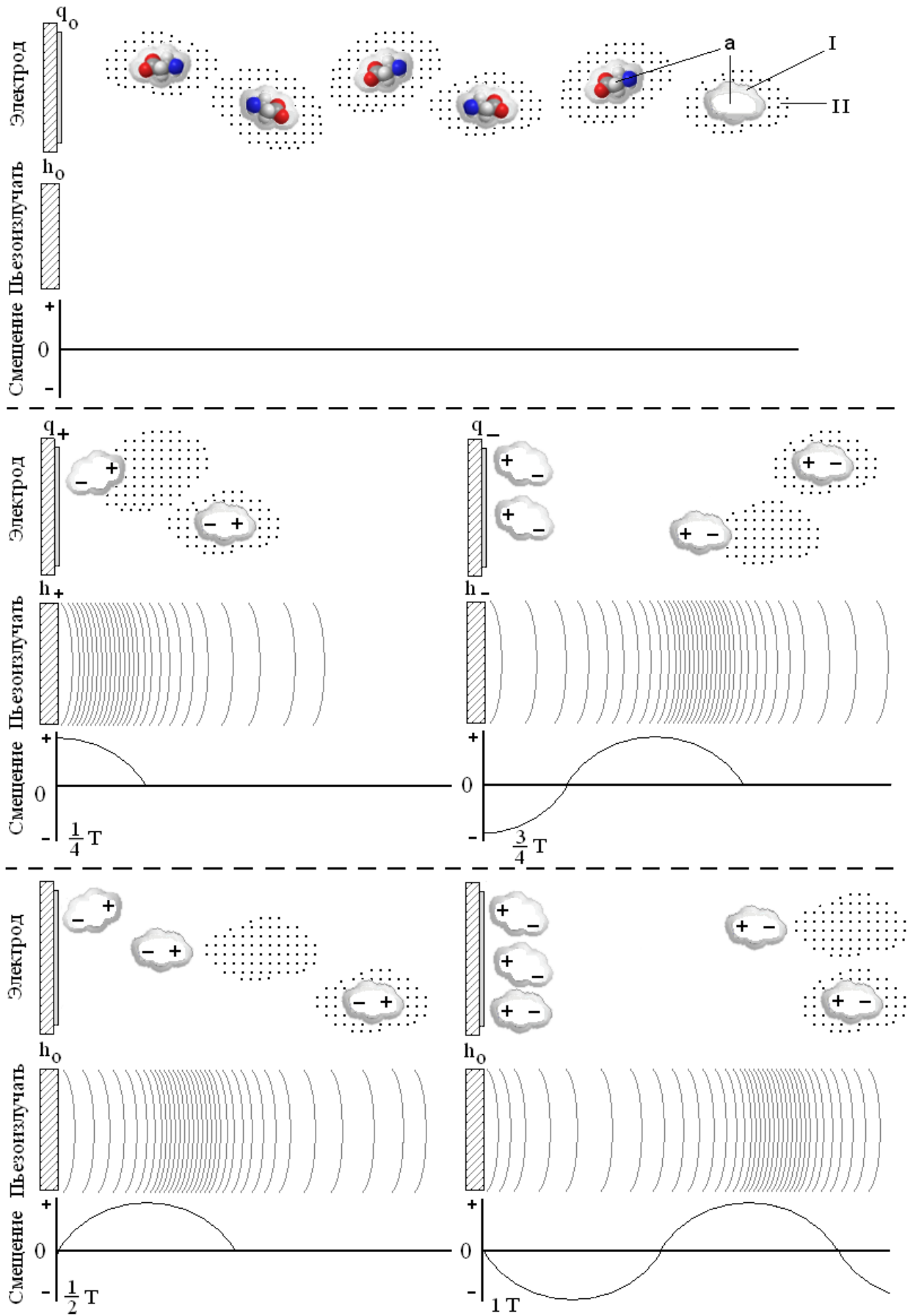
в)

В этом режиме измеряется сигнал локального электромеханического отклика (ЭМО) (пьезоотклика) образца, который оказывается чувствительным к величине локального обратного пьезоэффекта. Сигнал пьезоотклика отличается по величине и по контрасту от рельефа всей исследованной поверхности. На рисунке 3.9.а представлена топография поверхности пленки коллоксилина, нанесенной на электрод пьезокварцевого резонатора. При приложении переменного напряжения между образцом и проводящим зондом микроскопа рельеф поверхности меняется, появляются локально заряженные области (Рис.3.9. в). На изображении топографии поверхности эти области также просматриваются (Рис.3.9. б), поскольку в результате проявления обратного пьезоэффекта поляризованные зоны начинают осциллировать, вызывая тем самым колебания зонда и изменение рельефа поверхности.

Таким образом, в системе «пьезоэлектрический сенсор – среда» существуют межмолекулярные взаимодействия, которые приводят к изменению свойств среды вблизи поверхности сенсора.

### 3.2. Механизм функционирования пьезоэлектрического сенсора

В отсутствии электрического поля диполи из-за теплового движения совершают колебания, направления которых хаотичны. При подключении пьезоэлемента к источнику питания в течение первой четверти периода происходит заряд емкости пьезоэлемента (электрическая поляризация электродов) и накопление энергии как в электрической, так и в механической формах [449]. При этом образуется двойной электрический слой за счет внешнего источника тока. Если заряд электрода имеет ту же полярность, что и до приложенного напряжения, то двойные электрические слои накладываются, в противном случае имеет место перезарядка электрода. В это время пьезоэлемент работает в режиме обратного пьезоэффекта, т.е. совершает механические колебания. Деформация пьезоэлемента приводит к колебанию частиц среды. В действительности колеблются не отдельные частицы, а совокупность частиц, заключенных в некотором объеме. Распространяясь от источника колебаний, волновой процесс охватывает все новые и новые части пространства. При прохождении звуковой волны образуются области сжатия и разрежения. Ввиду того, что давление неодинаково в этих областях, частицы среды стремятся сместиться в сторону меньшего давления, и возникает колебательное движение частиц около своего положения равновесия [39]. В областях сжатия акустическое давление возрастает настолько, что молекулы воды из вторичной гидратной оболочки, окружающей растворенное вещество, отрываются, при этом молекулы растворенного вещества вместе с сильно деформированным первичным гидратным слоем перескакивают в область разрежения (зону низкого звукового давления). Чем больше акустическое сопротивление среды, тем больше степень сжатия и разрежения среды при данной амплитуде колебаний. Схема функционирования пьезосенсора представлена на рис. 3.10.



**Рис. 3.10.** Схема функционирования пьезосенсора

$a$  – молекула; I – первичная гидратная оболочка; II – вторичная гидратная оболочка;  $h$  – толщина пьезоэлемента;  $q$  – заряд электрода пьезоэлемента

Наложение электрического поля приводит к тому, что электронные облака молекул деформируются, центры отрицательных и положительных зарядов теперь уже не совпадают, и молекулы приобретают дипольный момент. Полная ориентация невозможна из-за сторонних сил и теплового движения. Но колебания каждого диполя изменяется так, что положение равновесия смещается в направлении к электроду. Кроме того, при наложении электрического поля возникает движение свободных носителей электрических зарядов, а поскольку в диффузной части двойного электрического слоя присутствует избыточная концентрация катионов ( $\text{Ag}^+$  – ионов с поверхности электрода и  $\text{H}^+$  – ионов с поверхности кварца), то число ионов, перемещающихся к электроду значительно больше, при этом их движение увлекает за собой другие частицы вследствие молекулярного сцепления и трения.

Во вторую четверть периода пьезоэлемент действует в режиме прямого пьезоэффекта. Когда внешнее напряжение начинает уменьшаться (начало второй четверти периода) и пока не станет равным нулю (в конце второй четверти периода), пьезоэлемент разряжается, отдавая накопленную им в течение первой четверти периода энергию во внешнюю электрическую цепь. Это явление усиливается, поскольку под влиянием электрических и Ван-дер-ваальсовых сил ионы адсорбируются в плотной части двойного электрического слоя. Рост концентрации вещества вблизи сенсора приводит к увеличению нагрузки на датчик, ограничивающей частично или полностью деформацию пьезоэлемента, и, следовательно, ток в цепи уменьшается или полностью прекращается.

Следующий полупериод явления повторяется с той разницей, что направление тока в цепи пьезоэлемента оказывается противоположным [424, 450], при этом происходит переориентация молекулы вещества, т.е. молекулы поворачиваются, ориентируясь вдоль направления электрического поля.

Поскольку в процессе работы пьезосенсор перезаряжается, то на его поверхности происходит как адсорбция ионов из раствора, так и их десорбция в раствор.

### Заключение к главе 3

Пьезосенсор представляет собой пьезокварцевый резонатор, в основе работы которого лежит прямой и обратный пьезоэффект. При включении пьезосенсора в электрическую цепь на поверхности электродов возникают электрические заряды и происходит деформация пьезоэлемента, приводящая к распространению звуковой волны.

В результате появления электрических зарядов на поверхности электродов возникает двойной электрический слой на границе соприкосновения двух фаз, кроме того в электрическом поле молекулы среды приобретают дипольный момент, и их положение равновесия смещается в направлении к электроду, что приводит к увеличению нагрузки на пьезоэлемент, ограничивающей его деформацию.

Таким образом, любая среда (твердая, жидкая, газообразная) оказывает сопротивление внешнему воздействию, которое можно считать эквивалентным утяжелению резонатора дополнительной, осциллирующей с ним присоединенной массой (соколеблющейся массой). В действительности присоединенная масса характеризует инерцию среды окружающей сенсор.

Поэтому наиболее перспективным представляется рассмотрение системы «сенсор – анализируемая среда» с помощью импедансной модели, учитывающей свойства среды, свойства селективного материала и взаимосвязь между ними.

На основании рассмотренной импедансной модели целесообразно пьезокварцевые сенсоры называть не кварцевые кристаллические микровесы, а пьезоэлектрические сенсоры, чувствительные к акустической нагрузке, эквивалентной приложенной массе.

## Глава 4. МЕЖМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В СИСТЕМЕ АМИНОКИСЛОТА–ВОДА

В данном разделе представлены результаты изучения свойств растворов аминокислот: глицина,  $\alpha$ -аланина, валина, лейцина и изолейцина. Исследования осуществляли методами вискозиметрии, денситометрии, кондуктометрии, диэлькометрии, а также методами ИК-спектроскопии и компьютерного моделирования.

### 4.1. Влияние аминокислот на структуру воды в их растворах

Разработка и унифицирование методов анализа аминокислот в значительной степени зависит не только от совершенства используемых методов, но и от учета индивидуальных особенностей поведения аминокислот в растворах. Для более полного представления о взаимодействии в системе аминокислота – вода необходимо рассмотреть их взаимное влияние в растворе. Для выбора оптимальных режимов работы пьезосенсоров необходимо знание физико-химических свойств аминокислот в растворах.

С целью установления влияния аминокислот на структуру водного раствора были проведены измерения вязкости и плотности водных растворов глицина,  $\alpha$ -аланина, валина, лейцина и изолейцина. Эксперименты проводили при 293, 298 и 303 К в интервале концентраций от 0,010 до 0,100 моль/дм<sup>3</sup>. Результаты представлены в таблицах 1 и 2 Приложения, где так же приведены значения соответствующих величин стандартного отклонения  $S$ , относительного стандартного отклонения  $S_r$  и доверительного интервала  $\Delta X$ .

Одним из наиболее важных свойств растворов является динамическая вязкость. Следует отметить, что метод вискозиметрии наряду с методом



электропроводности относится к методам, определяющим ближнюю гидратацию [173, 174].

Наибольшие значения вязкости получены для водных растворов изолейцина, минимальные – для растворов глицина. Данный факт указывает на то, что в водных растворах аминокислот преобладает стабилизирующее воздействие гидрофобного радикала над разрушающим влиянием на структурные ассоциаты воды цвиттерионной группировки. Наименьшее изменение вязкости растворов глицина обусловлено более сильным разрушением структуры водородных связей в воде по сравнению с другими аминокислотами. Сравнительно небольшой размер молекулы глицина ( $r \approx 0,3$  нм [314, 451]) и наличие атома водорода в боковой R-группе способствуют усилению гидрофильной и уменьшению гидрофобной гидратации. Полученные данные согласуются с результатами работ [174, 452 – 455].

Рост длины углеводородного радикала вызывает более сильное изменение вязкости в зависимости от концентрации. Можно полагать, что чем сильнее выражен гидрофобный эффект, тем вероятнее образование структурных комплексов вода – аминокислота, стабилизирующих систему.

Ранее [174] была изучена вязкость растворов валина и фенилаланина в форме катиона, аниона и биполярного иона. По изменению вязкости исследованные ионные формы располагаются в следующий ряд:  $\eta_{A^-} > \eta_{A^+} > \eta_{A^\pm}$ . Различные величины вязкости, полученные для трех ионных форм, указывают на существенно различные типы взаимодействий «растворитель–растворенное вещество» из-за изменения природы заряда на трех молекулах. Ионы влияют на структуру растворителя, поскольку их заряды до некоторой степени упорядочивают расположение его молекул. Эта ориентационная поляризация и приводит к увеличению вязкости. Высокое значение  $\eta_{A^-}$  показывает на сильное упрочнение структуры этим ионом по сравнению с катионом и цвиттерионом. Различие во взаимодействии между катионами и анионами и молекулами воды объясняется особенностями

структуры воды. В одной из вершин треугольника, образованного атомами дипольной молекулы воды  ${}^{2-}\text{O} \langle \begin{smallmatrix} \text{H}^+ \\ \text{H}^+ \end{smallmatrix} \rangle$ , расположен атом кислорода, который благодаря притяжению электронов ковалентной связи является отрицательным полюсом диполя. В двух других вершинах треугольника находятся атомы водорода, центр тяжести их зарядов является положительным полюсом. Структура двух полюсов диполя воды неодинакова. Молекула воды поворачивается в результате гидратации своими полюсами к ионам, отсюда различное влияние типов ионов на структуру воды [173]. Одновременное присутствие противоположных зарядов в биполярном ионе делает его уникальной системой, что видно из уменьшения вязкости по сравнению с другими ионными формами. Положительный заряд на  $\text{NH}_3^+$  группе уменьшает отрицательный заряд на другом конце иона, приводя к уменьшению вязкости [174, 456].

Соотношение между вязкостью раствора  $\eta_r = \eta / \eta_0$  и его концентрацией описывается уравнением Джонса-Дола:

$$\eta_r = \eta_s / \eta_0 = 1 + A\sqrt{C} + B \cdot C \quad , \quad 4.1$$

где  $\eta_s$  – динамическая вязкость раствора, мПа·с;  $\eta_0$  – динамическая вязкость растворителя, мПа·с;  $C$  – молярная концентрация, моль/дм<sup>3</sup>,  $A$  – константа, учитывающая электростатические взаимодействия растворенных ионов между собой [173, 457],  $B$  – эмпирическая константа определяется взаимодействием растворенных ионов с растворителем.

В таблице 4.1 показаны результаты расчета величин  $B$  коэффициентов, которые зависят от силы и степени взаимодействия растворенное вещество–растворитель, а также от формы и размера молекул растворенного вещества [173, 458].

Таблица 4.1.

Относительные вязкости и коэффициенты вязкости водных растворов аминокислот при различных температурах

Т, К	С, моль/дм <sup>3</sup>	$\eta/\eta_0$	A	B	$\eta/\eta_0$	A	B	$\eta/\eta_0$	A	B	$\eta/\eta_0$	A	B	$\eta/\eta_0$	A	B
		Глицин			$\alpha$ -Аланин			Валин			Лейцин			Изолейцин		
293	0,100	1,0201	0,0099	0,166	1,0239	0,0106	0,209	1,0354	0,0168	0,310	1,0484	0,0251	0,416	1,0468	0,022	0,402
	0,050	1,0099			1,0132			1,0201			1,0277			1,0256		
	0,025	1,0060			1,0070			1,0107			1,0145			1,0133		
	0,010	1,0027			1,0030			1,0045			1,0064			1,0062		
298	0,100	1,0165	0,007	0,148	1,0206	0,003	0,205	1,0308	0,0053	0,305	1,0405	0,0085	0,400	1,0397	0,0066	0,389
	0,050	1,0094			1,0120			1,0180			1,0243			1,0217		
	0,025	1,0050			1,0055			1,0087			1,0117			1,0122		
	0,010	1,0020			1,0022			1,0032			1,0042			1,0038		
303	0,100	1,0143	0,0047	0,133	1,0185	0,0011	0,184	1,0253	0,002	0,251	1,0388	0,0032	0,386	1,0348	0,0026	0,345
	0,050	1,0080			1,0095			1,0133			1,0211			1,0181		
	0,025	1,0045			1,0051			1,0070			1,0101			1,0096		
	0,010	1,0015			1,0018			1,0025			1,0040			1,0034		

Член  $A\sqrt{C}$  в уравнении Джонса-Дола (4.1) учитывает силу, тормозящую вязкое течение и возникающую при электростатическом взаимодействии растворенных ионов. Как показано в таблице 4.1, при переходе от глицина к лейцину коэффициент  $A$  увеличивается, а следовательно, увеличивается электростатическое действие аминокислоты на молекулы воды.

Коэффициент  $B$  (уравнение 4.1) зависит от формы растворенного иона, ориентации молекул растворителя и изменения структуры растворителя. Он может иметь как положительное, так и отрицательное значение, в зависимости от того, какой из эффектов сильнее: совместное действие сольватации и ориентационной поляризации или же разрушение структуры растворителя [173, 174].

Положительная величина коэффициента  $B$  свидетельствует о том, что рассмотренные аминокислоты оказывают значительное ориентирующее действие на молекулы воды, которое, однако, ослабляется при повышении температуры (Табл. 4.1). Следует отметить, что полученные величины  $B$  коэффициентов вязкости близки к описанным в литературе [459, 460].

В исследованной области концентраций вязкости водных растворов аминокислот с увеличением температуры уменьшаются вследствие разрушения структуры растворителя. Подвижность ионов зависит главным образом от вязкости растворителя вблизи иона, а повышение температуры способствует разрушающему действию иона на структуру воды и, таким образом уменьшает вязкость. В растворах, содержащих крупные ионы (само присутствие которых уже уменьшает структурную упорядоченность молекул воды), повышение температуры уменьшает вязкость в относительно меньшей степени, чем в растворах, содержащих небольшие ионы, которые почти не искажают структуру жидкости [173, 174].

Механизм вязкого течения позволяет объяснить теория Эйринга [461], основанная на понятии об абсолютной скорости реакции. Данная теория была создана для чистых жидкостей, однако распространение ее положений

на растворы дает возможность рассчитать энергию активации вязкого течения.

На основе температурной зависимости динамической вязкости стало возможным оценить энергетические затраты процесса вязкого течения растворов. Элементарный процесс вязкого течения заключается частично в образовании вакансий и частично в перескоке молекулы жидкости в эту вакансию. В процессе образования вакансий частично разрываются связи между соседними молекулами. Для обоих процессов необходима определенная энергия активации, но соотношение между энергиями активации для этих процессов зависит от структуры раствора. Сумма этих энергий представляет собой полную энергию активации вязкого течения.

Очевидно, изменение энергии активации вязкого течения обусловлено превращениями, происходящими в растворе: дестабилизация структуры сопровождается снижением; структурирование – ее возрастанием.

Расчет энергии активации вязкого течения проводился по уравнению:

$$\ln \eta = \ln A + \frac{E}{R} \left( \frac{1}{T} \right), \quad 4.2$$

где  $R$  – универсальная газовая постоянная, Дж/моль·К;  $T$  – абсолютная температура, К;  $A$  – эмпирическая константа [173].

Для изученных аминокислот значения энергии активации вязкого течения водных растворов представлены в таблице 4.2.

**Таблица 4.2.**

Энергия активации вязкого течения водных растворов аминокислот

Аминокислота	$E$ , кДж/моль К
Gly	16,96±0,02
α-Ala	17,00±0,05
Val	17,19±0,02
Ile	17,20±0,05
Leu	17,24±0,03

Как видно из таблицы 4.2, в ряду Gly >  $\alpha$ -Ala > Val > Ile > Leu величина энергии активации увеличивается, что свидетельствует о росте структурной упорядоченности растворов от глицина к изолейцину.

Для исследования объемных свойств растворов аминокислот часто используют денситометрию. Объясняется это тем, что плотность является одним из немногих структурочувствительных свойств раствора, экспериментальное измерение которых не оказывает возмущающего воздействия на систему.

Экспериментальные значения плотности представлены в таблице 2 Приложения. Как видно из таблицы, плотность растворов увеличивается с ростом концентрации аминокислот. Следует отметить, что влияние структуры аминокислоты на плотность раствора неодинаково для растворов различных концентраций. В области низких концентраций структура аминокислот в меньшей степени влияет на изменение структуры воды. Можно полагать, что вклад гидрофильной гидратации для разбавленных растворов проявляется слабо и гидрофобное структурирование компенсирует его.

При переходе от разбавленных растворов к более концентрированным возрастает влияние строения аминокислот на объемные свойства раствора. В этом случае, рассматривая влияние природы аминокислоты на структурные изменения воды, необходимо также учитывать возможность ассоциации аминокислот за счет взаимодействия биполярных ионов, а также в результате гидрофобного взаимодействия [173, 174].

На основании экспериментальных значений плотности были рассчитаны кажущиеся молярные объемы  $\varphi_v$  аминокислот по уравнению [174, 462, 463]:

$$\varphi_v = \frac{1000 \cdot (\rho_0 - \rho)}{C \cdot \rho_0} + \frac{M}{\rho_0}, \quad 4.3$$

где  $\rho_0$  и  $\rho$  плотности воды и аминокислоты соответственно, г/см<sup>3</sup>;  $M$  – молярная масса аминокислоты, г/моль;  $C$  – концентрация раствора, моль/дм<sup>3</sup>.

Для всех исследуемых аминокислот зависимость кажущегося молярного объема от концентрации имеет монотонный характер. Вид зависимости может быть обусловлен конкуренцией гидрофобных и гидрофильных эффектов в растворах аминокислот.

В соответствии с уравнением Редлиха-Мейера [174, 458, 464] были оценены величины  $\varphi_v$  для нейтральных аминокислот:

$$\varphi_v = \varphi_v^0 + a \cdot \sqrt{C} \quad , \quad 4.4$$

где  $a$  – эмпирическая константа;  $\varphi_v^0$  – кажущийся молярный объем при бесконечном разбавлении, см<sup>3</sup>/моль,  $C$  – концентрация раствора, моль/дм<sup>3</sup>.

Величины  $\varphi_v$  и  $\varphi_v^0$  представлены в таблице 4.3.

$\alpha$ -Аминокислоты могут содержать боковые цепи: алифатические, ароматические фрагменты; карбоксильную, amino и другие функциональные группы. Различие в строении боковой цепи приводит к различиям в свойствах [174]. В связи с этим, одной из задач было изучение структурирующего влияния на воду аминокислот, отличающихся длиной бокового радикала.

Кажущийся молярный объем позволяет оценить вклад боковой цепи аминокислоты, используя соотношение

$$\varphi_{v(R)}^0 = \varphi_{v(A)}^0 - \varphi_{v(Gly)}^0 \quad , \quad 4.5$$

где  $\varphi_{v(A)}^0$  – кажущийся молярный объем аминокислоты;  $\varphi_{v(Gly)}^0$  – кажущийся молярный объем глицина;  $\varphi_{v(R)}^0$  – определяет вклад боковой цепи аминокислоты относительно C–H группы глицина. Согласно проведенным расчетам  $\varphi_{v(R)}^0$ , можно построить ряд  $\alpha$ -Ala < Val < Ile < Leu (Таблица 4.4). Увеличение  $\varphi_{v(R)}^0$  в указанном ряду свидетельствует об усилении влияния боковой цепи на воду [465, 466]. Взаимодействие алкильных групп с водой по своей природе гидрофобно и в целом оказывает на воду упорядочивающее влияние.

Таблица 4.3.

Значения плотностей и кажущихся молярных объемов водных растворов аминокислот при различных температурах

Т, К	С, моль/дм <sup>3</sup>	$\rho_v$ ,	$\rho_v^0$ ,	$\rho_v$ ,	$\rho_v^0$ ,	$\rho_v$ ,	$\rho_v^0$ ,	$\rho_v$ ,	$\rho_v^0$ ,	$\rho_v$ ,	$\rho_v^0$ ,
		см <sup>3</sup> /моль	см <sup>3</sup> /моль	см <sup>3</sup> /моль	см <sup>3</sup> /моль	см <sup>3</sup> /моль	см <sup>3</sup> /моль	см <sup>3</sup> /моль	см <sup>3</sup> /моль	см <sup>3</sup> /моль	см <sup>3</sup> /моль
		Глицин		$\alpha$ -Аланин		Валин		Лейцин		Изолейцин	
293	0,100	45,21	43,03	58,44	57,04	84,24	72,08	91,47	87,37	92,18	87,14
	0,050	45,04		57,86		81,77		90,40		90,40	
	0,025	44,50		57,72		78,62		89,46		89,86	
	0,010	43,48		57,50		75,60		88,64		88,64	
298	0,100	47,88	43,97 43,19*	59,72	58,23 60,47*	85,85	73,95 90,78*	92,59	88,46 107,83*	93,80	88,22 105,80*
	0,050	46,12		59,15		82,28		91,13		92,53	
	0,025	45,80		59,03		81,56		90,41		91,21	
	0,010	44,63		58,67		76,79		89,85		89,85	
303	0,100	48,77	44,43	59,92	58,74	87,00	74,71	94,35	89,38	96,86	88,80
	0,050	48,23		59,68		83,24		93,23		95,52	
	0,025	46,34		59,60		81,76		91,42		93,03	
	0,010	45,90		58,96		78,10		91,18		91,18	

\* величины кажущихся молярных объемов взяты из литературных источников [467 – 471]. Авторы этих статей ссылаются на работу Коха [472], в которой кажущиеся молярные объемы рассчитаны из представлений Траубе. В основе концепции Траубе определения молярных объемов лежит радиус атомных групп, рассчитанный исходя из сферической модели. Из реальных объектов только глицин можно отнести с определенным допущением к молекулам сферической формы, к остальным аминокислотам больше подходит эллипсоидная форма. Именно это является причиной отличия полученных в работе значений от данных представленных в литературе.



Таблица 4.4.

Кажущийся молярный объем боковой цепи аминокислоты

T, K	$\alpha$ -Ala	Val	Leu	Ile
293	14,01	29,05	44,34	44,11
298	14,26	29,98	44,49	44,25
303	14,31	30,28	44,95	44,37

При изучении температурной зависимости вкладов боковых цепей в межмолекулярные взаимодействия необходимо, как минимум, учитывать два определяющих эффекта: первый – усиление гидрофобных взаимодействий вследствие ослабления гидрофобной гидратации при увеличении температуры; второй – ослабление гидрофобных взаимодействий за счет увеличения влияния цвиттерионных заряженных групп вследствие уменьшения диэлектрической константы воды. Влияние полярного растворителя, такого как вода, на межмолекулярные взаимодействия очень велико из-за диэлектрического экранирования зарядов на атомах. Благодаря понижению диэлектрической константы воды диэлектрическое экранирование зарядов будет уменьшаться при увеличении температуры. Таким образом, влияние гидрофильных (заряженных и полярных) групп будет сильно мешать гидрофобным взаимодействиям неполярных групп при высоких температурах [473 – 475].

На основе анализа значений отношения  $B$  коэффициента к кажущемуся молярному объему при бесконечном разбавлении можно судить о гидратной оболочке ионов. Величина  $B/\varphi_V^0$  – важный индикатор того, является ли определенное растворенное вещество гидратированным. Любая величина меньше 2.5 указывает на негидратированные формы. Рассмотренные нами аминокислоты относятся к классу «гидратированных», имеющих определенную первичную гидратную оболочку. Величина отношения  $B$  коэффициента к кажущемуся молярному объему при бесконечном разбавлении представлена в таблице 4.5. По мере увеличения  $B/\varphi_V^0$

рассмотренные аминокислоты могут располагаться в следующий ряд Gly <  $\alpha$ -Ala < Val < Ile < Leu. Из рассмотренных аминокислот лейцин имеет наибольшее значение ( $B/\varphi_V^0$ ). Это может быть связано с влиянием гидрофобной части молекулы на гидратацию [173, 174].

Таблица 4.5.

Показатель гидратированности ( $B/\varphi_V^0$ ) аминокислот

Т, К	$B/\varphi_V^0$				
	Gly	$\alpha$ -Ala	Val	Leu	Ile
293	3,9	3,7	4,3	4,8	4,6
298	3,4	3,5	4,1	4,5	4,4
303	3,0	3,1	3,4	4,3	3,9

Для более полного описания поведения аминокислот в водных растворах представлялось целесообразным оценить значения коэффициентов диффузии изучаемых растворов. Несмотря на то, что удовлетворительной теории структуры жидкости нет и поэтому нет теории диффузии в жидкости, тем не менее существуют приближенные – гидродинамические, кинетические теории диффузии, которые позволяют получить объем информации о некоторых особенностях этого процесса [173].

Для описания диффузии сферических молекул в рамках гидродинамической теории использовали уравнение Стокса-Энштейна

$$D = \frac{kT}{3\pi\eta d}, \quad 4.6$$

где  $d$  – диаметр растворенного вещества, см;  $\eta$  – динамическая вязкость, мПа·с.

Опираясь на теорию Эйринга, процесс диффузии можно описать аналогично скорости мономолекулярной реакции, включая промежуточное образование такой конфигурации частицы и ее окружения, которое можно считать активированным состоянием. С учетом таких представлений

диффузия во многом аналогична вязкому течению, с той только разницей, что в этом процессе участвуют разные молекулы [173, 460].

Для расчета коэффициентов диффузии использовали уравнение Отмера и Текера [476, 477]:

$$D = \frac{14}{V^{0.6} \eta^{1.1}} \cdot 10^{-5}, \quad 4.7$$

где  $V$  – мольный объем растворенного вещества, рассчитанный по долям Ле Ба [478];  $\eta$  – динамическая вязкость, мПа·с.

Уравнение Отмера и Текера (4.7) рекомендуют использовать для определения коэффициентов диффузии при бесконечном разбавлении растворенного вещества в растворе, средняя погрешность в диапазоне от 10 до 30°C составляет 12–14 %. Среднее отклонение для водных растворов составляет 5 %. Значения коэффициентов диффузии аминокислот в водных растворах представлены в таблице 4.6.

**Таблица 4.6.**

Коэффициенты диффузии аминокислот в водных растворах при 298 К

Аминокислота	$D$ , см <sup>2</sup> /с, по Стоксу – Эйнштейну	$D$ , см <sup>2</sup> /с, по Отмеру – Текеру
Gly	$0,97 \cdot 10^{-5}$	$0,95 \cdot 10^{-5}$
$\alpha$ -Ala	$0,92 \cdot 10^{-5}$	$0,81 \cdot 10^{-5}$
$\beta$ -Ala	$0,80 \cdot 10^{-5}$	$0,97 \cdot 10^{-5}$
Val	$0,84 \cdot 10^{-5}$	$0,64 \cdot 10^{-5}$
Leu	$0,80 \cdot 10^{-5}$	$0,59 \cdot 10^{-5}$
Ile	$0,80 \cdot 10^{-5}$	$0,59 \cdot 10^{-5}$

Согласно представленным в таблице 4.6 данным, коэффициент диффузии, рассчитанный по уравнению Стокса-Эйнштейна, изменяется незначительно, поскольку предполагается, что форма диффундирующих молекул сферическая. По методу Отмера и Текера коэффициент диффузии уменьшается с увеличением размера молекул, так как величина коэффициента диффузии зависит от размера диффундирующего вещества, а

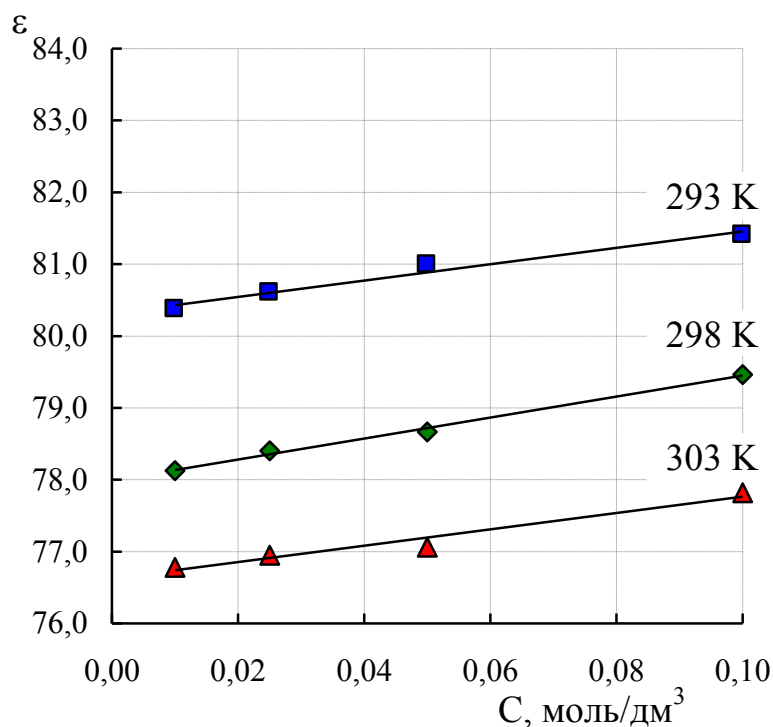
следовательно, от его мольного объема [479]. Из рассмотренных аминокислот можно только молекулу глицина приближенно отнести к сферической, поэтому коэффициенты диффузии для глицина, рассчитанные этими методами, имеют близкие значения.

## **4.2. Высокочастотные исследования свойств водных растворов аминокислот**

В растворах аминокислот центры положительных и отрицательных электрических зарядов не совпадают, и даже при отсутствии электрического поля они обладают постоянным дипольным моментом.

Измерены диэлектрические проницаемости водных растворов глицина, аланина, валина и изолейцина в диапазоне концентраций от 0,01 до 0,1 моль/дм<sup>3</sup> при температурах 293, 298, 303 К. Результаты представлены в таблице 3 Приложения. По полученным данным построен график зависимости диэлектрической проницаемости водных растворов глицина от концентрации (Рис.4.1). Как видно из графика, диэлектрическая проницаемость возрастает с ростом концентрации и уменьшается с ростом температуры. Аналогичные зависимости характерны и для других рассмотренных аминокислот.

Электрическое поле упорядочивает и деформирует диполи без существенного изменения дипольных моментов отдельных молекул, стремясь ориентировать их в направлении поля, чему препятствуют столкновения при тепловом движении. Ориентирование в направлении силовых линий тем затруднительнее, чем выше температура. Тепловое движение стремится нарушить упорядоченность диполей, помешать им сориентироваться в направлении силовых линий [480].



**Рис. 4.1.** Зависимость диэлектрической проницаемости глицина от концентрации при температурах 293,15 К, 298,15 К, 303,15 К

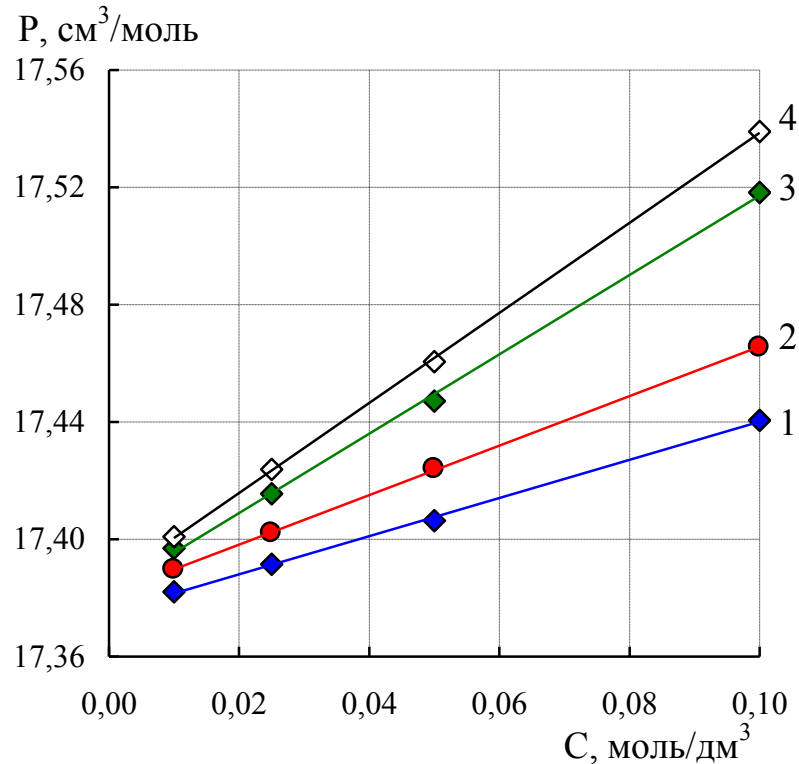
При возникающем статическом равновесии поляризация вещества зависит от числа и момента диполей, а также от интенсивности теплового движения [480].

По данным диэлектрической проницаемости рассчитана мольная поляризация аминокислот по уравнению Клаузиуса–Масотти:

$$P = \frac{\varepsilon - 1}{\varepsilon + 2} \cdot \frac{xM + x_0M_0}{\rho}, \quad 4.8$$

где  $\varepsilon$  – диэлектрическая проницаемость;  $x$  и  $x_0$  мольные доли компонентов в растворе;  $M$  и  $M_0$  – молярные массы аминокислот и воды, соответственно, г/моль;  $\rho$  – плотность раствора, г/см<sup>3</sup>.

Зависимость мольной поляризации от концентрации представлена на рисунке 4.2.



**Рис. 4.2.** Зависимость мольной поляризации от концентрации аминокислоты  
1 – глицин, 2 –  $\alpha$  – аланин, 3 – валин, 4 – изолейцин

Так как молекула аминокислоты полярна, то под влиянием поля, создаваемого ее дипольным моментом, молекулы воды поляризуются. Во всех молекулах, окружающих данную полярную молекулу, происходят смещения электронов и атомных ядер, возникают небольшие электрические моменты.

Поляризация окружающей среды есть ее реакция на присутствие в ней молекулы аминокислоты. Эта поляризация приводит к тому, что в объеме, занимаемом данной полярной молекулой, возникает реактивное поле равнонаправленное с дипольным моментом данной молекулы. Под влиянием реактивного поля молекулы воды, составляющие ближайшее окружение, сжимаются. Энергия реактивного взаимодействия увеличивает потенциальную энергию жидкой фазы. Жидкость становится термодинамически более устойчивой [172, 473, 481].

На основании измеренных скоростей ультразвука в водных растворах аминокислот можно проследить зависимость скорости звука от структуры

молекул (Табл. 4.7). Видно, что скорость распространения ультразвука увеличивается в ряду Gly <  $\alpha$ -Ala < Val < Leu < Ile. Любые структурные особенности, увеличивающие межмолекулярное взаимодействие (водородная связь, дипольные группы и т. п.), уменьшают сжимаемость, а следовательно, повышают скорость звука [482]. Поэтому можно сказать, что в данной последовательности увеличивается интенсивность межмолекулярного взаимодействия в растворах.

Таблица 4.7.

Скорости ультразвука (с, м/с) водных растворов аминокислот при 298 К

С, моль/дм <sup>3</sup>	Аминокислота				
	Gly	$\alpha$ - Ala	Val	Leu	Ile
0,010	1493,98	1494,05	1494,12	1494,46	1494,58
0,025	1494,78	1495,01	1495,23	1496,59	1496,70
0,050	1496,70	1497,26	1498,96	1500,77	1501,68
0,100	1500,89	1501,45	1516,91	1520,34	1526,41

Адиабатическая сжимаемость растворов определена из данных по плотности и скорости распространения ультразвука

$$\beta = \frac{1}{c^2 \cdot \rho}, \quad 4.9$$

где  $\rho$  – плотность раствора, г/см<sup>3</sup>;  $c$  – скорость ультразвука, м/с.

Зависимость коэффициента адиабатической сжимаемости от концентрации описывается уравнением:

$$\beta = \beta_0 - A \cdot C, \quad 4.10$$

где  $\beta$  и  $\beta_0$  – адиабатическая сжимаемость раствора и чистого растворителя, см<sup>2</sup>/дин;  $C$  – молярная концентрация, моль/дм<sup>3</sup>.

Концентрационная зависимость коэффициента адиабатической сжимаемости носит убывающий характер. Это понижение сжимаемости растворов с ростом концентрации вещества вызывают как гидрофобная гидратация углеводородного бокового радикала, так и электрострикция

растворителя вблизи заряженных групп  $\text{H}_3\text{N}^+$  и  $\text{COO}^-$  [483 – 486]. Как показано в работе [173], внешнее давление приводит к сжатию только «свободной» воды, не входящей в гидратные оболочки.

Кажущиеся молярные сжимаемости определены по уравнению [487]:

$$\varphi_k = \frac{1000 \cdot (\rho_0 \beta - \rho \beta_0)}{C \rho_0} + \frac{M \beta_0}{\rho_0}, \quad 4.11$$

где  $\rho$  и  $\rho_0$  – плотность раствора и растворителя, г/см<sup>3</sup>;  $\beta$  и  $\beta_0$  – адиабатическая сжимаемость раствора и растворителя, см<sup>2</sup>/дин;  $C$  – молярная концентрация, моль/дм<sup>3</sup>;  $M$  – молярная масса растворенного вещества, г/моль.

Влияние размеров аминокислот подчеркивает в первую очередь, значимость гидрофобного вклада в наблюдаемые свойства раствора. Подтверждением могут служить значения кажущейся молярной сжимаемости ( $\varphi_k$ ), которые становятся более отрицательными в ряду Gly – Ile (Табл. 4.8).

**Таблица 4.8.**

Коэффициенты адиабатической сжимаемости и кажущиеся молярные сжимаемости аминокислот при 298 К

	C, моль/дм <sup>3</sup>	Аминокислота				
		Gly	$\alpha$ - Ala	Val	Leu	Ile
$\beta \cdot 10^{10}$ , см <sup>2</sup> /дин	0,010	44,93	44,92	44,91	44,88	44,87
	0,025	44,87	44,85	44,82	44,73	44,73
	0,050	44,74	44,70	44,57	44,44	44,39
	0,100	44,48	44,43	43,51	43,26	42,95
$\varphi_k \cdot 10^9$ , см <sup>5</sup> /(дин · моль)	0,010	-0,34	-1,03	-1,93	-4,30	-5,02
	0,025	-1,11	-1,39	-2,09	-5,44	-5,34
	0,050	-1,70	-2,01	-3,76	-6,17	-7,07
	0,100	-1,92	-2,05	-10,01	-12,54	-15,28



### 4.3. Процессы переноса в растворах электролитов

По экспериментальным данным сопротивления растворов аминокислот: глицина,  $\alpha$ -аланина, валина и изолейцина – были рассчитаны удельные электропроводности  $\chi$  по уравнению (2.15) при 293 К, 298 К, 303 К для различных ионных форм. Результаты статистической обработки представлены в таблицах 4 и 5 Приложения.

Для полного перехода исследуемых нейтральных аминокислот в растворе в анионную форму среда постоянно поддерживалась щелочной (рН  $\geq 12$ ), поэтому вкладом в электропроводность ионов водорода можно пренебречь. Удельная электропроводность данных растворов представляет собой:

$$\chi = \chi(\text{A}^- \text{Na}^+) + \chi(\text{NaOH}) = \lambda_{\text{A}^-} C_{\text{A}^-} + \lambda_{\text{Na}^+} C_{\text{Na}^+} + \lambda_{\text{OH}^-} C_{\text{OH}^-} \quad , \quad 4.12$$

где  $\chi$  – рассчитанная по экспериментальным данным величина удельной электропроводности,  $\text{Ом}^{-1}\text{см}^{-1}$ ;  $C_{\text{Na}^+}$  и  $C_{\text{OH}^-}$  – концентрации катионов натрия и свободных гидроксил ионов, соответственно, моль/дм<sup>3</sup>;  $\lambda_{\text{Na}^+}$  и  $\lambda_{\text{OH}^-}$  – подвижности катионов натрия и гидроксил ионов, рассчитанные, согласно [173, 457], для данной концентрации и температуры,  $\text{Ом}^{-1}\text{см}^2 \text{ моль}^{-1}$ ;  $\lambda_{\text{A}^-}$  – подвижность анионов исследуемых аминокислот в растворе,  $\text{Ом}^{-1}\text{см}^2 \text{ моль}^{-1}$ ,  $C_{\text{A}^-}$  – концентрация анионов аминокислоты в растворе, моль/дм<sup>3</sup>.

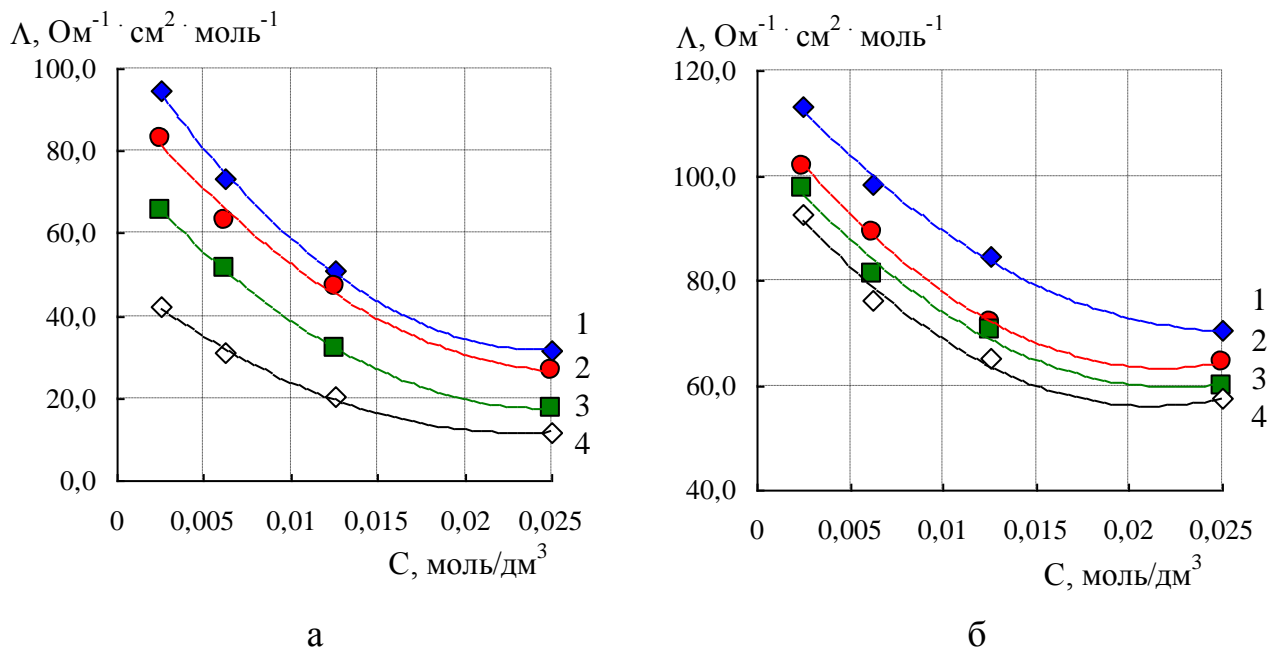
Удельная электропроводность солянокислых растворов исследуемых аминокислот рассчитана по уравнению:

$$\chi = \chi(\text{Cl}^- \text{K}^+) + \chi(\text{HCl}) = \lambda_{\text{Cl}^-} C_{\text{Cl}^-} + \lambda_{\text{K}^+} C_{\text{K}^+} + \lambda_{\text{H}^+} C_{\text{H}^+} \quad , \quad 4.13$$

где  $\chi$  – рассчитанная по экспериментальным данным величина удельной электропроводности,  $\text{Ом}^{-1}\text{см}^{-1}$ ;  $C_{\text{Cl}^-}$  и  $C_{\text{H}^+}$  – концентрации анионов хлора и свободных ионов водорода, соответственно, моль/дм<sup>3</sup>;  $\lambda_{\text{Cl}^-}$  и  $\lambda_{\text{H}^+}$  – подвижности анионов хлора и свободных ионов водорода, рассчитанные

согласно [173], для данной концентрации и температуры (концентрацию гидроксил ионов можно не учитывать, так как среда растворов поддерживалась кислой рН 1,5),  $\text{Ом}^{-1}\text{см}^2 \text{ моль}^{-1}$ ;  $\lambda_{\text{К}^+}$  – подвижности катионов исследуемых аминокислот в растворе,  $\text{Ом}^{-1}\text{см}^2 \text{ моль}^{-1}$ ,  $C_{\text{К}^+}$  – концентрация катионов аминокислоты в растворе,  $\text{моль/дм}^3$ .

Молярные электропроводности (подвижности) аминокислот в растворе в диапазоне температур от 293 до 303 К рассчитаны по уравнению (2.16) (Таблицы 4 и 5 Приложения). Графики зависимости подвижности анионов и катионов аминокислот от концентрации при 298 К представлены на рисунке 4.3.



**Рис. 4.3.** Подвижности анионов (а) и катионов (б) аминокислот в водных растворах при 298 К

1 – глицин, 2 –  $\alpha$  – аланин, 3 – валин, 4 – изолейцин

Экстраполяцией концентрационной зависимости молярной электропроводности на нулевую концентрацию были получены предельные подвижности анионов и катионов аминокислот в растворе при данных температурах (Таблица 4.9.).

Таблица 4.9.

Предельные подвижности анионов и катионов аминокислот в растворах при различных температурах и бесконечном разбавлении

$$\lambda^0, \text{ Ом}^{-1}\text{ см}^2 \text{ моль}^{-1}$$

T, K	Gly <sup>-</sup>	Ala <sup>-</sup>	Val <sup>-</sup>	Ile <sup>-</sup>	Gly <sup>+</sup>	Ala <sup>+</sup>	Val <sup>+</sup>	Ile <sup>+</sup>
293	94,436	78,658	64,04	35,96	96,88	93,434	89,81	81,51
298	108,86	93,585	77,05	49,735	121,81	112,56	106	101,54
303	131,35	109,49	89,15	60,84	143,43	127,76	123,54	111,19

Увеличение концентрации аминокислоты приводит к уменьшению подвижностей как катионов, так и анионов аминокислот, что происходит вследствие увеличения вязкости раствора и электростатического взаимодействия между ионами.

При анализе концентрационной зависимости молярных подвижностей ионов исследуемых аминокислот установлено, что для изолейцина, имеющего большую длину бокового радикала, по сравнению с рассмотренными аминокислотами, характерны более низкие значения проводимости, что связано с меньшей подвижностью изолейцина в растворе во всем диапазоне рассмотренных температур.

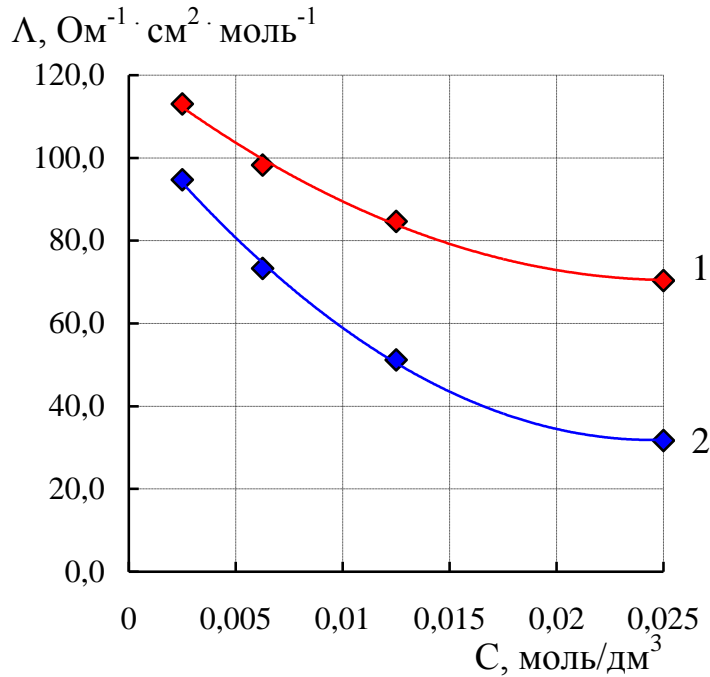
Более высокие значения подвижностей катионов аминокислот по сравнению с анионами (Рис. 4.4) связаны с протонированием биполярного иона аминокислоты в растворе и переходом его в катион [183].

Молярная электропроводность индивидуальных растворов рассчитана по уравнению:

$$\chi = \chi(\text{K}^+) + \chi(\text{A}^-) + \chi(\text{H}_2\text{O}) + \chi(\text{H}^+) = \lambda_{\text{A}^-} C_{\text{A}^-} + \lambda_{\text{K}^+} C_{\text{K}^+} + \lambda_{\text{H}^+} C_{\text{H}^+}, 4.14$$

где  $\chi$  – по экспериментальным данным рассчитанная величина удельной электропроводности,  $\text{ Ом}^{-1}\text{ см}^{-1}$ ;  $C_{\text{A}^-}$ ,  $C_{\text{K}^+}$ ,  $C_{\text{H}^+}$  – концентрации анионов и катионов аминокислоты и свободных ионов водорода, соответственно,

моль/дм<sup>3</sup>;  $\lambda_{\text{A}^-}$  и  $\lambda_{\text{H}^+}$  – подвижности анионов аминокислоты (Табл. 4.7), и свободных ионов водорода, рассчитанные, согласно [173, 457], при определенной концентрации и температуре (концентрацию гидроксил ионов можно не учитывать, т.к. значения pH растворов соответствовали смещению равновесия в сторону образования катионов аминокислоты), Ом<sup>-1</sup>см<sup>2</sup> моль<sup>-1</sup>;  $\lambda_{\text{K}^+}$  – подвижности катионов аминокислот в растворе, Ом<sup>-1</sup>см<sup>2</sup> моль<sup>-1</sup>.



**Рис. 4.4.** Подвижности ионов глицина в водном растворе при 298 К

1 – катион глицина, 2 – анион глицина

Значения предельных подвижностей катионов аминокислот в индивидуальных растворах представлены в таблице 4.10.

Высокие значения предельных подвижностей ионов аминокислот связаны с тем, что даже в отсутствие химических реакций между ионами проводимость обычных растворов двух или большего числа электролитов, которыми являются рассматриваемые аминокислоты, можно представить в виде суммы проводимостей соответствующих чистых растворов отдельных электролитов лишь в самом грубом приближении (уравнения 4.12, 4.13). Аддитивность молярной проводимости растворов смесей электролитов (в нашем случае смесь водных растворов аминокислоты с соляной кислотой

или гидроксидом натрия) выполняется лишь для значений проводимости компонентов смеси, экстраполированных к бесконечному разбавлению, т.е. закон Кольрауша независимости миграции ионов справедлив лишь при бесконечном разбавлении раствора электролитов. При конечном разбавлении проводимость растворов смеси электролитов неаддитивна даже в области концентрации, соответствующей справедливости предельного закона Онзагера. По теории проводимости растворов смесей электролитов Онзагера и Фуоса [488], если подвижности ионов с зарядами одного знака различаются, то один из электролитов в растворе смеси электролитов изменит проводимость другого (т.е. он вызывает отклонение от аддитивности). Взаимодействие ионов снижает различие в подвижности одноименно заряженных ионов, т.е. медленный ион ускоряется, тогда как быстрый замедляется [173].

**Таблица 4.10.**

Предельные подвижности катионов аминокислот в их водных индивидуальных растворах при различных температурах и бесконечном разбавлении  $\lambda^0$ , Ом<sup>-1</sup>см<sup>2</sup> моль<sup>-1</sup>

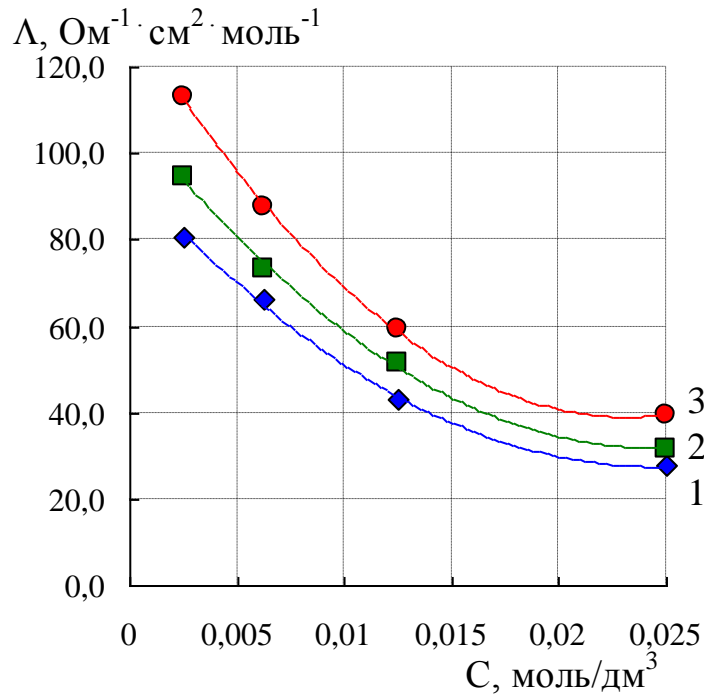
T, K	Gly	Ala	Val	Ile
293	73,01	97,88	69,23	56,37
298	88,79	104,65	76,51	64,71
303	105,22	119,72	81,68	73,01

Значения предельных подвижностей катионов аминокислот в собственных водных растворах несколько ниже, чем в кислых, что, очевидно, связано с отсутствием другого иона, ускоряющего катион аминокислоты.

При увеличении температуры для всех ионов аминокислот наблюдалось увеличение значений подвижностей (Рис. 4.5).

Предельное значение ионной подвижности изменяется вследствие изменения взаимодействия между ионами и молекулами растворителя и между самими молекулами растворителя (т.е. изменения структуры

жидкости). С температурой изменяется также электростатическое взаимодействие между ионами, определяющее подвижность ионов в растворах конечной концентрации. Благодаря влиянию тепловой энергии, снижающей молекулярную упорядоченность и разрушающей внутреннюю структуру, предельное значение ионных подвижностей при повышении температуры возрастает [173].



**Рис. 4.5.** Зависимость молярной подвижности анионов глицина в водном растворе от концентрации при различных температурах  
1 – 293 К, 2 – 298 К, 3 – 303 К

В соответствии с экспериментом логарифм молярной проводимости приблизительно линейно зависит от обратного значения абсолютной температуры. Из этого соотношения также следует, что одним из определяющих факторов в электропроводности является энергия активации  $E_{\Lambda}$  процесса, т.е. температурные зависимости молярной электропроводности растворов аминокислот подчиняются Аррениусовской зависимости [173]. Поэтому была найдена энергия активации электропроводности водных растворов аминокислот, находящихся в различных ионных формах по уравнению:

$$\Lambda = A \exp \frac{-E_{\Lambda}}{RT} \quad , \quad 4.15$$

где  $A$  – константа,  $E_{\Lambda}$  – энергия активации электропроводности, Дж/моль,  $R$  – универсальная газовая постоянная, Дж/моль · К,  $T$  – температура, К.

Полученные значения  $E_{\Lambda}$  водных растворов аминокислот приведены в таблице 4.11.

**Таблица 4.11.**

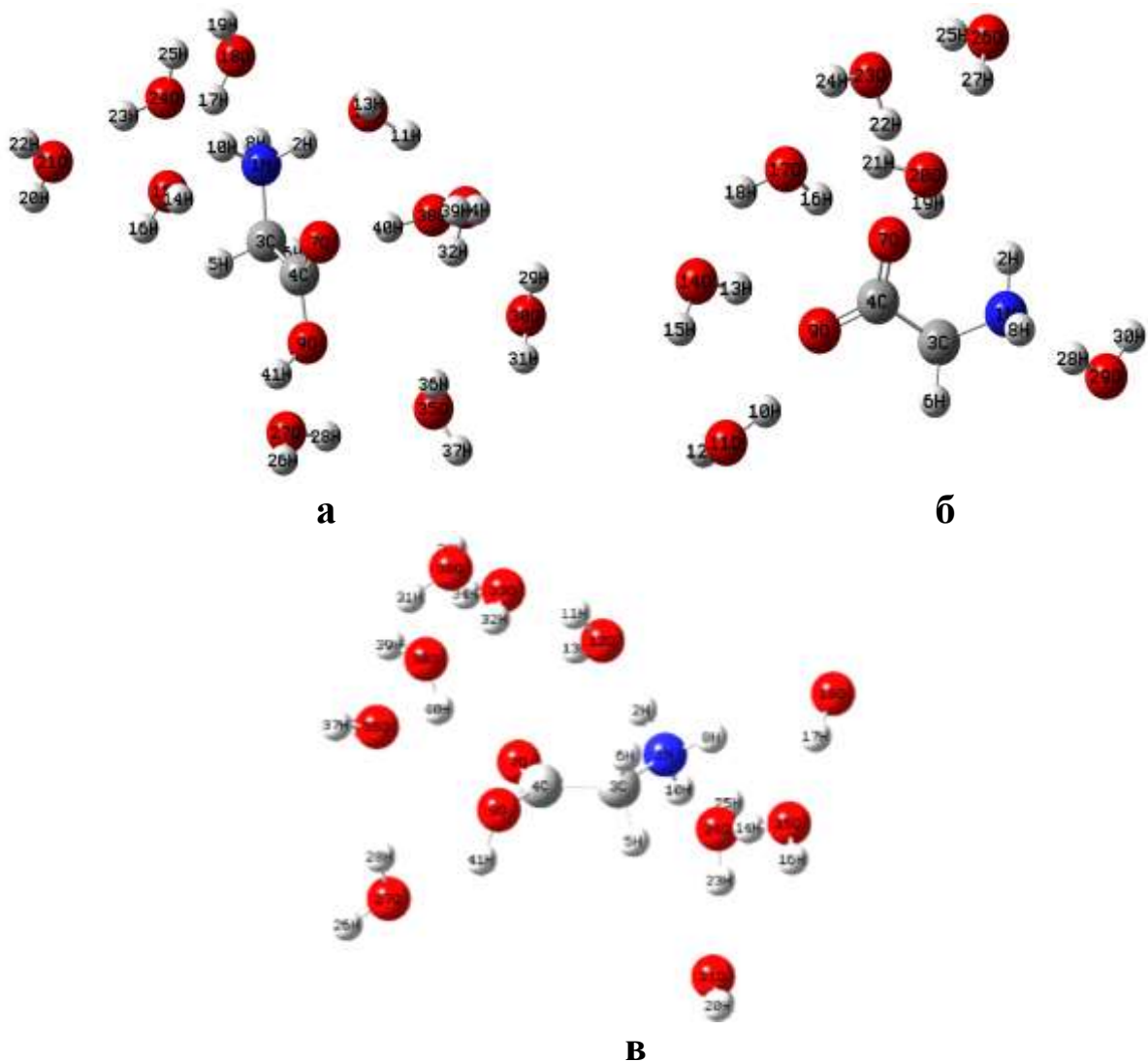
Энергии активации электропроводности ( $E_{\Lambda}$ ) водных растворов аминокислот в различных ионных формах

Аминокислота	$E_{\Lambda}$ , кДж/моль	Аминокислота	$E_{\Lambda}$ , кДж/моль
Gly <sup>-</sup>	24,33	Val <sup>-</sup>	24,43
Gly <sup>+</sup>	28,99	Val <sup>+</sup>	23,54
$\alpha$ -Ala <sup>-</sup>	24,41	iLe <sup>-</sup>	38,86
$\alpha$ -Ala <sup>+</sup>	23,12	iLe <sup>+</sup>	22,97

Согласно Т. Эрдеи-Груз [173], энергия активации процесса миграции большинства ионов в водных растворах равна 17 кДж/моль, для ионов гидроксила и водорода 11,7 кДж/моль. Для объяснения высоких значений энергии активации электропроводности растворов исследуемых аминокислот можно выдвинуть предположение о том, что в водных растворах этих аминокислот при миграции ионов для достижения активированного состояния требуется энергия не только для образования вакансий, но и для перезарядки цвиттер-иона аминокислоты [176, 489], то есть в случае энергии активации электропроводности в добавлении к энергии, затрачиваемой на образование вакансий и разрыв водородных связей, необходима еще энергия для ионизации биполярного иона [173].

#### 4.4. Квантово-химический анализ гидратации аминокислот

При моделировании ассоциатов аминокислот с водой были использованы неэмпирическое приближение Хартри-Фока и теория функционала плотности с гибридным функционалом B3LYP в базисе 6-31G(d, p) [390, 490 – 492]. Число молекул воды варьировалось от 1 до 10 для каждой ионной формы аминокислоты, для оптимизации и расчета ИК-спектров были выбраны системы, в которых энергия при добавлении 1 молекулы воды изменялась меньше, чем на 10 кДж/моль [493]. На рисунке 4.6 представлены структуры ассоциатов различных ионных форм глицина, полученные в результате квантово-химических расчетов:



**Рис. 4.6.** Оптимизированные структуры ассоциатов глицина с водой:

а) катион; б) анион; в) биполярный ион



При построении ассоциатов глицина с водой и дальнейшей оптимизации этой структуры мы получили комплексы основной симметрии  $C_1$ . Ранее в работе [492, 494] было обосновано выгодное формирование несимметричного ассоциата расчетом изменения энергии образования симметричных и асимметричных комплексов. Структуры комплексов аланина и изолейцина представлены на рисунках 1 и 2 Приложения.

Анализ длин связей (Табл. 4.12) в этих ассоциатах показывает, что имеется тенденция к увеличению длин NH-связей и OH-связей карбоксильной группы аминокислоты по сравнению с молекулами свободных аминокислот. Можно также отметить, что в ряду исследуемых аминокислот тенденция к изменению длин связей NH и OH, участвующих в образовании водородных мостиков, становится более существенной.

**Таблица 4.12.**

Рассчитанные длины связей (нм) аминокислот в ассоциатах

форма АК	$N_1-H_2$	$N_1-H_8$	$N_1-H_{10}$	$O_9-H_{41}$
Gly <sup>+</sup>	0,1043	0,1007	0,1041	0,0979
Gly <sup>±</sup>	0,1070	0,1028	0,1046	—
Gly <sup>-</sup>	0,1000	0,0998	—	—
	$N_1-H_2$	$N_1-H_{12}$	$N_1-H_{40}$	$O_{10}-H_{41}$
$\alpha$ -Ala <sup>+</sup>	0,1009	0,1006	0,1010	0,1080
$\alpha$ -Ala <sup>±</sup>	0,1020	0,1018	0,1010	—
$\alpha$ -Ala <sup>-</sup>	0,1004	0,0995	—	—
	$N_1-H_{20}$	$N_1-H_{21}$	$N_1-H_{25}$	$O_{40}-H_{41}$
Ile <sup>+</sup>	0,1018	0,1016	0,1021	0,1013
Ile <sup>±</sup>	0,1045	0,1033	0,1053	—
Ile <sup>-</sup>	0,1010	0,1015	—	—

Наблюдается увеличение длин NH связей от аниона к биполярному иону, что свидетельствует о донорно-акцепторных взаимодействиях с несколькими молекулами воды. Увеличение длины NH связей на 0,0012 нм, характерное для биполярных форм аминокислот, указывает на взаимодействие, по крайней мере, с двумя молекулами воды [492, 495, 496]. Это создает дополнительную сетку водородных связей, что увеличивает

стабильность ассоциата и энергию взаимодействия системы (Табл. 4.13). Для каждой аминокислоты (А) наблюдается закономерное увеличение энергии от глицина к изолейцину, а также в ряду  $A^- > A^+ > A^\pm$ . Аналогичная зависимость получена методом ИК-спектроскопии. Следует отметить, что аминокислоты гидратированы не только в водных растворах, но и в воздушно-сухом состоянии содержат остаточные молекулы воды, прочно связанные с функциональными группами [174, 497].

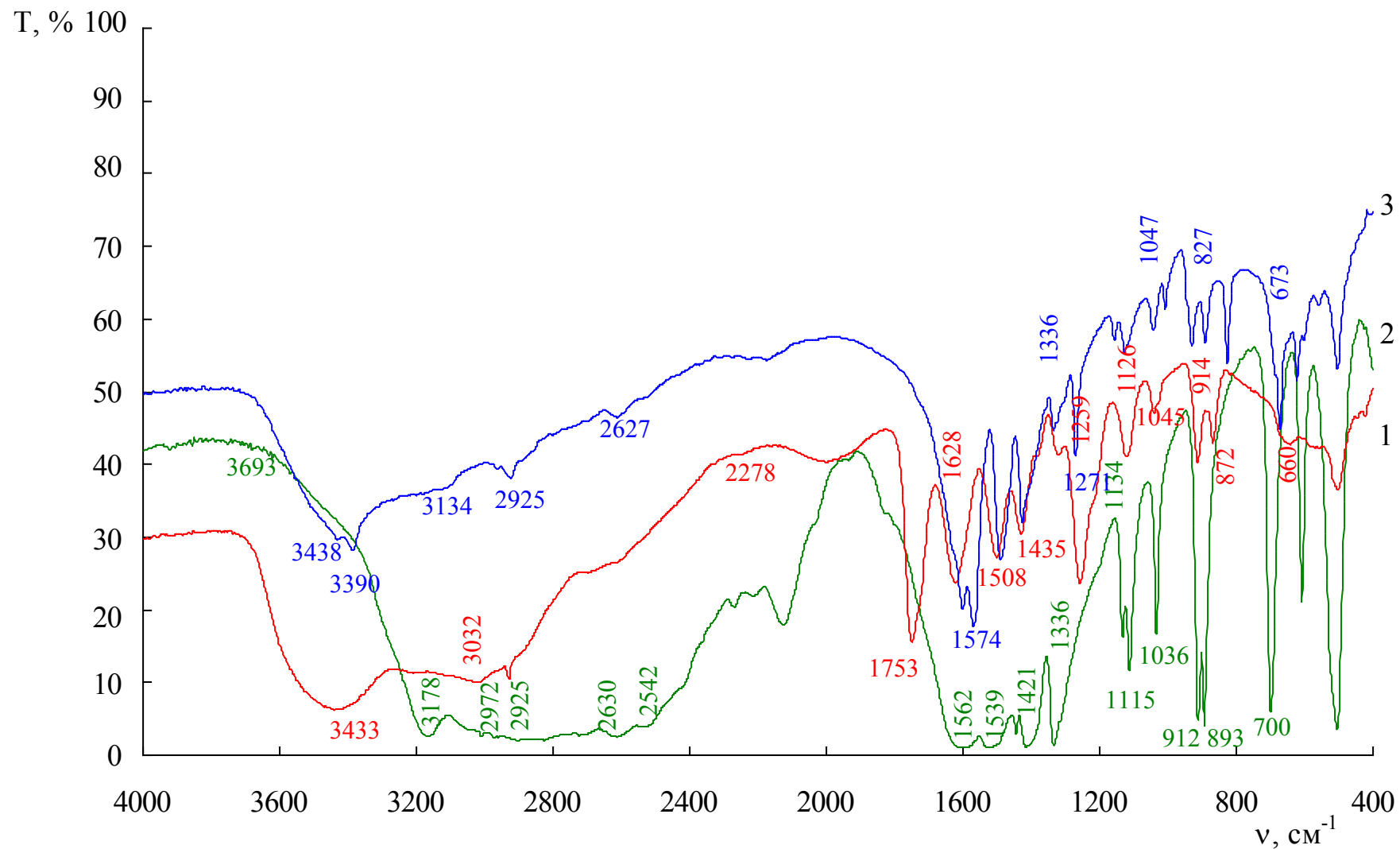
**Таблица 4.13.**

Энергия взаимодействия ( $-\Delta E$  кДж/моль) ассоциатов аминокислот с молекулами воды, рассчитанная различными методами

Метод	Gly <sup>+</sup>	Gly <sup>-</sup>	Gly <sup>±</sup>	$\alpha$ -Ala <sup>+</sup>	$\alpha$ -Ala <sup>-</sup>	$\alpha$ -Ala <sup>±</sup>	Ile <sup>+</sup>	Ile <sup>-</sup>	Ile <sup>±</sup>
Х-Ф	52,20	42,59	89,96	61,82	47,40	105,71	89,52	89,42	119,03
B3LYP/6-31G+	51,28	40,17	84,58	61,60	55,40	100,10	90,04	89,97	109,00

На рисунке 4.7 представлены ИК-спектры глицина в формах биполярного иона, катиона и аниона. Оценку гидратации проводили на основании определения интенсивности полос пропускания в области 3500 – 2600  $\text{см}^{-1}$  относительно полосы 721 – 654  $\text{см}^{-1}$  (маятниковые колебания  $\text{CH}_2$ -групп) (Табл. 4.14 и Табл. 6 Приложения). Интенсивность измеряли методом базисной линии. ИК-спектры других аминокислот представлены на рисунках 3 и 4 Приложения. Полученные спектры сравнивали по базе данных EZ Omnis с образцами спектров для аминокислот. Для различных ионных форм аминокислоты наблюдался разный процент совпадения, что указывает на смещение характеристических полос поглощения.

Спектры характеризуются наличием большого числа минимумов пропускания в области основных валентных колебаний (3500 – 2600  $\text{см}^{-1}$ ), что дает богатую информацию о типах водородной связи между растворителем и функциональными группами аминокислот. В этой области присутствуют колебания, характеризующие связи в ассоциатах вода–вода



**Рис. 4.7.** ИК-спектры глицина в различных ионных формах  
 1 – катион; 2 – биполярный ион; 3 – анион

(3440 – 3400  $\text{cm}^{-1}$ ), вода–аминогруппа (3380 – 3360  $\text{cm}^{-1}$ ). В областях 3200 – 3120 и 3100 – 3046  $\text{cm}^{-1}$  присутствуют минимумы, характеризующие колебания связей  $\text{H}_2\text{O}\dots\text{COO}^-$  и  $\text{H}_2\text{O}\dots^+\text{NH}_3$  соответственно. Также в спектрах имеются полосы пропускания при 1350 – 1334  $\text{cm}^{-1}$ , которые соответствуют деформационным колебаниям СН-группы, образующей водородную связь  $\text{CH}\dots\text{O}$ . Наряду с этим наблюдаются колебания неассоциированных СН-групп при 2850 – 2840  $\text{cm}^{-1}$ .

Таблица 4.14.

Отнесение колебаний для различных ионных форм глицина

	$\text{Gly}^{\pm}$	$\text{Gly}^+$	$\text{Gly}^-$		$\text{Gly}^{\pm}$	$\text{Gly}^+$	$\text{Gly}^-$
Вал.С – Н	2925	2925	2925	Вал. $\text{NH}_2$ св.			3390
Деф. С – Н	1421	1425	1429; 1493	Вал. $\text{NH}_2$ асс.			3134
Деф. С – С	1115; 1134	1126	1126	$\text{H}_2\text{O}$ адс	3693		3666
Вал.асс $\text{NH}_3^+$	3014	3032		Вал. С – С	912; 893	914; 872	931; 827
Вал.сим $\text{NH}_3^+$	2278	2278		Деф. $\text{CH}_2$	700	660	673
Деф.асс $\text{NH}_3^+$	1562	1558		$\text{COO}^- \dots \text{NH}_3^+$	2135		2179
Деф.сим $\text{NH}_3^+$	1468	1468		$\text{H}_2\text{O}\dots\text{H}_2\text{O}$		3433	3438
Вал.асс $\text{COO}^-$	1539		1574	$\text{H}_2\text{O}\dots\text{NH}_2$			3369
Вал.сим $\text{COO}^-$	1336		1336	$\text{COOH}\dots\text{H}_2\text{O}$		3456	
Вал.С = О		1753		$\text{H}_2\text{O}\dots\text{COO}^-$	3178		3194
Рас.С – О	1036	1045	1047	$\text{H}_2\text{O}\dots\text{NH}_3^+$	3072	3032	

На основании полученных данных можно построить ряд гидратации общий для всех аминокислот (А) в различных ионных формах:  $\text{A}^- > \text{A}^+ > \text{A}^{\pm}$ , в котором анионы более гидратированы, чем катионы, а катионы, в свою очередь, более гидратированы, чем биполярные ионы, вследствие непосредственного взаимодействия  $\text{COO}^-$  и  $^+\text{NH}_3$ -групп, образующих внутримолекулярные водородные связи, уменьшающие их гидратацию [174, 492].

При изучении системы, компоненты которой образуют водородную связь, и выяснении природы и механизма такого взаимодействия возникает необходимость в оценке прочности водородных связей. Следует заметить, что методы расчета, основанные на термодинамических исследованиях, не всегда возможны, а порой не удовлетворяют необходимым требованиям точности. В таких случаях незаменимым является метод, позволяющий рассчитать энергию подобного межмолекулярного взаимодействия по смещению характеристических полос донорно-акцепторных групп в ИК-спектре.

Существование линейной зависимости между смещением частоты и энергией водородной связи впервые было найдено Бэджером и Бауэром, дальнейшее развитие эта идея получила в работах Соколова [498].

Основным признаком наличия водородной связи является смещение в спектрах частоты колебаний возмущенной гидроксильной группы от исходного состояния, характеризующего поглощение несвязанных водородными связями групп ОН [499]. Приняв за исходную величину полосу неассоциированной группы при  $3666 \text{ см}^{-1}$ , рассчитывали величину смещения частоты, связанной водородными связями группы ОН, по формуле

$$\Delta\nu = \nu_{\text{ОН}}^0 - \nu_{\text{ОН}},$$

где  $\Delta\nu$  – величина смещения,  $\text{см}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{ОН}}^0$  – положение максимума свободных групп ОН в молекулах воды,  $\text{см}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{ОН}}$  – положение групп ОН, участвующих в образовании водородных связей,  $\text{см}^{-1}$  [174, 498, 500].

Используя подход [356], рассчитали энергию водородных связей ( $E_{\text{Н}}$ , кДж/моль) [498] и энтальпию гидратации ( $-\Delta\text{Н}$ , кДж/моль) [501] по уравнениям [174]:

$$-\Delta\nu/\nu_{\text{ОН}}^0 = E_{\text{Н}} \cdot 1,6 \cdot 10^{-2},$$

$$-\Delta\text{Н} = 2,9\Delta\text{А}^{1/2}; \quad \Delta\nu = [\Delta\text{А}^{1/2}]^2 80,$$

Результаты расчетов представлены в таблице 4.15 и таблице 7 Приложения.

Уменьшение энергии водородной связи с одновременным увеличением интенсивности полос, характеризующих колебания ассоциированных ОН-групп, скорее всего вызвано ростом числа молекул с разорванными водородными связями.

**Таблица 4.15.**

Энергии водородных связей ( $E_H$ , кДж/моль) и энтальпии гидратации ( $-\Delta H$ , кДж/моль) в системе аминокислота – вода

Ионная форма АК	3450 – 3500 $\text{см}^{-1}$ COOH...H <sub>2</sub> O		3440 – 3400 $\text{см}^{-1}$ H <sub>2</sub> O...H <sub>2</sub> O		3380 – 3360 $\text{см}^{-1}$ H <sub>2</sub> O...NH <sub>2</sub>		3100 – 3046 $\text{см}^{-1}$ H <sub>2</sub> O...COO <sup>-</sup>		3200 – 3120 $\text{см}^{-1}$ H <sub>2</sub> O...NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>	
	$-\Delta H$	$E_H$	$-\Delta H$	$E_H$	$-\Delta H$	$E_H$	$-\Delta H$	$E_H$	$-\Delta H$	$E_H$
Gly <sup>±</sup>	–	–	4,90	10,95	–	–	7,16	21,31	7,90	25,90
Gly <sup>+</sup>	4,70	9,17	4,95	10,70	–	–	–	–	8,16	25,69
Gly <sup>-</sup>	–	–	4,90	9,95	5,59	12,96	7,04	20,6	–	–

Также был произведен расчет частот ИК-спектров (для данных ассоциатов) необходимых для расчетов энергии ( $E_H$ , кДж/моль) водородных связей. Результаты расчетов для глицина представлены в таблице 4.16 для аланина и изолейцина в таблице 8 Приложения.

**Таблица 4.16.**

Частоты ( $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ) и энергия водородных связей ( $E_H$ , кДж/моль) в оптимизированной структуре ассоциата аминокислоты

Ионная форма АК	3450 – 3500 $\text{см}^{-1}$ COOH...H <sub>2</sub> O		3440 – 3400 $\text{см}^{-1}$ H <sub>2</sub> O...H <sub>2</sub> O		3380 – 3360 $\text{см}^{-1}$ H <sub>2</sub> O...NH <sub>2</sub>		3100 – 3046 $\text{см}^{-1}$ H <sub>2</sub> O...COO <sup>-</sup>		3200 – 3120 $\text{см}^{-1}$ H <sub>2</sub> O...NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>	
	$\nu$	$E_H$	$\nu$	$E_H$	$\nu$	$E_H$	$\nu$	$E_H$	$\nu$	$E_H$
Gly <sup>±</sup>	–	–	3446	9,33	–	–	3150	19,31	3179	17,90
Gly <sup>+</sup>	3503	7,17	3447	9,11	–	–	–	–	3258	13,69
Gly <sup>-</sup>	–	–	3383	9,29	3338	11,76	3173	19,12	–	–

Как видно из таблиц 4.15, 4.16, рассчитанные энергии водородных связей и полученные экспериментально хорошо согласуются, что указывает на адекватность произведенных расчетов. Нужно отметить, что ассоциаты

воды между собой связаны менее прочными водородными связями, чем с молекулой аминокислоты, в 2 – 2.5 раза, что свидетельствует о малой прочности связи и указывает на возможность распада в первую очередь ассоциатных связей  $\text{H}_2\text{O}\dots\text{H}_2\text{O}$  при воздействии на эту систему. Следует отметить, что энергии водородных связей  $\text{H}_2\text{O}\dots\text{H}_2\text{O}$  для биполярной формы аминокислоты больше, чем для катионной и анионной форм, что указывает на более прочное связывание аминокислоты с водой и, следовательно, возможное ее участие в образовании связей при взаимодействии аминокислоты с другими веществами.

Также необходимо отметить, что энергии водородных связей увеличиваются в зависимости от ионной формы аминокислоты в ряду: анион, катион, биполярный ион, что также согласуется с рассчитанными данными по спектрам и энергиям взаимодействия в ассоциатах аминокислоты с водой.

#### **Заключение к главе 4**

На основании данных вискозиметрии и денситометрии установлено структурирующее влияние на воду боковых R–групп аминокислот разного строения. В водных растворах аминокислот преобладает стабилизирующее воздействие гидрофобного радикала над разрушающим влиянием на структурные ассоциаты воды цвиттер-ионной группировки.

Изучение температурной зависимости динамической вязкости позволило оценить энергетические затраты процесса вязкого течения растворов. Установлено, что в ряду  $\text{Gly} > \alpha\text{-Ala} > \text{Val} > \text{Ile} > \text{Leu}$  величина энергии активации увеличивается, что свидетельствует о росте структурной упорядоченности растворов от глицина к изолейцину.

Диэлектрическая проницаемость растворов аминокислот возрастает с ростом концентрации и уменьшается с ростом температуры. В растворах аминокислот центры положительных и отрицательных электрических зарядов не совпадают, и даже при отсутствии электрического поля они

обладают постоянным дипольным моментом. Так как молекула аминокислоты полярна, то под влиянием поля, создаваемого ее дипольным моментом, молекулы воды поляризуются. Во всех молекулах, окружающих данную полярную молекулу, происходят смещения электронов и атомных ядер, возникают небольшие электрические моменты.

Поляризация окружающей среды есть ее реакция на присутствие в ней молекулы аминокислоты. Эта поляризация приводит к тому, что в объеме, занимаемом данной полярной молекулой, возникает реактивное поле равнонаправленное с дипольным моментом данной молекулы. Под влиянием реактивного поля молекулы воды, составляющие ближайшее окружение, сжимаются. Энергия реактивного взаимодействия увеличивает потенциальную энергию жидкой фазы. Жидкость становится термодинамически более устойчивой.

На основании измеренных скоростей ультразвука в водных растворах аминокислот можно проследить зависимость скорости звука от структуры молекул. Скорость распространения ультразвука увеличивается в ряду Gly <  $\alpha$ -Ala < Val < Leu < iLe. Любые структурные особенности, увеличивающие межмолекулярное взаимодействие (водородная связь, дипольные группы и т. п.), уменьшают сжимаемость, а следовательно, повышают скорость звука. Поэтому можно сказать, что в данной последовательности увеличивается интенсивность межмолекулярного взаимодействия в растворах.

Концентрационная зависимость коэффициента адиабатической сжимаемости носит убывающий характер. Это понижение сжимаемости растворов с ростом концентрации вещества вызывают как гидрофобная гидратация углеводородного бокового радикала, так и электрострикция растворителя вблизи заряженных групп  $\text{H}_3\text{N}^+$  и  $\text{COO}^-$ . Внешнее давление приводит к сжатию только «свободной» воды, не входящей в гидратные оболочки.



Из данных по электропроводности растворов аминокислот установлено, что увеличение концентрации аминокислоты приводит к уменьшению подвижностей как их катионов, так и их анионов, что происходит вследствие увеличения вязкости раствора и электростатического взаимодействия между ионами.

При анализе концентрационной зависимости молярных подвижностей ионов исследуемых аминокислот установлено, что для изолейцина, имеющего большую длину бокового радикала, по сравнению с рассмотренными аминокислотами, характерны более низкие значения проводимости, что связано с меньшей подвижностью изолейцина в растворе во всем диапазоне рассмотренных температур.

Более высокие значения подвижностей катионов аминокислот по сравнению с анионами связаны с протонированием биполярного иона аминокислоты в растворе и переходом его в катион.

При этом высокие значения энергии активации электропроводности растворов аминокислот свидетельствуют о том, что в водных растворах этих аминокислот при миграции ионов требуется энергия не только для образования вакансий и разрыва водородных связей, но и для перезарядки цвиттериона аминокислоты.

На основании анализа длин связей проведенного с использованием неэмпирического приближения Хартри-Фока и теории функционала плотности в ассоциатах аминокислот с водой установлено, что увеличение длины NH связей, характерное для биполярных форм аминокислот, указывает на взаимодействие, по крайней мере, с двумя молекулами воды. Это создает дополнительную сетку водородных связей, что увеличивает стабильность ассоциата и энергию взаимодействия системы. Для каждой аминокислоты наблюдается закономерное увеличение энергии от глицина к изолейцину, а также в ряду  $A^- > A^+ > A^\pm$ . Аналогичная зависимость получена методом ИК-спектроскопии.

## Глава 5. ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ НА МЕЖФАЗНЫХ ГРАНИЦАХ ПОЛИМЕР – РАСТВОР АМИНОКИСЛОТЫ

В данном разделе представлены результаты изучения свойств полимеров на основе полиаминокислоты и нитрата целлюлозы, а также полученные на их основе полимеры с молекулярными отпечатками аминокислот. Для подтверждения полученных полимеров использованы методы ИК-спектроскопии, хромато-масс-спектрометрии, элементный анализ и др.

### 5.1. Синтез молекулярно-импринтированных полимеров

Молекулярно-импринтированные полимеры (МИПы), или полимеры с молекулярными отпечатками (ПМО) становятся все более перспективными для решения различных задач, связанных с процессами выделения или определения веществ. Общая схема их получения включает образование предполимеризационного комплекса между шаблоном и функциональным мономером, основанного на ковалентном или нековалентном взаимодействии их функциональных групп, полимеризацию, измельчение полученного полимера и удаление темплата многократной экстракцией [6, 113].

При использовании молекулярно-импринтированных полимеров в качестве селективного покрытия в химических сенсорах предпочтительно проводить реакцию полимеризации непосредственно на поверхности сенсора и удалять темплат не разрушая полимер. В связи с этим методом нековалентного импринтинга было получено два вида полимеров с молекулярными отпечатками. Один на основе диангирида 1,2,4,5-бензолтетракарбоновой кислоты и ди(4-амино-) фенилового эфира, другой на основе нитрата целлюлозы – коллоксилина и соответствующие им полимеры сравнения, которые синтезировали одновременно с полимерами с молекулярными отпечатками в идентичных условиях, но в отсутствие темплатов (шаблонов).

Как было показано в главе 2, вторая стадия основного метода синтеза полиимидов (имилизация, дегидроциклизация), осуществляемая путем термической обработки полиамидокислоты, сопровождается выделением растворителя, в качестве которого использовали водно-этанольную смесь, и приводит к образованию полиимида. Кроме того термическая имилизация полиамидокислоты, в температурном интервале от 293 до 453 К, приводит к образованию частично имилизированной полиамидокислоты со степенью имилизации 93 %.

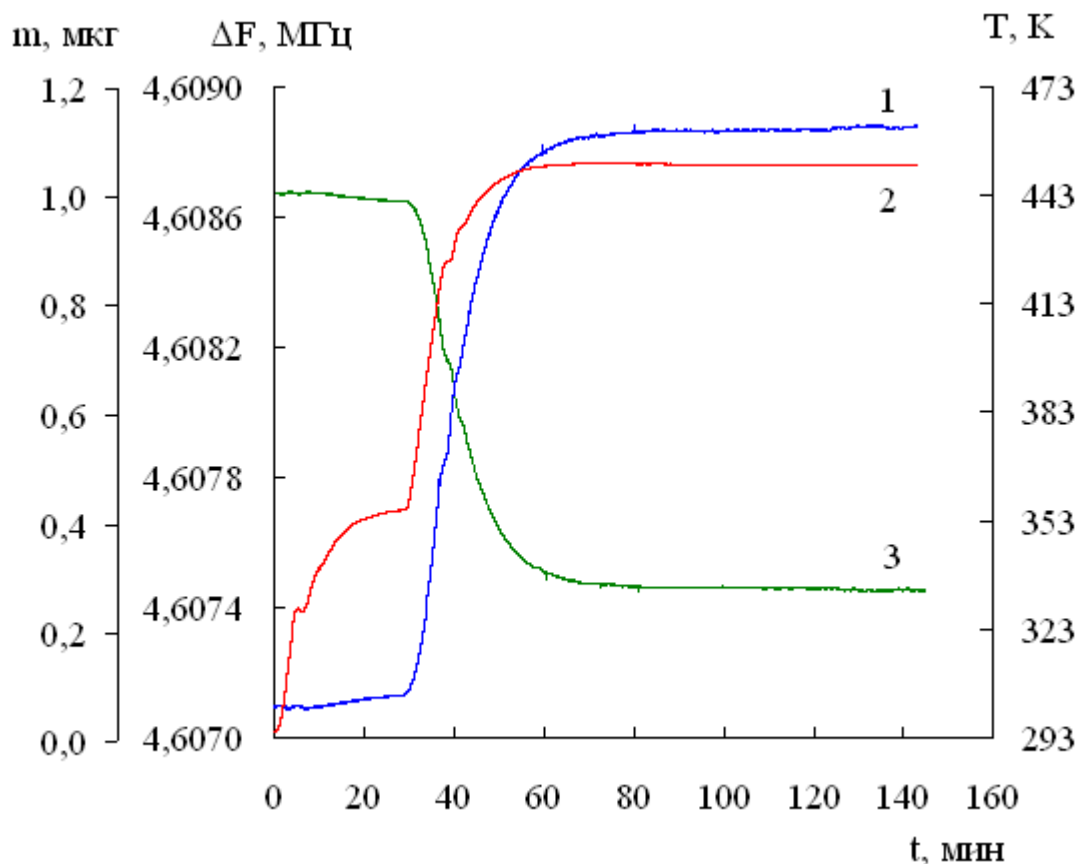
Для исследования процесса термической имилизации использовали принцип метода термогравиметрии с той только разницей, что микровесами служили пьезокварцевые сенсоры [502, 503]. На рисунке 5.1. представлены результаты измерений частоты колебаний пьезосенсора, температуры и изменение массы полимера как функции времени.

Кривая изменения частоты пьезосенсора состоит из трех гипотетических участков. На первом участке в диапазоне температур 293 – 353 К частота колебаний сенсора изменяется незначительно. В этой области есть участок, где в диапазоне температур от 293 до 298 К частота колебаний сенсора не меняется. При этих температурах, как правило, происходит детектирование аналита в газовой или жидкой фазе. На втором участке (353 – 450 К) частота колебаний кварцевого резонатора линейно увеличивается с ростом температуры. На третьем участке температура в термостате становится равной 453 К и поддерживается постоянной.

Аналогичный вид имеет кривая изменения частоты колебаний немодифицированного пьезосенсора от времени и температуры. Поэтому для учета дрейфа частоты колебаний сенсора с ростом температуры на рисунке 5.1 представлена кривая  $\Delta F$ , как разность частот колебаний одного и того же пьезокварцевого резонатора после и до нанесения полимерного покрытия, измеренных при одинаковых условиях.

Для изучения процесса термической имилизации использован неизотермический метод термического анализа [504, 505]. По термогравиметрическим кривым рассчитывали степень превращения  $\alpha$  и

строили зависимости  $\alpha$  от температуры. Участок термогравиметрической кривой в координатах « $\alpha - T$ » имеет S-образный вид. Для более четкого установления температурного интервала и количества десорбированного растворителя использовали зависимость  $-\lg \alpha$  от величины, обратной температуре ( $1/T$ ) (Рис. 5.2 и 5.3). Для этого через каждые  $10^\circ\text{C}$  определяли потерю массы полимера  $\Delta m$  и относили ее к величине изменения массы образца ( $m$ ) в ходе всего процесса имидзации [506]. Погрешность метода в определении  $\alpha$  составляла не более 10%. Уравнения, характеризующие каждый из линейных участков, представлены в таблице 5.1.



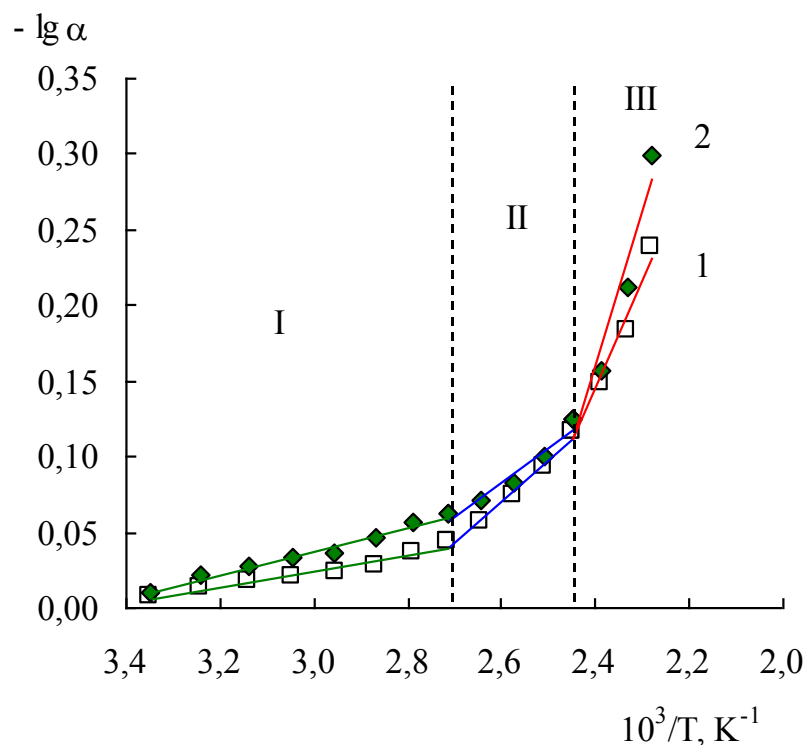
**Рис.5.1.** Хроночастотограмма термической имидзации полимера (на основе полиамидокислоты) с темплатом-глицином на поверхности пьезосенсора

- 1 – изменение частоты колебаний пьезосенсора во времени;
- 2 – изменение температуры;
- 3 – изменение массы полимера на поверхности пьезосенсора

Зависимости  $-\lg \alpha$  от ( $1/T$ ) состоят из трех линейных участков, что свидетельствует о ступенчатом выделении растворителя из полимера. На

первой стадии синтеза температура в термостате повышалась до 353 К, где в течение 30 минут из полимера удалялась свободная вода.

На этой стадии процесса имидизации при относительно низких температурах протекают параллельно процессы межцепной и внутрицепной дегидратации. Это происходит до таких глубин превращения, когда в системе еще отсутствуют видимые следы геля и микрогеля [333, 507]. Первая стадия заканчивается образованием некоторого количества микрогеля вследствие сшивки полимерных цепей, и процесс межмолекулярной дегидратации значительно замедляется.



**Рис.5.2.** Зависимости степени превращения  $-\lg \alpha$  от величины, обратной температуре для полимеров на основе частично имидизированной полиамидокислоты

- 1 – полимер на основе полиамидокислоты (полимер сравнения);  
2 – полимер с молекулярными отпечатками валина

Далее, на второй стадии (II) с повышением температуры вследствие резкого снижения скорости диффузии сшитых макромолекул межцепная дегидратация протекает с малой скоростью, чему препятствует также снижение гибкости цепей из-за их сшивания. При всем этом процесс внутримолекулярной дегидратации практически не имеет диффузионных

ограничений, так как проходит в сетке сформировавшихся циклов с водородными связями. Поэтому вторая стадия может быть охарактеризована как внутримолекулярная дегидратация с образованием имидных циклов в линейных цепях макромолекул [333, 508].

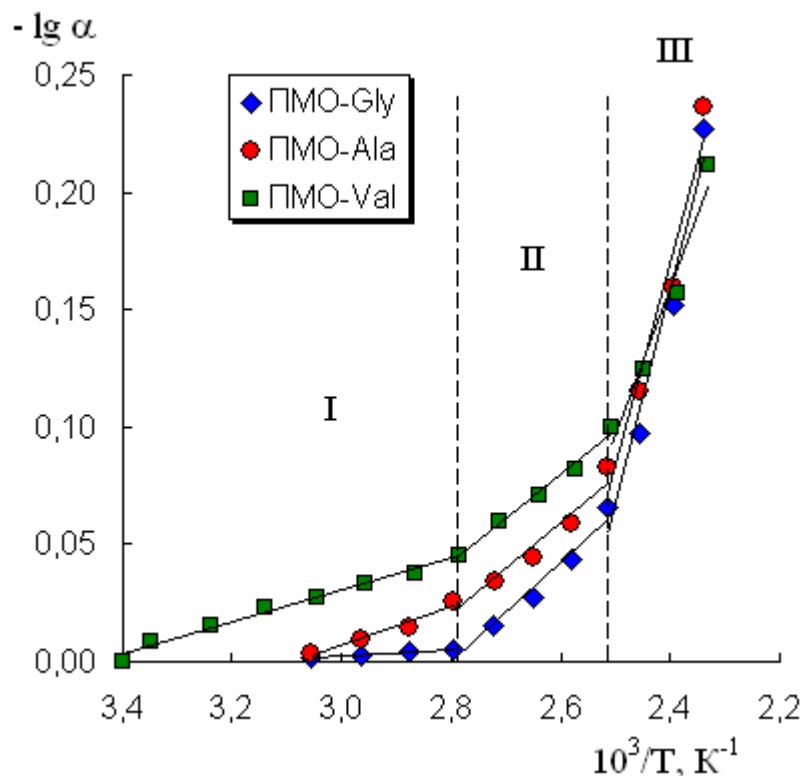
**Таблица 5.1.**

Уравнения, характеризующие линейные участки кривой изменения степени превращения  $\alpha$  от величины, обратной температуре для полимеров на основе

полиамидокислоты

Полимер	Стадия имидизации	Степень десорбции	$\Delta T \pm 0,1$ , К	Уравнение	$R^2$
ПАК	I	I	358,6–298,6	$y = 0,162 - 0,046 x$	0,97
	II	II	408,6–358,6	$y = 0,685 - 0,236 x$	0,96
		III	438,6–408,6	$y = 1,874 - 0,721 x$	0,98
МИП- <i>Gly</i>	I	I	358,6–298,6	$y = 0,042 - 0,013 x$	0,98
	II	II	408,6–358,6	$y = 0,539 - 0,192 x$	0,96
		III	438,6–408,6	$y = 2,081 - 0,807 x$	0,96
МИП- $\alpha$ - <i>Ala</i>	I	I	358,6–298,6	$y = 0,260 - 0,084 x$	0,96
	II	II	408,5–358,6	$y = 0,564 - 0,194 x$	0,94
		III	438,6–408,5	$y = 2,222 - 0,854 x$	0,95
МИП- <i>Val</i>	I	I	358,6–298,6	$y = 0,234 - 0,068 x$	0,98
	II	II	408,5–358,6	$y = 0,567 - 0,187 x$	0,98
		III	438,6–408,5	$y = 1,658 - 0,624 x$	0,96

Таким образом, на первой и на второй стадии параллельно проходят процессы испарения растворителя, а также удаления из полимера воды, образовавшейся в результате реакции имидизации. На второй стадии образуется твердая пленка, которая затем подвергается высокотемпературной дегидроциклизации (третья ступень  $T = 453$  К), где проходит процесс отщепления воды с образованием имидных связей, а также удаление остатков растворителя из продукта [504].



**Рис.5.3.** Зависимости степени превращения  $-\lg \alpha$  от величины, обратной температуре для полимеров на основе частично имидизированной полиаминокислоты

Следует отметить, что для рассмотренного полимера с различными отпечатками аминокислот дегидратация на первой и второй ступени протекает несимметрично (Рис.5.3). Поскольку в ряду  $Gly < \alpha-Ala < Val$  валин наиболее гидратирован (числа гидратации в водных растворах равны  $Gly = 2,18$ ,  $\alpha-Ala = 2,59$ ,  $Val = 3,40$ , а в водно-этанольных растворах –  $Gly = 1,52$ ,  $\alpha-Ala = 1,81$ ,  $Val = 2,37$  [313, 465, 497, 509]), то, следовательно, содержит больше молекул воды разной степени связанности. Поэтому процесс дегидратации из МИП-*Val* начинается раньше, чем для других полимеров. Первый участок соответствует слабосвязанной воде, которая начинает удаляться при незначительном повышении температуры. Воде промежуточной степени связанности соответствует второй линейный участок. Третий участок соответствует сильносвязанной воде [313].

Как было установлено ранее [322], повышение температуры синтеза выше 426 К приводит к преимущественно твердофазному процессу имидизации. При твердофазной имидизации помимо продолжающегося

взаимодействия карбоксильных групп и иминогрупп происходит структурирование полимера. Авторы [510] предполагают, что при высоких температурах связи С – N постоянно разрываются и рекомбинируют. При этом возможной оказывается не только внутримолекулярная, но и межмолекулярная рекомбинация и сшивка. Сшивание макромолекул приводит к их глубокой усадке. Процесс удаления воды из твердой фазы контролируется диффузионными ограничениями [333, 504].

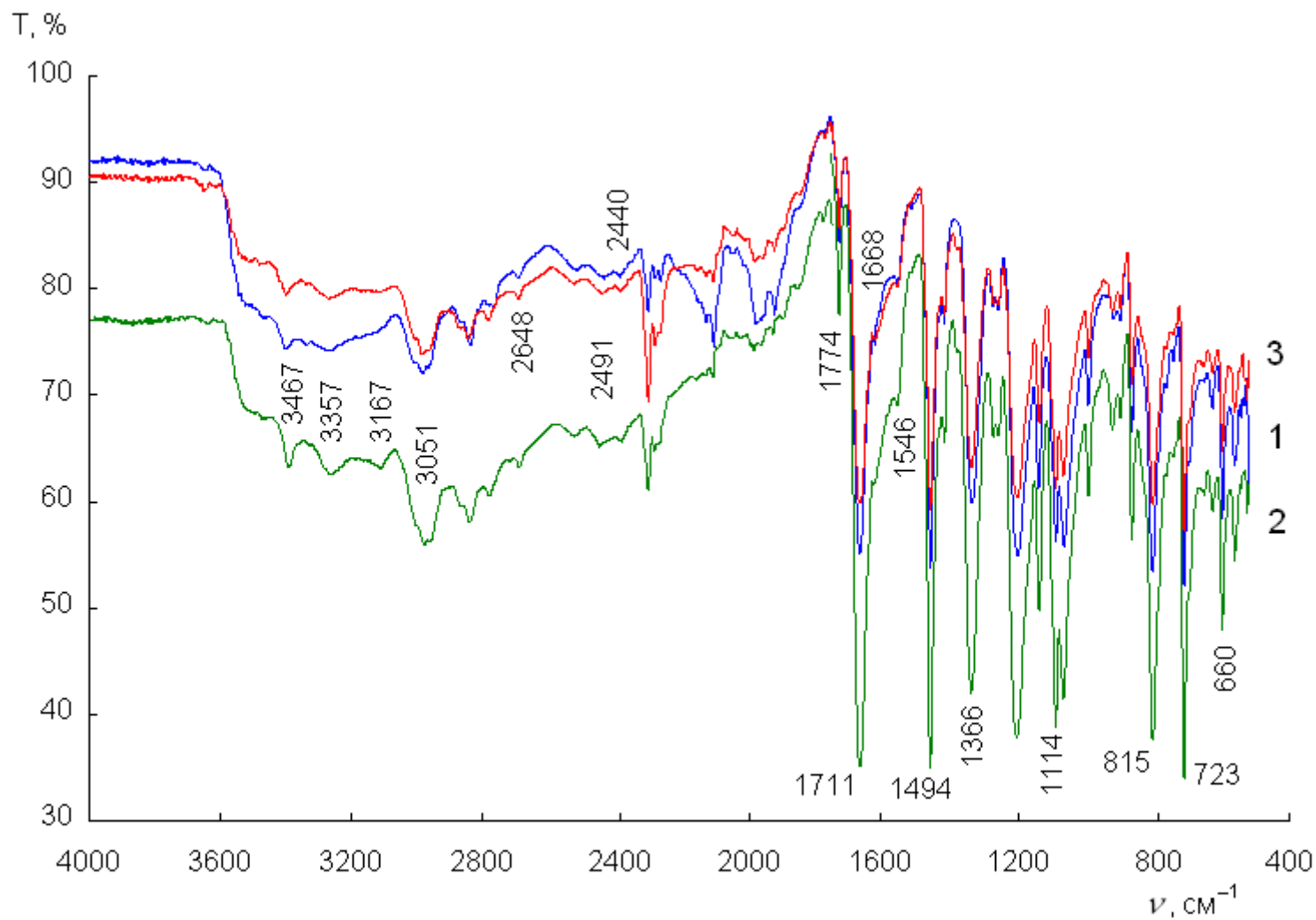
Методом ИК-спектроскопии были исследованы образцы полученных при температуре 453 К полимеров сравнения и МИП (Рис.5.4). Установлено, что после термообработки в спектрах появляются минимумы  $3180\text{ см}^{-1}$ , относящиеся к валентным колебаниям связей N–H и  $2474\text{ см}^{-1}$  соответствующие колебаниям ассоциированных COOH-групп. Кроме того, термообработка приводит к гидрофобизации полимера, о чем свидетельствует отсутствие непрерывного поглощения в области  $3400 - 3000\text{ см}^{-1}$  [511]. Этому способствует процесс образования имидогруппировок ( $1494\text{ см}^{-1}$  – валентные колебания  $>CO$  в имидах;  $1366\text{ см}^{-1}$  – валентные колебания полииминов) [265, 273, 333, 511].

Частичная дегидратация является одной из причин образования межмолекулярных и внутримолекулярных Н-связей, что следует из появления минимумов в области  $3357-3342\text{ см}^{-1}$  ( $H_2O...NH-$ ),  $2667-2646\text{ см}^{-1}$  ( $H_2O...O=C<$  в карбоксильных и карбонильных группах) и минимума  $2474\text{ см}^{-1}$  в диапазоне  $2491 - 2440\text{ см}^{-1}$  ( $COOH...H_2O...NH<$ ). Сдвиг минимума  $2474\text{ см}^{-1}$  в сторону меньших длин волн объясняется уменьшением количества связей  $COO...H_2O...NH<$  и ростом числа ассоциатов иминогруппа–карбоксильная группа [326, 333, 335].

Другой тип полимера, предложенный в качестве основы при получении полимеров с молекулярными отпечатками, коллоксилин.

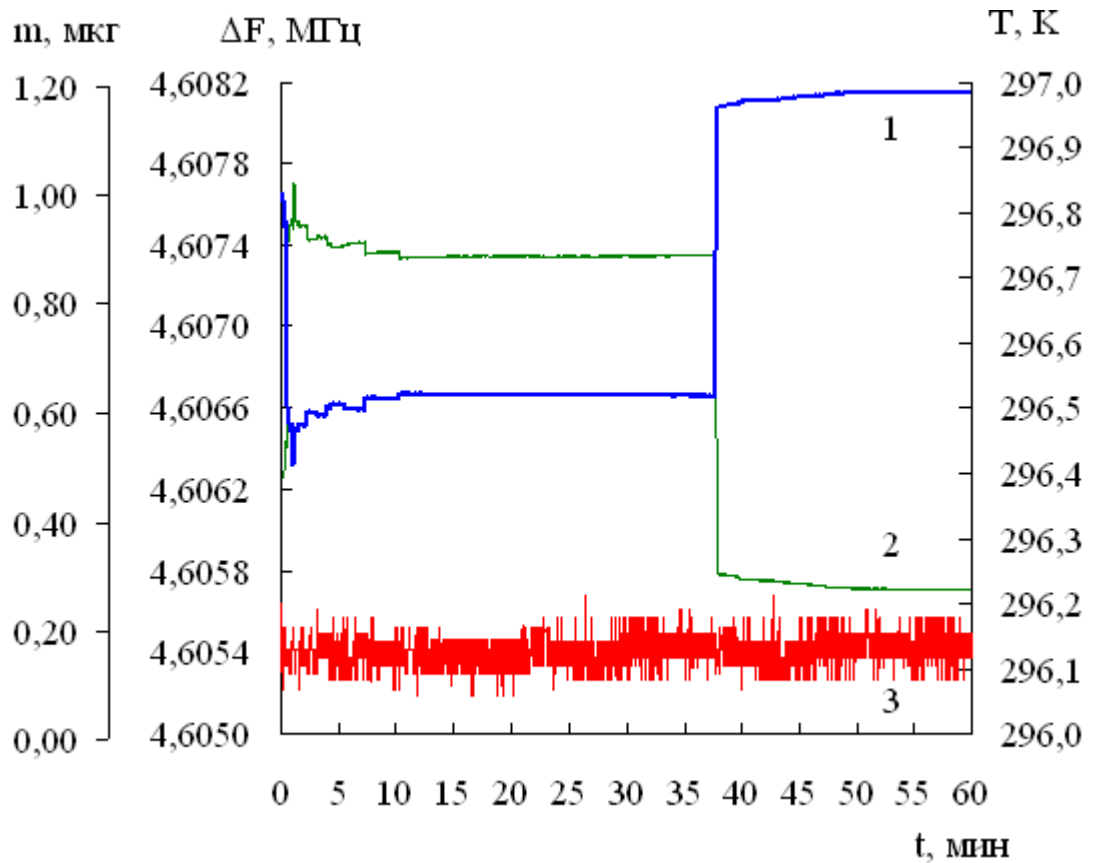
Синтез коллоксилина проходит при комнатной температуре 293–298 К. Изменение частоты колебаний пьезокварцевого резонатора в процессе полимеризации на поверхности его электрода представлено на рисунке 5.5.





**Рис.5.4.** ИК-спектры для полимерных пленок на основе полиамидокислоты

1 – чистый полимер, 2 – полимер с аминокислотой, 3 – полимер после удаления аминокислоты



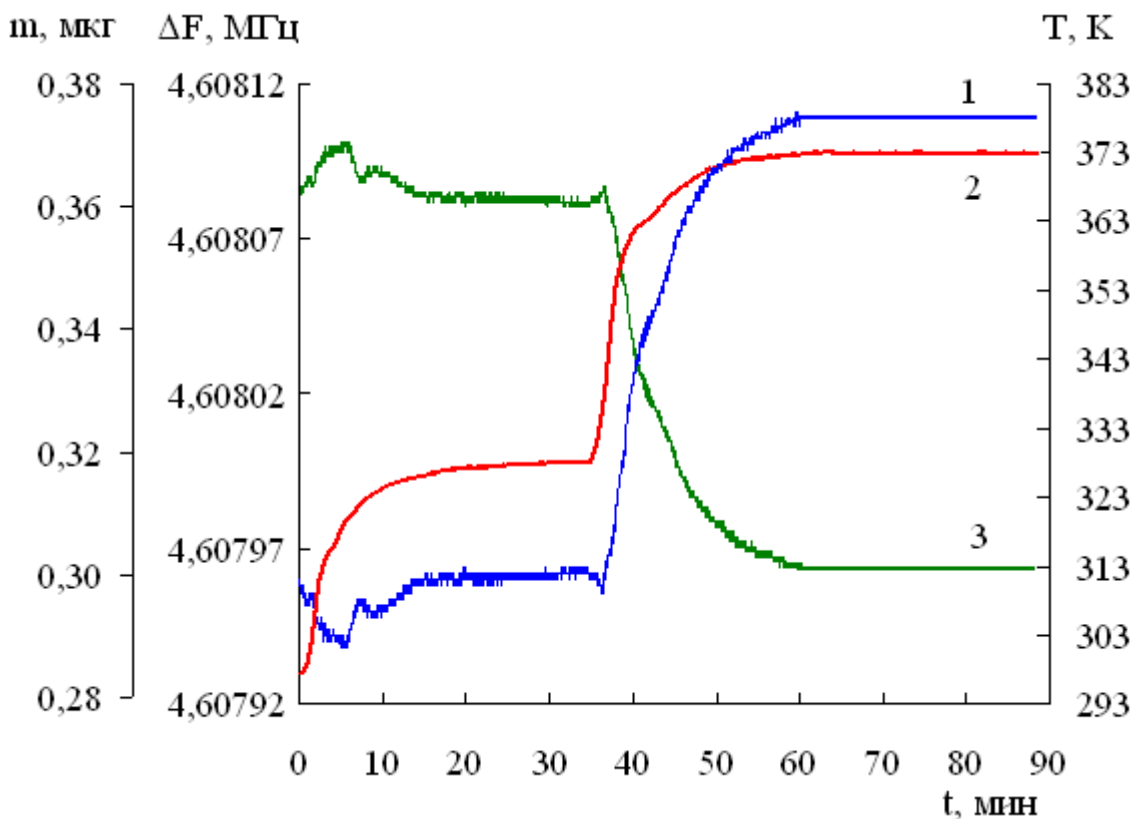
**Рис.5.5.** Хроночастотограмма коллоксилина на поверхности пьезоэлектрического сенсора при температуре 296 К

- 1 – изменение частоты колебаний пьезокварца во времени;  
 2 – изменение массы коллоксилина на поверхности пьезокварца;  
 3 – изменение температуры

Как видно из рисунка, после нанесения коллоксилина на поверхность электрода пьезокварцевого резонатора частота его колебаний уменьшается, что свидетельствует, казалось бы, об увеличении массы полимера. Однако это не так. Раствор коллоксилина – коллодий представляет собой вязкую, легко испаряющуюся жидкость, после чего получается пленка коллоксилина. По мере испарения растворителя вязкость коллодия возрастает, образуется вязко-эластичное покрытие, которое при колебании пьезорезонатора сдвига по толщине смещается не одновременно с плоскостью сдвига, а запаздывая относительно нее. Это оказывает на колебания пьезорезонатора тормозящее действие, что приводит к понижению собственной частоты резонатора по сравнению с его частотой при колебаниях на воздухе [506].

Испарение растворителя приводит к увеличению доли внутри- и межмолекулярных водородных связей, что делает фрагменты макромолекул более «жесткими» [368], т.е. образуется пленка коллоксилина, которая движется одновременно с плоскостью колебаний пьезорезонатора не деформируясь, при этом частота колебаний стабилизируется. Дальнейшее испарение слабосвязанных молекул растворителя с поверхности пленки приводит к резкому увеличению частоты колебаний пьезорезонатора с последующей стабилизацией частоты колебаний, связанной с прекращением испарения растворителя.

Аналогичным образом проходит формирование пленки коллоксилина на поверхности электрода пьезокварцевого сенсора в термостате при плавном повышении температуры до 323 К (Рис.5.6).



**Рис.5.6.** Хроночастотограмма коллоксилина на поверхности пьезосенсора

1 – изменение частоты колебаний пьезокварца во времени;

2 – изменение температуры;

3 – изменение массы коллоксилина на поверхности пьезокварца

В начале эксперимента частота колебаний не модифицированного пьезокварцевого резонатора составляла  $4,607998 \pm 0,000002$  МГц. После нанесения коллодия на поверхность электрода частота колебаний снизилась до  $4,607600$  МГц. Затем в течение 35 мин при нагревании на поверхности электрода сформировалась пленка, частота колебаний сенсора стала равной  $4,607962$  МГц. Однако дальнейшее повышение температуры до  $373$  К приводит к дегидратации растворителя с разложением полимерной пленки, о чем свидетельствует повышение частоты колебаний пьезокварцевого сенсора выше исходного значения [506].

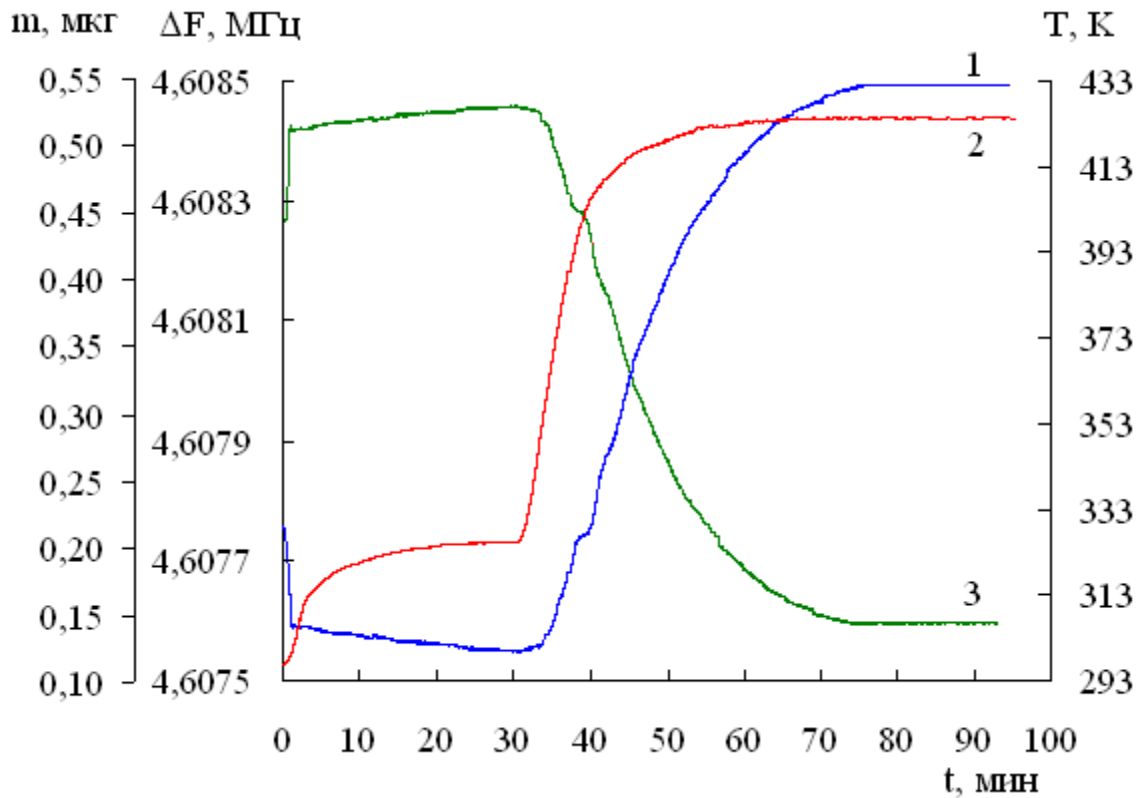
При получении полимера с молекулярными отпечатками аминокислот предварительно полученный коллоксилин растворяли в смеси этанола, диэтилового эфира (1:3) и водного раствора аминокислоты. Образование пленки на поверхности электрода пьезокварцевого резонатора при нагревании контролировали частотомером.

Частота пьезокварцевого резонатора до модификации составляла  $4,608845 \pm 0,000003$  МГц. После нанесения МИП на поверхность электрода частота колебаний стала равна  $4,607760$  МГц. Как видно из рисунка 5.7, частота колебаний сенсора уменьшается до тех пор, пока температура не достигнет  $323$  К. Таким образом, вязко-эластичное состояние полимера с молекулярным отпечатком сохраняется дольше, чем для чистого коллоксилина, поскольку при получении МИП использовали большее количество растворителя [506].

Повышение температуры до  $423$  К приводит к удалению растворителя и образованию пленки полимера с молекулярным отпечатком аминокислоты на поверхности электрода пьезокварцевого сенсора в течение 80 мин (в отсутствие нагревания пленка образуется в течение 3 – 4 часов), частота колебаний сенсора становится равной  $4,608492$  МГц.

На рисунке 5.8 представлены ИК-спектры для пленок на основе коллоксилина: полимер сравнения (ПС) – коллоксилин; полимер с

молекулярным отпечатком глицина (МИП-*Gly*) и коллоксилин с глицином (П+*Gly*).



**Рис.5.7.** Хроночастотограмма полимера (на основе коллоксилина) с молекулярным отпечатком глицина на поверхности пьезокварцевого сенсора

- 1 – изменение частоты колебаний пьезокварца во времени;
- 2 – изменение температуры;
- 3 – изменение массы коллоксилина на поверхности пьезокварца

В области  $3300 - 3600 \text{ см}^{-1}$  в ИК-спектрах коллоксилина наблюдаются полосы валентных колебаний  $\nu(\text{OH})$  в виде широкой полосы сложного контура. Они принадлежат гидроксильным группам нитратацеллюлозы (НЦ), участвующим в образовании водородных связей. Минимум около  $3570 \text{ см}^{-1}$  принадлежит гидроксильным группам, включенным в слабую водородную связь с нитратными группами. Наряду с этим в спектрах НЦ при  $3430 \text{ см}^{-1}$  наблюдается минимум, характеризующий межмолекулярную водородную связь типа  $\text{OH} \dots \text{OH}$  и внутри молекулярную водородную связь соседних глюкопиранозных циклов. Полоса при  $1427 \text{ см}^{-1}$  относится к деформационному колебанию  $\delta(\text{OH})$  (таблица 5.2). Поглощение  $\nu(\text{CH})$ , вероятно из-за малой его интенсивности, маскируется полосами  $\nu(\text{CH}_2)$ .

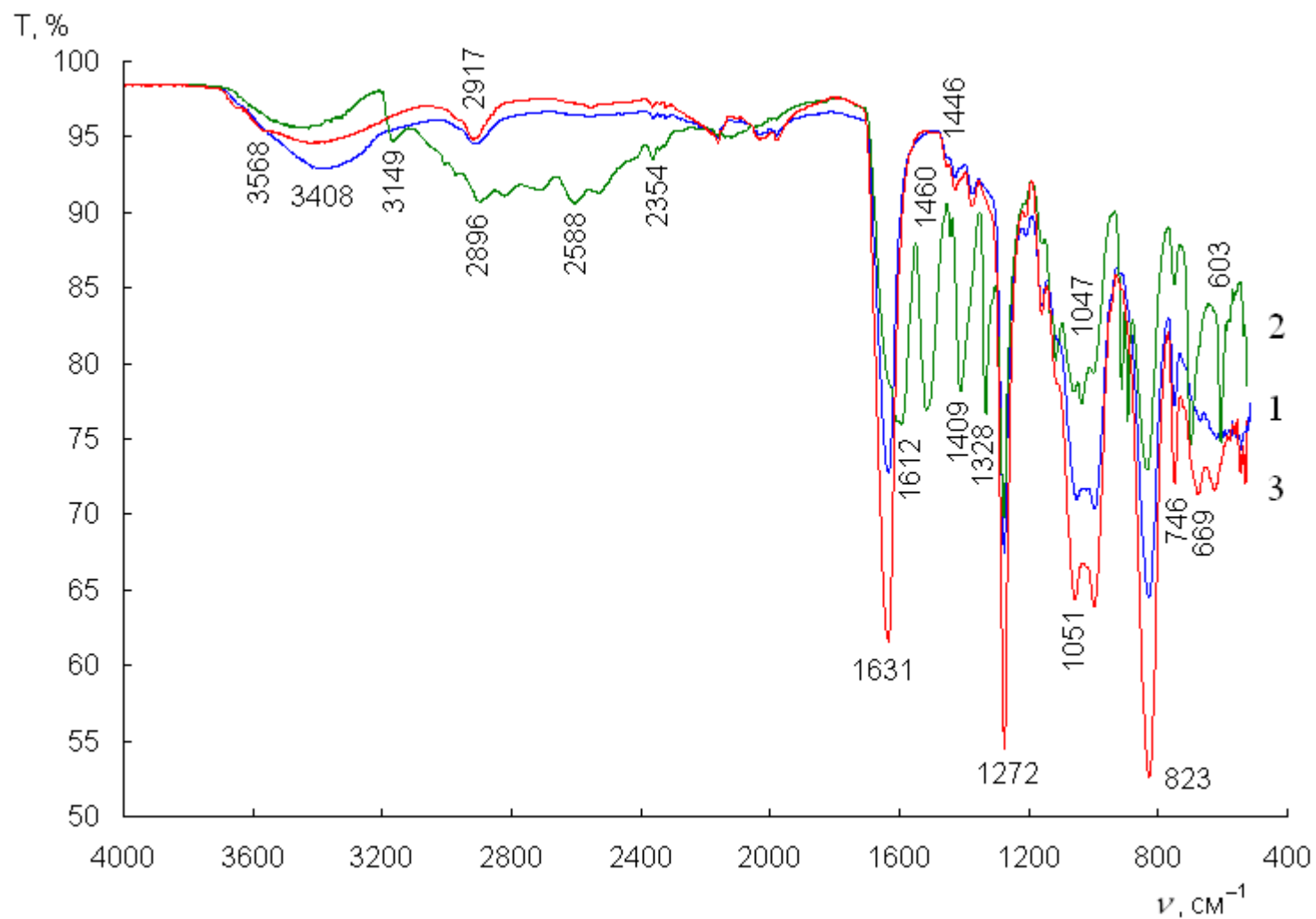
Перпендикулярно поляризованная полоса  $1460\text{ см}^{-1}$  отнесена к ножничному колебанию  $\delta(\text{CH}_2)$ . Полоса  $1378\text{ см}^{-1}$  может быть отнесена к деформационному колебанию  $\delta(\text{CH})$ , а  $1328\text{ см}^{-1}$  к веерному колебанию  $\gamma_w(\text{CH}_2)$  гр. Серия полос в области  $1200 - 1100\text{ см}^{-1}$  связана с валентными колебаниями  $\nu(\text{CO})$  [368, 512].

Таблица 5.2.

Отнесение колебаний для образцов коллоксилина

Функц.гр.	ПС	П+Gly	МИП-Gly	Функц.гр.	ПС	П+Gly	МИП-Gly
$\nu_a(\text{NO}_2)$	1631	1612	1627	$\delta(\text{OH})$	1423	1409	1431
$\nu_s(\text{NO}_2)$	823	825	823	$\nu_s(\text{C-O})$	1274	1263	1272
$\gamma_w(\text{NO}_2)$	746	744	747	$\nu_a(\text{C-O})$	1041	1047	1051
$\delta(\text{NO}_2)$	692	700	669	$\text{NO}_2 \dots \text{OH}$	3430	3430	3431
$\gamma_r(\text{NO}_2)$	615	603	617	$\text{COO}^- \dots \text{NH}_3^+$		2106	
$\nu_s(\text{CH}_2)$	2912	2896	2917	$\text{H}_2\text{O} \dots \text{H}_2\text{O}$	3408	3410	3412
$\nu_a(\text{CH}_2)$	2964	2960	2966	$\text{COOH} \dots \text{H}_2\text{O}$	3481	3475	3477
$\gamma_w(\text{CH}_2)$	1315	1328	1312	$\text{H}_2\text{O} \dots \text{COO}^-$	2902	2886	2906
$\delta(\text{CH}_2)$	1446	1460	1448	$\text{H}_2\text{O} \dots \text{NH}_3^+$		3149	
$\nu(\text{OH})$	3570	3572	3568				

Положение полос нитратных групп в ИК-спектре НЦ идентифицировано достаточно надежно и подтверждено в результате сопоставления расчетных и экспериментальных спектров модельных гликозидов и алкилнитратов [368]. Слабые полосы  $3330\text{ см}^{-1}$  и  $2554\text{ см}^{-1}$  отнесены к обертонам ассиметричных и симметричных валентных колебаний нитратных групп. Полоса  $1631\text{ см}^{-1}$  характеризует колебания  $\nu_a(\text{NO}_2)$  нитратных групп, связанных с СН-группами глюкопиранозных циклов НЦ. Полосы  $823$ ,  $746$ ,  $692\text{ см}^{-1}$  отнесены к колебаниям нитратной группы: валентному  $\nu_s(\text{NO}_2)$ , веерному  $\gamma_w(\text{NO}_2)$  и ножничному  $\delta(\text{NO}_2)$ , соответственно. Полоса  $615 - 603\text{ см}^{-1}$  соответствует маятниковому колебанию  $\gamma_r(\text{NO}_2)$ .



**Рис.5.8.** ИК-спектры для полимерных пленок коллоксилина

1 – чистый полимер, 2 – полимер с аминокислотой, 3 – полимер после удаления аминокислоты (МИП)

На электронном микроскопе JSM-6380 с приставкой для элементного анализа INCA Energy-250 проведено исследование пленок полимеров. Были выбраны пленки полимеров сравнения (ПС) (полиамидокислоты и коллоксилина), молекулярно-импринтированные глицином полимеры до удаления аминокислоты из структуры полимера (П+*Gly*) и после удаления глицина (молекулярно-импринтированные полимеры (МИП-*Gly*) на основе полиамидокислоты и коллоксилина). Для удаления аминокислоты из полимера полученные образцы помещали в дистиллированную воду на 24 часа. Полученные данные представлены в таблице 5.3.

Таблица 5.3.

Процентное содержание атомов элементов

Элемент	Полиамидокислота			Коллоксилин		
	ПС	П+ <i>Gly</i>	МИП- <i>Gly</i>	ПС	П+ <i>Gly</i>	МИП- <i>Gly</i>
С	55,58	57,33	55,68	3,21	3,84	3,24
N	21,85	22,47	21,89	2,94	3,62	2,96
О	21,42	28,73	21,47	3,52	14,30	3,50

Как видно из таблицы, элементный состав полимеров сравнения и полимеров с молекулярными отпечатками практически совпадает, что свидетельствует об отсутствии глицина в полимерах после отмывания пленок в воде. Различие в содержании атомов кислорода в пленке полимера с аминокислотой можно объяснить избыточным содержанием воды в данных пленках, которая, очевидно, связана с глицином. При сравнении пленок с глицином полиамидокислоты и коллоксилина можно сделать вывод, что в пленке коллоксилина с аминокислотой содержится большее количество растворителя, что свидетельствует о склонности данного полимера к взаимодействию с ассоциированным комплексом глицина с водой.

С помощью элементного анализа было установлено, что аминокислота практически полностью вымывается водой из пленок полимера. Показано, что пленка коллоксилина с глицином содержит большее количество молекул



воды, чем пленка полиамидокислоты с глицином. Установлено, что остаточное содержание шаблона-глицина в матрице составляет 5 – 7 %.

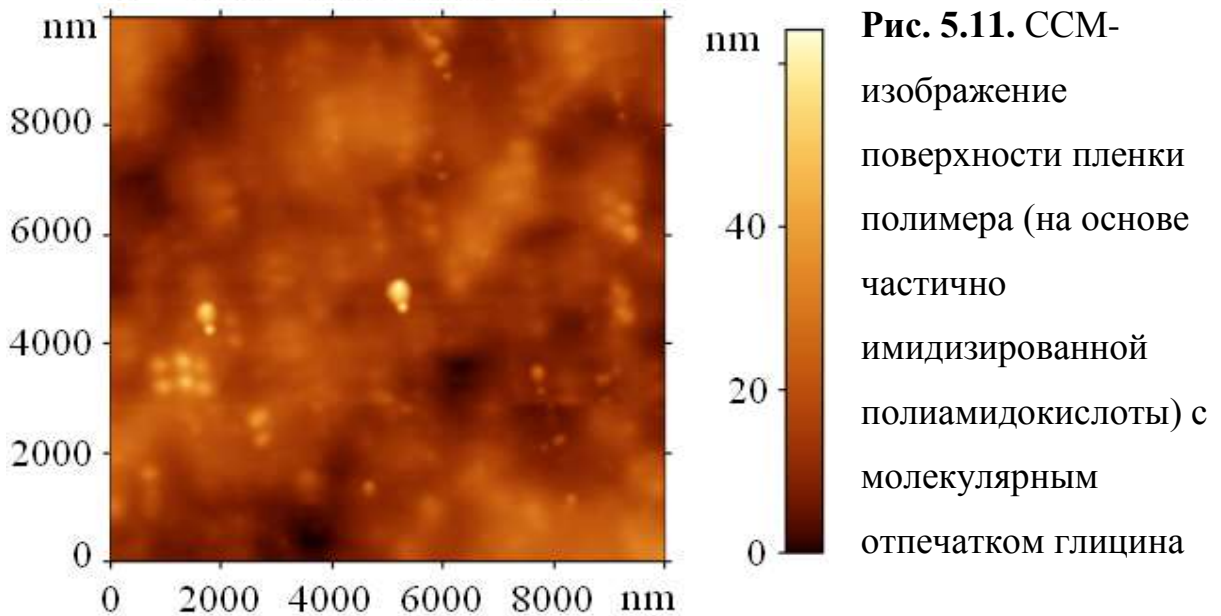
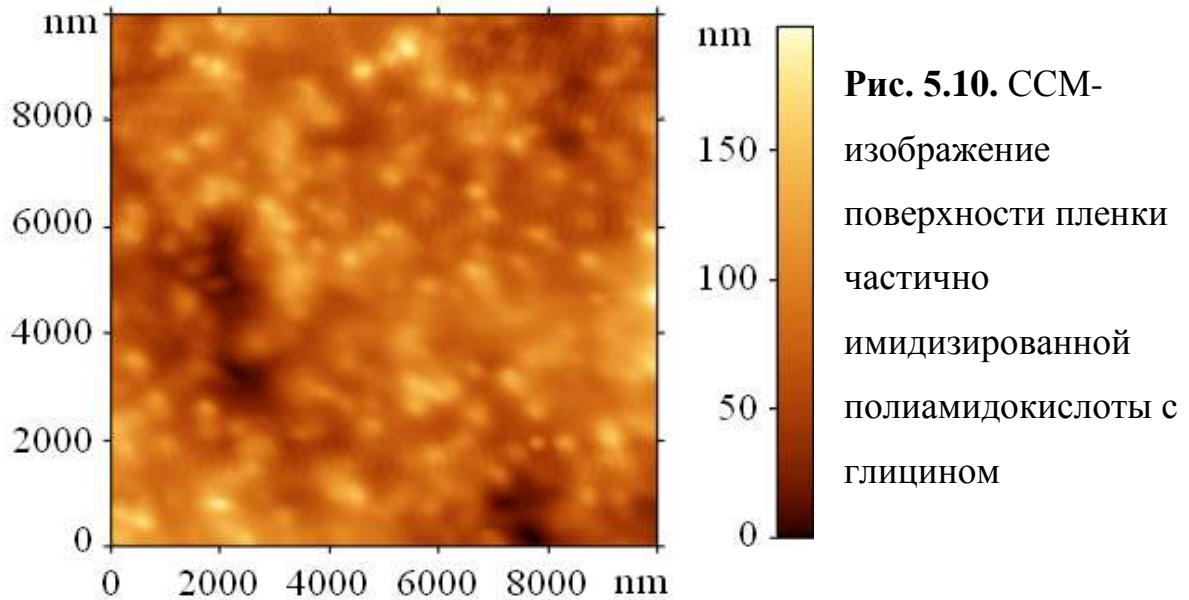
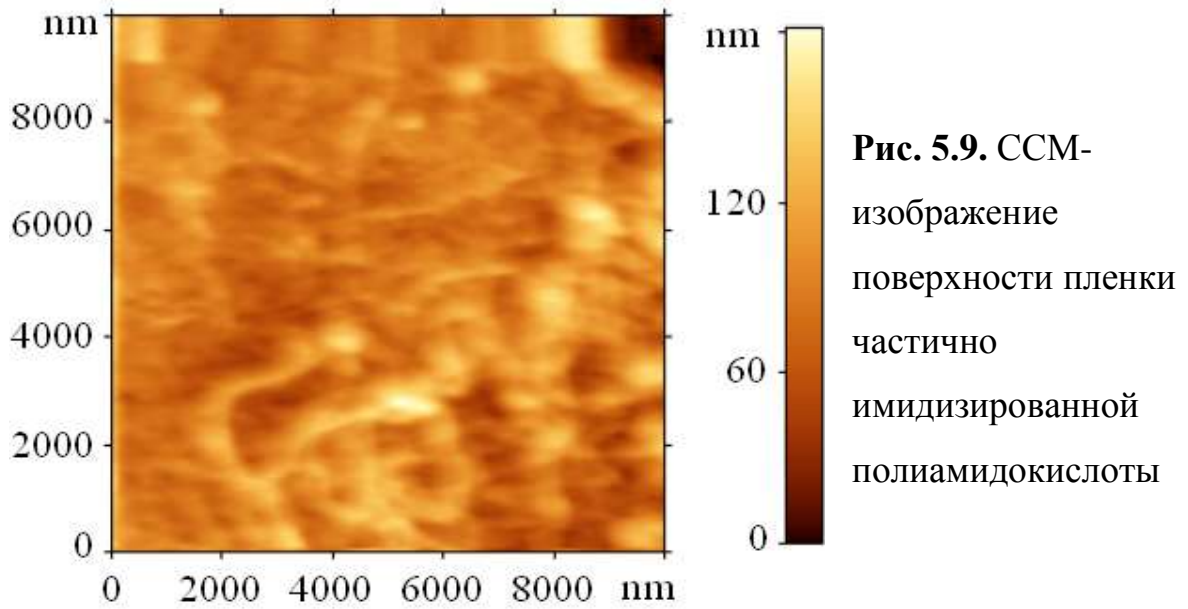
Методом сканирующей силовой микроскопии (ССМ) исследована морфология поверхностей пленок молекулярно-импринтированных полимеров и соответствующих им полимеров сравнения [513 – 517].

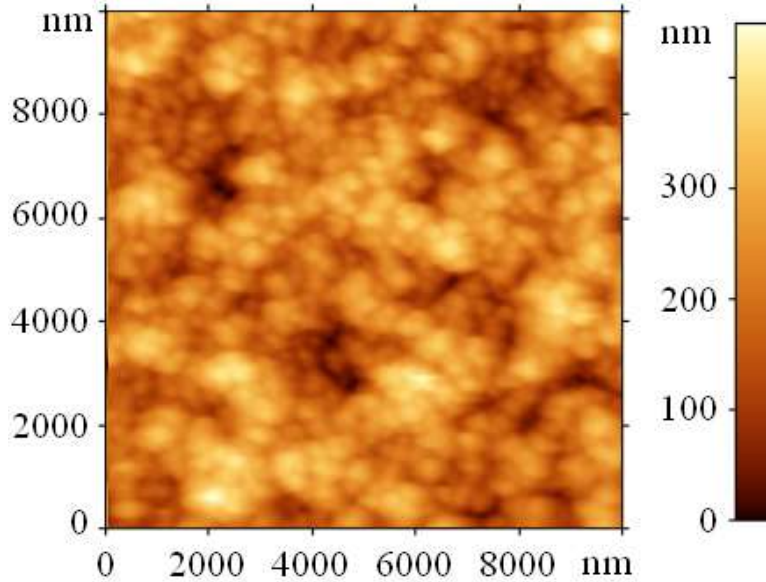
Строение полимеров разнообразно и весьма сложно. Они состоят из глобул и пор разной формы и размеров, расположенных относительно друг друга в большинстве случаев беспорядочно или с малой степенью упорядоченности. Кроме того, в результате сорбции органических молекул поверхность полимеров, как и их внутренняя структура, изменяется, получается чрезвычайно сложная картина [81].

На рисунках 5.9 и 5.12 представлены изображения поверхности пленок частично имидизированной полиамидокислоты (ЧИПАК) и коллоксилина. Как видно из изображений, ЧИПАК обладает более однородной поверхностью с незначительным количеством глобул полимера, чем коллоксилин. Перепад высот для пленки частично имидизированной полиамидокислоты составляет 60 нм, для коллоксилиновой – 180 – 200 нм.

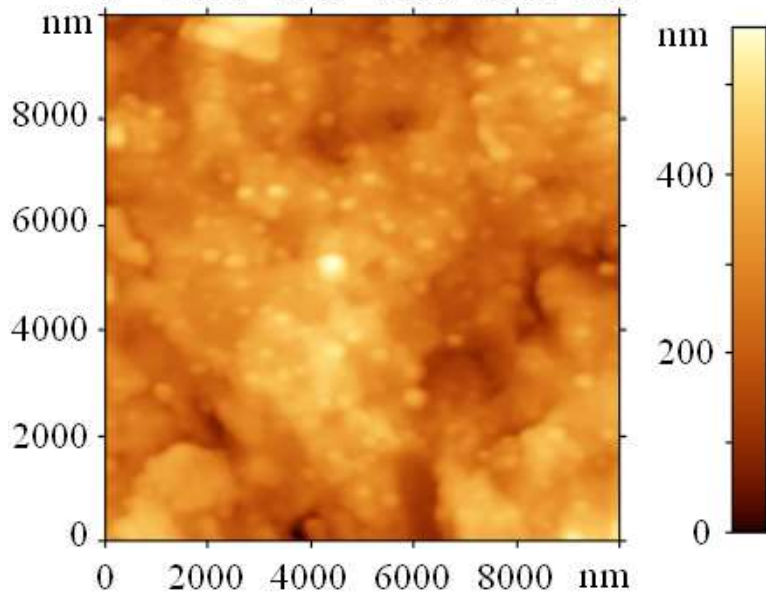
В зависимости от размера микропор в набухшей полимерной сетке она может стать проницаемой не только для малых молекул растворителя, но и для растворенного в нем вещества, молекулы которого имеют значительный объем. Следует отметить, что большая часть полимеров не является абсолютно жесткими материалами с постоянными размерами пор. Они обычно способны к ограниченному набуханию, что приводит к изменению радиусов и объемов пор (и пустот) [513, 518].

На рисунках 5.10 и 5.13 представлены изображения поверхности пленок полимеров с молекулярными отпечатками глицина. В процессе синтеза происходит перестройка структуры полимеров: уменьшение количества микро- и макропор и увеличение количества мезопор и глобул. В работах [334, 514, 515] по изучению морфологии поверхности полиимидов было показано, что глобулы построены из фрагментов сильно имидизированной ПАК.

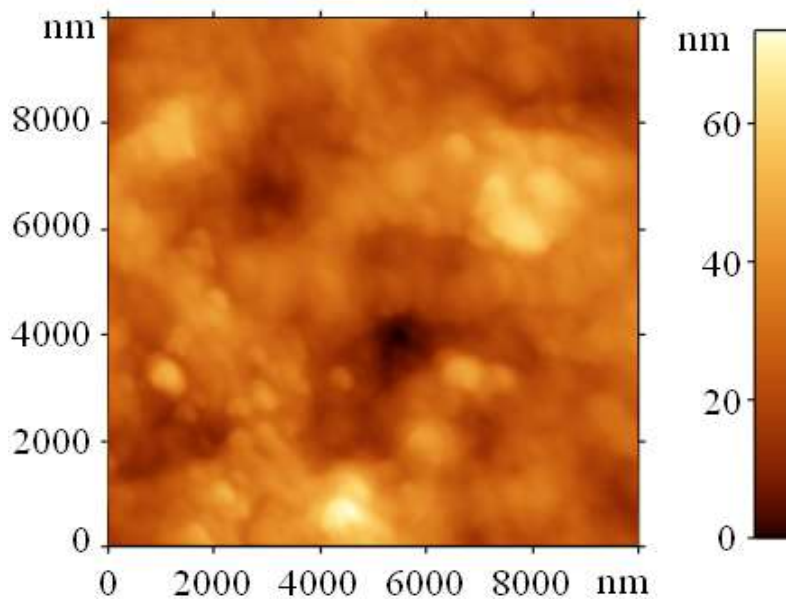




**Рис. 5.12.** ССМ-изображение пленки коллоксилина



**Рис. 5.13.** ССМ-изображение пленки коллоксилина с глицином



**Рис. 5.14.** ССМ-изображение пленки полимера (на основе коллоксилина) с молекулярным отпечатком глицина

Как известно основой упорядочивания полимерных структур является либо скручивание макромолекул в глобулы, либо выпрямление их отдельных участков в фибриллярные (вытянутые) морфологические образования [519].

Хотя простейшим элементом структуры целлюлозы являются фибриллы, для коллоксилина характерно глобулярное строение, что может быть связано с особенностями его синтеза.

Следует отметить, что в образовании глобулярных структур могут принимать участие не только фрагменты полимерных молекул, но и молекулы аминокислот, адсорбируясь на поверхности полимеров и образуя агрегаты. При этом гидрофобная поверхность оказывает ориентирующее действие на аминокислоты, приводя к измерению их размеров [520, 521]. Углубления между глобулами составляют гелевую часть материала, представляющую собой нерегулярности упаковки, каналы, поры.

После удаления шаблона в полимере остаются молекулярные отпечатки – полости (Рис. 5.11, 5.14), которые в идеале должны быть комплементарны по размеру, форме и расположению функциональных групп молекулярному шаблону [97]. Представленные в таблице 5.4. данные математической обработки ССМ-изображений свидетельствуют о том, что удаление шаблона из полимеров приводит к уменьшению количества мезо- и макропор и увеличению количества микропор. Отсутствие глобул на поверхности пленки МИП (на основе частично имидизированной полиаминокислоты) свидетельствует о том, что адсорбированная аминокислота практически полностью перешла в раствор. Оставшиеся глобулы на поверхности пленки МИП (на основе коллоксилина) скорее всего относятся к неоднородностям структуры самого полимера [81, 522].

Поскольку полимеры используются для определений аналитов в водных средах, актуальным является исследование морфологии поверхностей МИПов при погружении их в жидкость.

Полимеры сравнения (ПС) и полимеры с молекулярными отпечатками глицина наносили в виде пленок на поверхности электродов пьезосенсоров. Исследование поверхностей проводили на приборе FemtoScan-on-line с жидкостной ячейкой [522]. ССМ изображение поверхности полимера сравнения в воздушно-сухом состоянии представлено на рисунке 5.15 а.

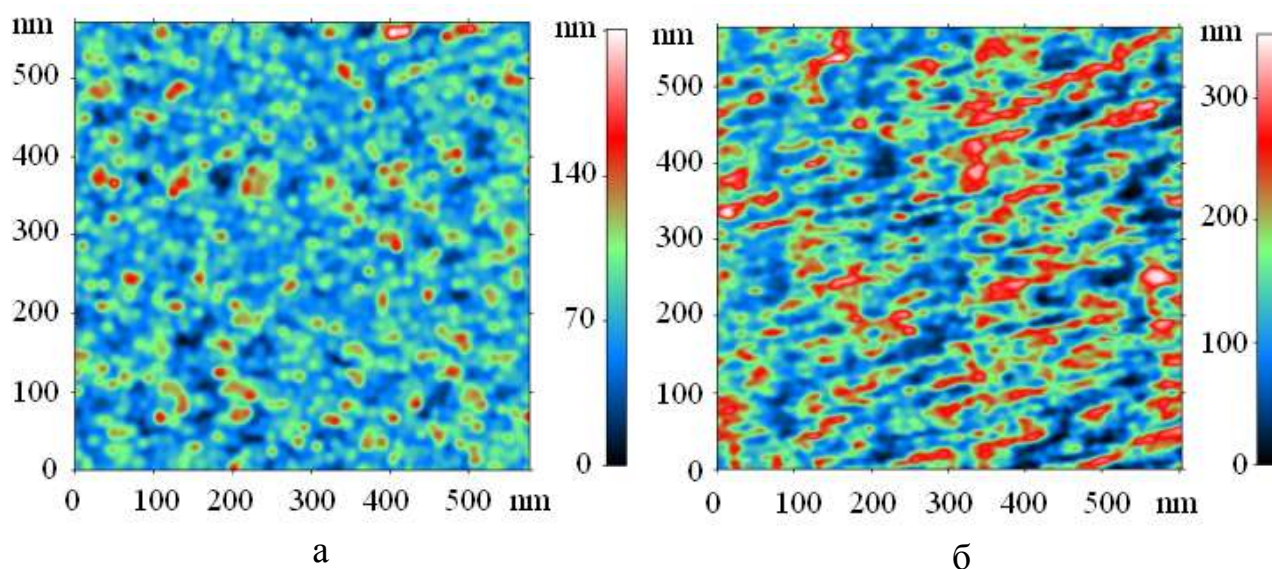
Таблица 5.4.

Содержание пор (%) в исследованных полимерах

Классификация пор r, нм		ПС на воздухе		ПС в воде		П+Gly * на воздухе		П+Gly * в воде		П+Gly * в воде (через час)		МИП-Gly ** на воздухе	
		n, %	S <sub>r</sub> , %	n, %	S <sub>r</sub> , %	n, %	S <sub>r</sub> , %	n, %	S <sub>r</sub> , %	n, %	S <sub>r</sub> , %	n, %	S <sub>r</sub> , %
<i>Полимеры на основе частично имидизированной полиамидокислоты</i>													
ультра-	1	8,3	3,7	0,8	19,9	6,2	4,1	5,9	5,2	2,8	11,6	3,6	6,9
микро-	10	73,1	2,6	74,1	1,4	88,9	1,3	77,2	1,5	82,1	4,6	87,2	2,1
мезо-	25	16,1	7,5	22,3	5,3	4,7	10,8	20,8	5,8	14,4	9,7	8,1	8,4
макро-	50	2,5	10,6	4,6	4,6	0,6	10,2	–	–	2,1	14,8	1,0	6,0
<i>Полимеры на основе коллоксилина</i>													
ультра-	1	3,0	7,0	6,3	4,8	3,8	8,5	7,5	2,0	7,9	5,8	4,1	8,8
микро-	10	83,0	3,2	90,2	3,3	77,1	2,5	92,0	3,0	88,9	5,1	86,1	3,0
мезо-	25	11,4	3,6	4,3	8,1	18,4	5,4	8,9	4,0	4,7	10,8	8,9	9,0
макро-	50	2,6	9,8	0,4	13,3	3,2	9,9	0,0	5,0	0,0	0,0	1,0	10,0

\* П+Gly – полимер до удаления шаблона-аминокислоты.

\*\* МИП-Gly – молекулярно-импринтированный полимер после 24 ч пребывания в дистиллированной воде.



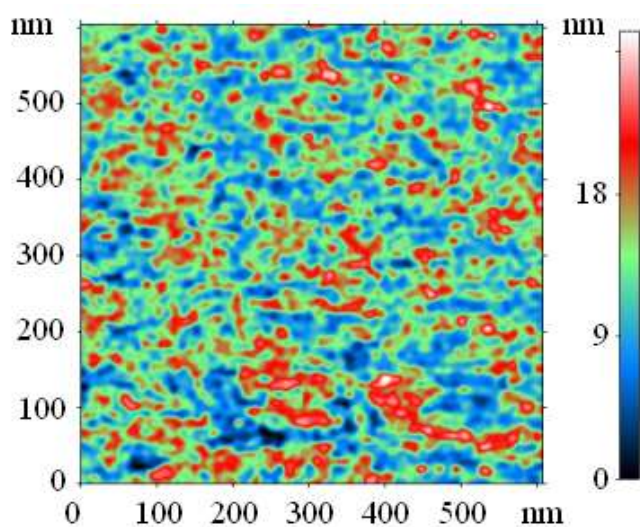
**Рис. 5.15.** ССМ-изображение поверхности полимера сравнения на воздухе (а) и в воде (б)

Электроды, модифицированные полимерами, были закреплены в горизонтальном положении в жидкостной ячейке. После исследования поверхности полимера ячейку медленно заполняли дистиллированной водой и повторяли сканирование. Так как положение зонда (по горизонтали) не менялось, то в воде осуществляли сканирование практически той же области, что и на воздухе [523, 524]. Изображение поверхности полимера сравнения в воде представлено на рисунке 5.15 б.

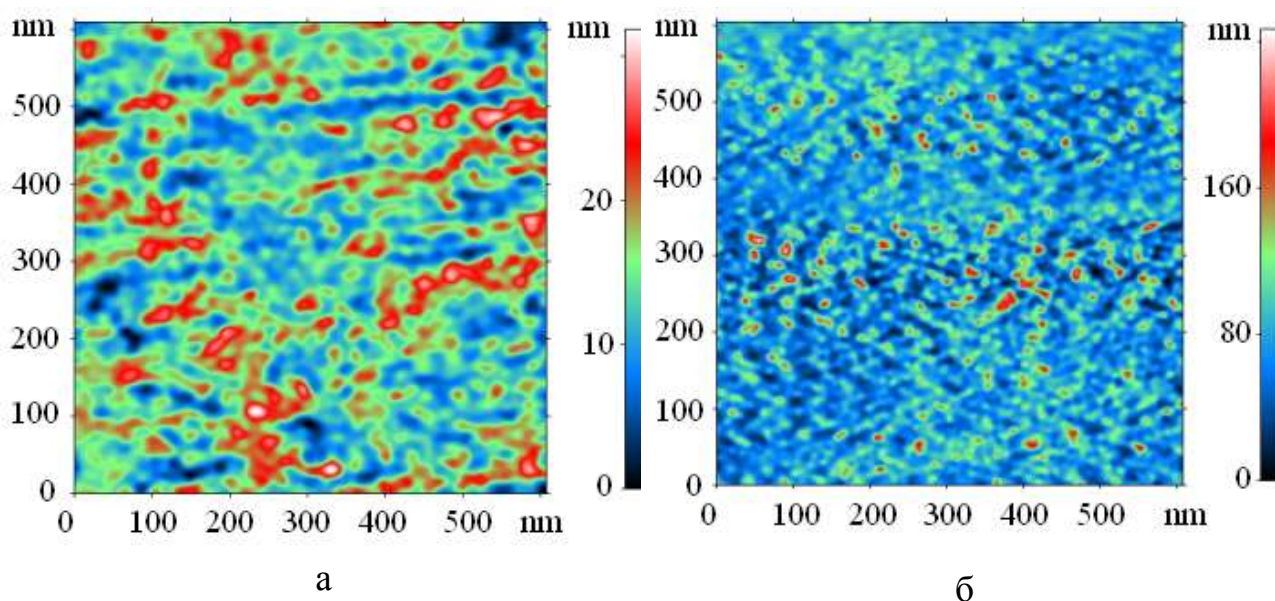
Из изображений видно, что перепад высот для полимера в воде увеличивается практически в двое. Это связано, по-видимому, с набуханием полиамидокислоты, так как одна из сторон полимера жестко связана с поверхностью электрода сенсора, то изменение структуры происходит в вертикальном направлении.

Методом сканирующей силовой микроскопии была исследована стадия удаления шаблона-глицина из полимера и получение полимера с молекулярным отпечатком. ССМ-изображение полимера с аминокислотой представлено на рисунке 5.16. Стадия удаления шаблона из полимера представлена на рисунке 5.17 а и б.

В работе проведен расчет содержания пор всех исследованных полимеров. Результаты представлены в таблице 5.4.



**Рис. 5.16.** ССМ-изображение поверхности полимера с глицином на воздухе до образования отпечатков аминокислоты



**Рис. 5.17.** ССМ-изображение поверхности полимера с молекулярным отпечатком глицина в воде

а – сканировали сразу после заполнения водой ячейки с полимером;

б – сканировали через час

Установлено, что в процессе набухания в полимерах уменьшается количество микро- и увеличивается количество мезопор. Полимер с молекулярными отпечатками глицина содержит большее количество пор, чем полимер сравнения. Таким образом, можно ожидать, что синтезированные материалы будут обладать высокой специфичностью по отношению к молекулам шаблона или близких к нему по строению соединений [102].

## 5.2. Квантово-химическое моделирование комплексов полимеров с аминокислотами

Для оценки структуры полимеров с молекулярными отпечатками проводили моделирование комплексов аминокислоты с функциональным мономером, используя теорию функциональной плотности с гибридным функционалом B3LYP в базисе 6-31G(d, p). По данным [368, 490], расчеты с этими базисами дают наименьшую ошибку.

Полученные структурные и энергетические характеристики позволяют судить о специфичности и прочности данных комплексов, а также о возможных свойствах полученных молекулярно-импринтированных полимеров.

### 5.2.1. Расчет структуры функциональных мономеров полиамидокислоты и коллоксилина

На первом этапе проводилась оптимизация выбранных функциональных мономеров с целью определения структурных характеристик, используемых в дальнейшем для сравнения с полученными данными в комплексах [525, 526].

На рисунке 5.18. представлен функциональный мономер полиамидокислоты. Основные структурные характеристики и заряды Малликена приведены в таблице 5.5.

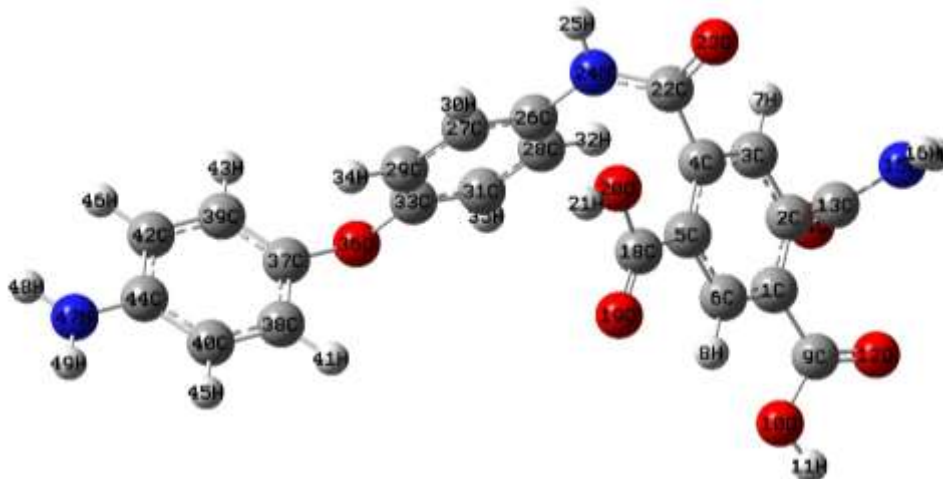




Таблица 5.5.

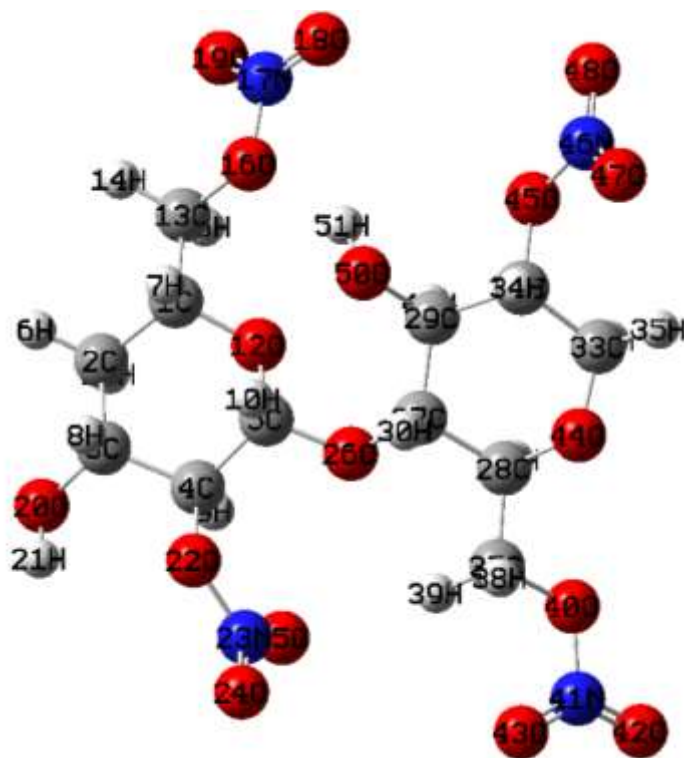
Структурные характеристики и заряды Малликена для функционального мономера полиамидокислоты

Функц,группы	Длины связей, нм	атом	заряд
C <sub>13</sub> – N <sub>15</sub>	0,1366	C <sub>9</sub>	0,549
C <sub>22</sub> – N <sub>24</sub>	0,1371	C <sub>13</sub>	0,509
C <sub>44</sub> – N <sub>47</sub>	0,1397	C <sub>18</sub>	0,549
C <sub>9</sub> – O <sub>10</sub>	0,1353	C <sub>22</sub>	0,500
C <sub>9</sub> – O <sub>12</sub>	0,1214	C <sub>44</sub>	0,285
C <sub>13</sub> – O <sub>14</sub>	0,1219	N <sub>15</sub>	–0,588
C <sub>18</sub> – O <sub>19</sub>	0,1214	N <sub>24</sub>	–0,591
C <sub>18</sub> – O <sub>20</sub>	0,1351	N <sub>47</sub>	–0,659
C <sub>22</sub> – O <sub>23</sub>	0,1224	O <sub>10</sub>	–0,487
O <sub>10</sub> – H <sub>11</sub>	0,0972	O <sub>12</sub>	–0,473
O <sub>20</sub> – H <sub>21</sub>	0,0972	O <sub>14</sub>	–0,472
N <sub>15</sub> – H <sub>16</sub>	0,1009	O <sub>19</sub>	–0,472
N <sub>15</sub> – H <sub>17</sub>	0,1011	O <sub>20</sub>	–0,497
N <sub>24</sub> – H <sub>25</sub>	0,1013	O <sub>23</sub>	–0,485
N <sub>47</sub> – H <sub>48</sub>	0,1011	H <sub>11</sub>	0,330
N <sub>47</sub> – H <sub>49</sub>	0,1011	H <sub>16</sub>	0,278
		H <sub>17</sub>	0,281
		H <sub>21</sub>	0,328
		H <sub>25</sub>	0,270
		H <sub>48</sub>	0,258
		H <sub>49</sub>	0,258

Аналогичным образом рассчитывалась оптимальная структура функционального мономера коллоксилина, в качестве которого была выбрана динитроцеллюлоза. На рисунке 5.19. представлена его структура, основные параметры приведены в таблице 5.6 [525, 526].

Как видно из рассчитанных данных, все функциональные группы примерно равноценны для взаимодействия. Рассчитанные параметры согласуются с литературными данными [368].

На следующем этапе моделирования исследовались комплексы мономеров полиамидокислоты и коллоксилина с молекулами аминокислот (глицин, аланин и изолейцин).



**Рис. 5.19.** Оптимизированная структура динитроцеллюлозы (коллоксилина)

**Таблица 5.6.**

Структурные характеристики и заряды Малликена для молекулы  
коллоксилина

Функц. группы	Длины связей, нм	Торсионные углы	градусы	атом	заряд	атом	заряд
$N_{(46)}-O_{(47)}$	0,1204	$C_{29} - C_{32} - O_{45} - N_{46}$	153,1	$N_{(46)}$	0,750	$O_{(18)}$	-0,340
$N_{(46)}-O_{(48)}$	0,1214	$C_{32} - O_{45} - N_{46} - O_{48}$	-179,1	$N_{(41)}$	0,760	$O_{(19)}$	-0,357
$N_{(41)}-O_{(42)}$	0,1206	$C_{28} - C_{37} - O_{40} - N_{41}$	178,8	$N_{(23)}$	0,750	$O_{(20)}$	-0,542
$N_{(41)}-O_{(43)}$	0,1215	$C_{37} - O_{40} - N_{41} - O_{43}$	-0,9	$N_{(17)}$	0,760	$O_{(50)}$	-0,565
$N_{(23)}-O_{(24)}$	0,1203	$C_5 - C_4 - O_{22} - N_{23}$	-96,7	$O_{(47)}$	-0,363	$H_{(21)}$	0,319
$N_{(23)}-O_{(25)}$	0,1210	$C_4 - O_{22} - N_{23} - O_{24}$	175,9	$O_{(48)}$	-0,343	$H_{(51)}$	0,336
$N_{(17)}-O_{(18)}$	0,1204	$C_1 - C_{13} - O_{16} - N_{17}$	-178,7	$O_{(42)}$	-0,356		
$N_{(17)}-O_{(19)}$	0,1211	$C_{13} - O_{16} - N_{17} - O_{19}$	1,6	$O_{(43)}$	-0,367		
$O_{(20)}-H_{(21)}$	0,0967	$C_1 - C_2 - C_3 - O_{20}$	-172,6	$O_{(24)}$	-0,336		
$O_{(50)}-H_{(51)}$	0,0968	$C_{33} - C_{32} - C_{29} - O_{50}$	167,5	$O_{(25)}$	-0,345		

### 5.2.2. Энергетические и электронные характеристики комплексов функциональный мономер-аминокислота и функциональный мономер-(аминокислота+вода)

В настоящей работе исследованы комплексы элементарных звеньев полимеров с молекулами аминокислот в свободном и гидратированном состоянии. Для комплексов свободных аминокислот с функциональными мономерами (П+АК) рассчитанные значения энергий взаимодействия (Табл. 5.7) [525, 526] практически не меняются, что указывает на неспецифичность взаимодействий с аминокислотами как для полиамидокислоты, так и для коллоксилина. При этом стоит отметить, что энергии взаимодействий комплексов полиамидокислоты значительно больше, чем комплексов с коллоксилином, что свидетельствует о более сильных и специфичных межмолекулярных взаимодействиях [527].

**Таблица 5.7.**

Энергия взаимодействия ( $-\Delta E$  кДж/моль) функциональных мономеров с аминокислотами

Аминокислота	Полиамидокислота		Коллоксилин	
	П + АК	П + АК + (H <sub>2</sub> O) <sub>10</sub>	П + АК	П + АК + (H <sub>2</sub> O) <sub>10</sub>
Gly	52,52	84,41	-0,25	55,12
$\alpha$ -Ala	61,74	82,80	6,30	55,94
Ile	68,08	47,49	5,76	50,36

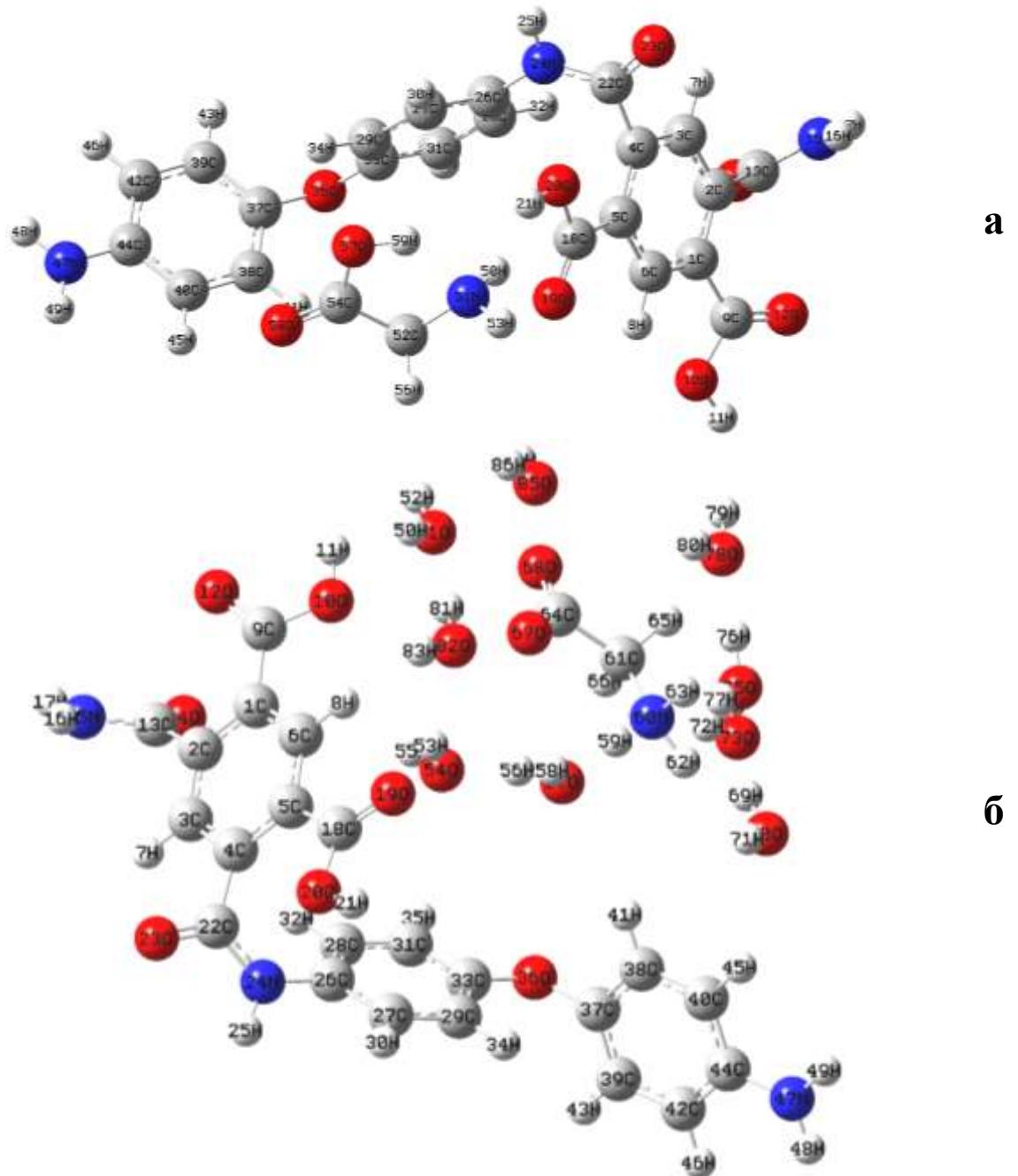
Для комплексов с полиамидокислотой (ПАК+АК+(H<sub>2</sub>O)<sub>10</sub>) энергия взаимодействий уменьшается от глицина к изолейцину, что указывает на большее сродство данного полимера к молекулам с небольшим числом атомов.

Энергия взаимодействия коллоксилина с гидратированной молекулой изолейцина имеет меньшее значение по сравнению с другими аминокислотами, что указывает на большее сродство данного полимера к молекулам глицина и аланина.

Для оценки стабильности комплекса часто используют конформационный анализ или геометрические параметры. На рисунке 5.20 представлены оптимизированные структуры комплексов функционального мономера полиамидокислоты с глицином. Для других аминокислот аналогичные структуры представлены на рисунках 5 и 6 Приложения. Структурные параметры для приведенных структур представлены в таблице 5.8. Как видно из данных, длины связей остова функционального мономера полиамидокислоты практически не меняются, хотя наблюдаются удлинения ОН связей в карбоксильной группе тетрабензойной кислоты, что свидетельствует об участии данных связей в межмолекулярных взаимодействиях [525, 526].

Исходя из структуры комплекса видно (Рис.5.20), что взаимодействия мономера ПАК с аминокислотой в комплексах происходят посредством молекул воды, соответствующие межатомные расстояния предполагают образование водородных связей между молекулами воды и полимером с аминокислотой. Длины Н-связей в оптимизированных структурах мономера полиамидокислоты с гидратированными аминокислотами в среднем составляют 0,27 нм. При анализе нами использовался следующий критерий водородной связи [528]: расстояние между ближайшими взаимодействующими атомами кислорода не должно быть меньше 0,350 нм, длина водородной связи определялась как минимальное расстояние между О...Н из всех возможных молекулярных расстояний.

Как видно из данных, представленных в таблицах 5.8, а также 9 и 10 Приложения, длина связи между атомами углерода и азота аминокислотных групп ПАК в комплексе со свободной аминокислотой незначительно увеличивается по сравнению с комплексом с молекулами воды. При добавлении молекул воды в исследуемые комплексы длина связи атом углерода – атом кислорода (C<sub>9</sub> – O<sub>10</sub>) СООН группы полиамидокислоты, которая образует более прочную



**Рис. 5.20.** Оптимизированная структура комплексов функционального мономера полиаминокислоты с глицином  
а – без молекул воды; б – с молекулами воды

водородную связь с молекулой воды гидратного комплекса аминокислоты (0,256 нм), уменьшается. А длина связи атом углерода – атом кислорода ( $C_{18} - O_{19}$ ) карбоксильной группы, которая образует менее прочную водородную связь с молекулой воды гидратного комплекса аминокислоты (длина Н-связи между атомами кислорода составляет 0,280 нм), практически не изменяется. Также наблюдается ослабление связи между атомом водорода и атомом

кислорода ( $O_{10} - H_{11}$ )  $COOH$  группы мономера ПАК, которая дает более прочное связывание с гидратным комплексом аминокислоты. При переходе к гидратному комплексу аминокислоты расстояния между атомами азота и водорода аминогрупп ПАК не изменяются [525, 526].

В результате расчета получено, что для таких аминокислот, как глицин, аланин и изолейцин, наблюдаются одинаковые закономерности в изменение заряда Малликена при переходе от свободного комплекса аминокислоты к гидратированному (Табл. 5.8, 9 и 10 Приложения). В комплексе со свободной аминокислотой наблюдается увеличение зарядов на атоме углерода  $C_9$  и  $C_{18}$   $COOH$  групп ПАК по сравнению с комплексом с гидратированной аминокислотой, что указывает на то, что взаимодействие с аминокислотой идет через карбоксильные группы. При включении молекул воды в рассчитываемые структуры заряды атомов кислорода  $O_{10}$ ,  $O_{12}$  карбоксильной группы полиамидокислоты, которая образует более прочную водородную связь с молекулой воды гидратного комплекса аминокислоты (0,256 нм), уменьшается, а заряды атомов кислорода  $O_{19}$ ,  $O_{20}$  другой  $COOH$  группы (длина  $H$ -связи между атомами кислорода составляет 0,280 нм) увеличиваются, что свидетельствует о стягивании электронной плотности молекулами воды и ориентирующим их действию [529, 530]. Заряд атома водорода  $H_{11}$  карбоксильной группы ПАК, который участвует в образовании  $H$ -связи с молекулой воды гидратной оболочки аминокислоты, увеличивается, и наблюдается уменьшение заряда атома водорода  $H_{21}$  другой карбоксильной группы полиамидокислоты, который не принимает участия в образовании  $H$ -связи с молекулой воды гидратного комплекса аминокислоты. Заряды атомов азота и водорода аминогрупп полиамидокислоты при переходе к гидратированным комплексам практически не изменяются, это обусловлено тем, что они непосредственно не взаимодействуют с молекулами аминокислот. Для подтверждения наличия водородных связей в пленках полиамидокислоты с глицином были сняты ИК-спектры, приведенные на рисунке 5.3.

Таблица 5.8.

Некоторые межатомные расстояния в оптимизированных комплексах полиамидокислоты с глицином и заряды Малликена

Группы атомов	Расстояние, нм		Атом	Заряды	
	а	б		а	б
C <sub>13</sub> – N <sub>15</sub>	0,1366	0,1350	C <sub>9</sub>	0,544	0,529
C <sub>22</sub> – N <sub>24</sub>	0,1369	0,1379	C <sub>13</sub>	0,516	0,527
C <sub>44</sub> – N <sub>47</sub>	0,1400	0,1391	C <sub>18</sub>	0,576	0,558
C <sub>9</sub> – O <sub>10</sub>	0,1354	0,1315	C <sub>22</sub>	0,502	0,503
C <sub>9</sub> – O <sub>12</sub>	0,1213	0,1229	C <sub>44</sub>	0,278	0,295
C <sub>13</sub> – O <sub>14</sub>	0,1219	0,1229	N <sub>15</sub>	–0,592	–0,619
C <sub>18</sub> – O <sub>19</sub>	0,1224	0,1223	N <sub>24</sub>	–0,591	–0,596
C <sub>18</sub> – O <sub>20</sub>	0,1333	0,1344	N <sub>47</sub>	–0,658	–0,658
C <sub>22</sub> – O <sub>23</sub>	0,1225	0,1221	O <sub>10</sub>	–0,489	–0,510
O <sub>10</sub> – H <sub>11</sub>	0,0972	0,1028	O <sub>12</sub>	–0,469	–0,515
O <sub>20</sub> – H <sub>21</sub>	0,0985	0,0972	O <sub>14</sub>	–0,475	–0,516
N <sub>15</sub> – H <sub>16</sub>	0,1009	0,1019	O <sub>19</sub>	–0,523	–0,505
N <sub>15</sub> – H <sub>17</sub>	0,1011	0,1009	O <sub>20</sub>	–0,514	–0,479
N <sub>24</sub> – H <sub>25</sub>	0,1013	0,1013	O <sub>23</sub>	–0,488	–0,476
N <sub>47</sub> – H <sub>48</sub>	0,1011	0,1010	H <sub>11</sub>	0,329	0,396
N <sub>47</sub> – H <sub>49</sub>	0,1011	0,1010	H <sub>16</sub>	0,278	0,314
C <sub>54</sub> – O <sub>57</sub>	0,1357	0,1248	H <sub>17</sub>	0,278	0,272
C <sub>54</sub> – O <sub>58</sub>	0,1205	0,1277	H <sub>21</sub>	0,360	0,333
O <sub>57</sub> – H <sub>59</sub>	0,1001	–	H <sub>25</sub>	0,271	0,272
C <sub>52</sub> – N <sub>51</sub>	0,1465	0,1482	H <sub>48</sub>	0,254	0,261
N <sub>51</sub> – H <sub>50</sub>	0,1018	0,1036	H <sub>49</sub>	0,254	0,263
N <sub>51</sub> – H <sub>53</sub>	0,1014	0,1046	C <sub>54</sub>	0,603	0,608
N <sub>51</sub> – H <sub>53</sub>	–	0,1070	C <sub>52</sub>	–0,145	–0,176
			O <sub>57</sub>	–0,526	–0,568
			O <sub>58</sub>	–0,444	–0,627
			N <sub>51</sub>	–0,664	–0,615
			H <sub>50</sub>	0,301	0,321
			H <sub>53</sub>	0,264	0,340
			H <sub>59</sub>	0,353	0,349

В ИК-спектрах пленок ПАК интенсивные полосы поглощения, которые характерны для связей: вода-NH- и вода-COОН в кристаллогидратах [355]. Кроме того, в ИК-спектрах иногда проявляются минимумы 3167 и 2491 см<sup>-1</sup>, относящиеся к колебаниям ассоциированных – COОН групп (Табл. 5.9). Можно полагать, что данные полосы обусловлены наличием водородных

связей между недиссоциированными карбоксильными группами и водородсодержащими иминогруппами в амидных группировках.

Таблица 5.9.

Отнесение колебаний для образцов полиамидокислоты

Функцион. группы	П	П+Gly	П-Gly	Функцион. группы	П	П+Gly	П-Gly
C-N в имид.цикл.	1369	1366	1368	COO <sup>-</sup> ...NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>		2115	
$\nu$ (C=O)	1719	1711	1711	H <sub>2</sub> O...H <sub>2</sub> O	3357	3359	3357
$\delta$ (C - C)	1115	1114	1114	H <sub>2</sub> O...NH <sub>2</sub>		3357	
Амид I	1665	1672	1668	COOH...H <sub>2</sub> O	3487	3489	3485
Амид II	1535	1546	1536	H <sub>2</sub> O...COO <sup>-</sup>		3180	
C=O в имидах	1494	1494	1494	H <sub>2</sub> O...NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>		3039	
$\delta$ (CH <sub>2</sub> )	700	660	673	H <sub>2</sub> O...NH	3224		3225

Появление ярко выраженного минимума 1711 см<sup>-1</sup> характерно для присутствия карбоксильных групп [360]. Эти пики могут образовываться за счет донорно-акцепторного взаимодействия с иминогруппами. Кроме того, в спектрах проявляется интенсивное поглощение при 1650 см<sup>-1</sup> (полоса амид I) [355] и 1510 см<sup>-1</sup> (полоса амид II). Это говорит о том, что часть -COOH групп переходит в ионизированную форму за счет донорно-акцепторного взаимодействия с иминогруппами. Образование биполярных ионов, как было показано в работе [356], приводит к дополнительному разрушению структуры воды и появлению интенсивных минимумов в области 3567 и 3489 – 3467 см<sup>-1</sup>.

Также в некоторых образцах присутствуют колебания, характерные для процесса образования имидогруппировок (пик 1491 см<sup>-1</sup> – валентные колебания >CO в имидах; 1358 см<sup>-1</sup> – валентные колебания полииминов).

В образцах полимера с аминокислотой также наблюдаются колебания, связанные с водородными связями свободной амино- и карбоксильной группы (3357, 3487 см<sup>-1</sup>). Поглощение в области 3489 – 3467 см<sup>-1</sup>



свидетельствует о водородном связывании полиамидокислоты с водой за счет карбоксильных групп. Это указывает на то, что глицин в полостях полимера связан с молекулами воды, а не непосредственно с полимером, т.е. в процессе термоимидизации ПАК глицин остается в гидратированном состоянии.

Также для подтверждения структуры рассчитанных комплексов была проведена хромато-масс-спектрометрия полученных образцов полимеров. На рисунках 5.21 – 5.23 представлены соответствующие хромато-масс-спектры. Исходный образец полиамидокислоты содержит калий 39, фталаты 401 и 441, это примеси в полимерах и воде. В спектре присутствуют также 190 протонированный молекулярный ион матрицы ( $\alpha$ -циано-4-оксикоричная кислота) 172 потеря воды, а также димер молекулярного иона 379 продукты трансформации матрицы и примеси в полимере. Также в спектре были обнаружены 228 тетрабензойная кислота, осколки полиамидокислоты, отвечающие различным формулам сополимера тетрабензойной кислоты и диаминдифенилоксида 611, 639, 667. В очень малых количествах присутствуют димеры данного сополимера 871, 858.

Образец полиамидокислоты с глицином содержит также примеси, продукты трансформации матрицы и фталаты. А также свободный глицин 74 и продукты распада полиамидокислоты 611, 639, 665. Было обнаружено присутствие ионов 461, 485 не отвечающих непосредственно осколкам полиамидокислоты, что указывает на возможность образования прочного комплекса с глицином и ионизации его, как целого. Большие ионы димеров сополимера полиамидокислоты также присутствуют в спектре 874, 849.

В образце полимера после удаления из него глицина возрастает количество ионов с молекулярной массой, существенно ниже, чем для исходных мономеров, что говорит о более легкой деструкции полимера и изменении его свойств по сравнению с исходным образцом полиамидокислоты.

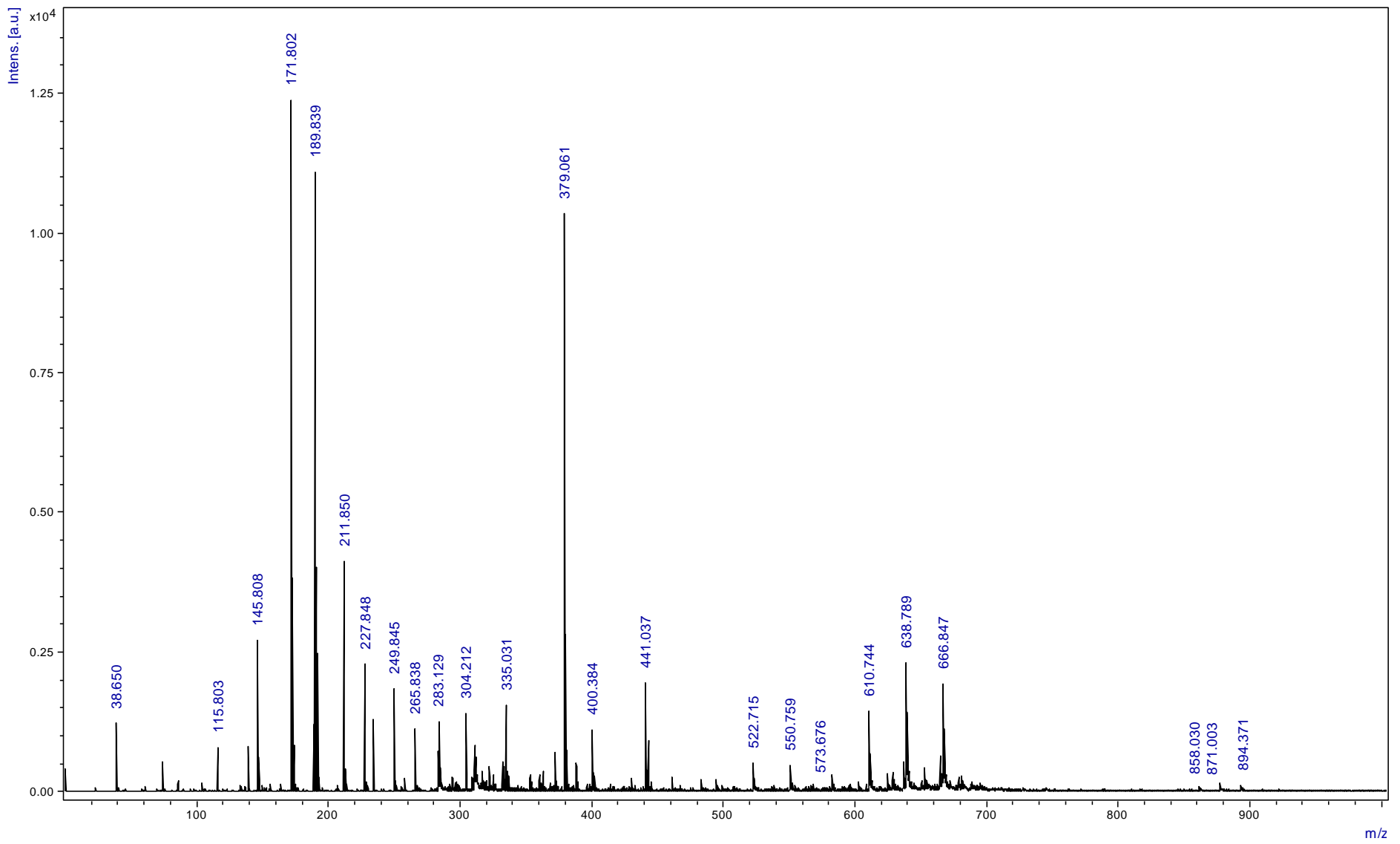


Рис.5.21. Хромато-масс-спектр полиамидокислоты

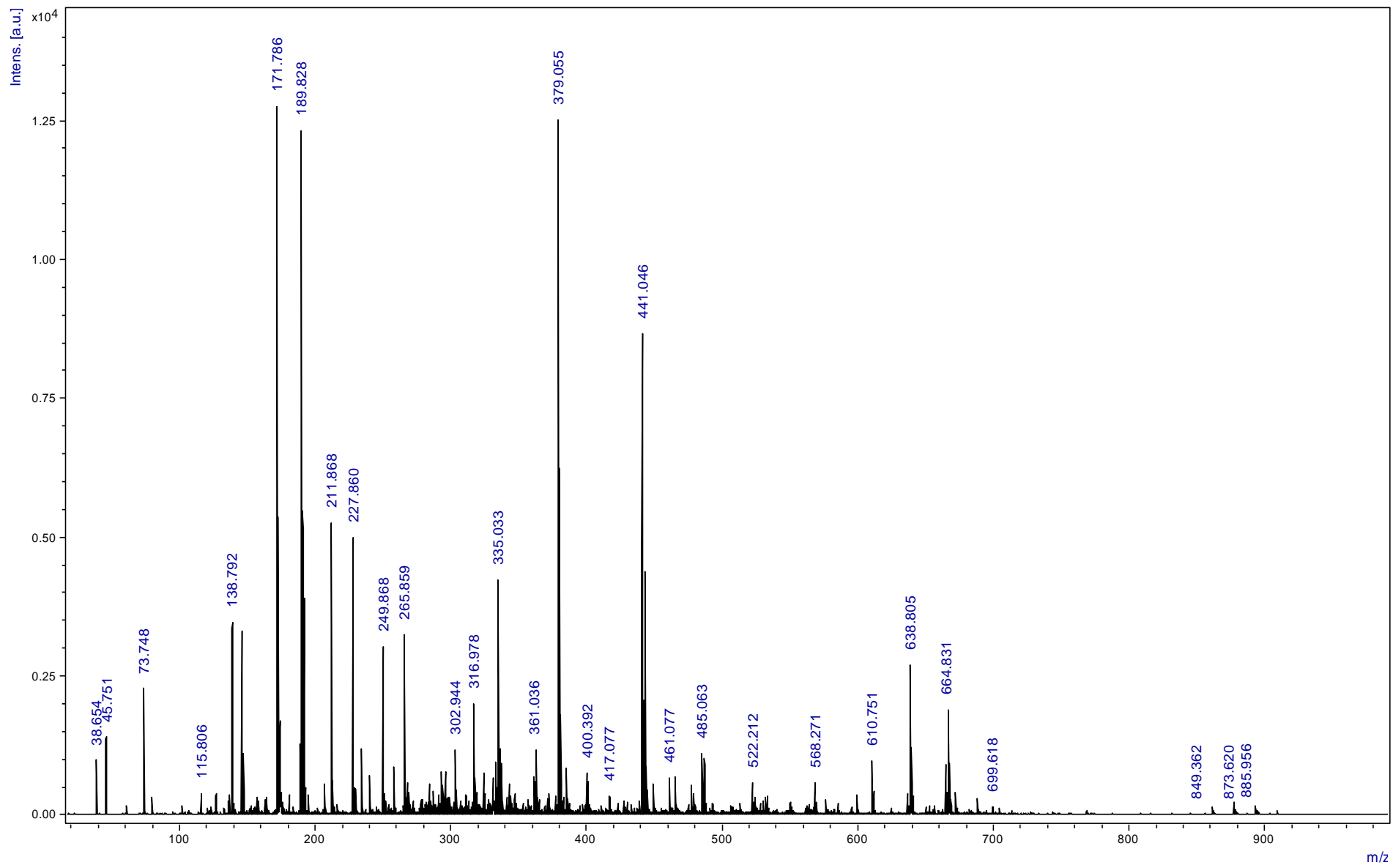


Рис.5.22. Хромато-масс-спектр полиаминокислоты с глицином

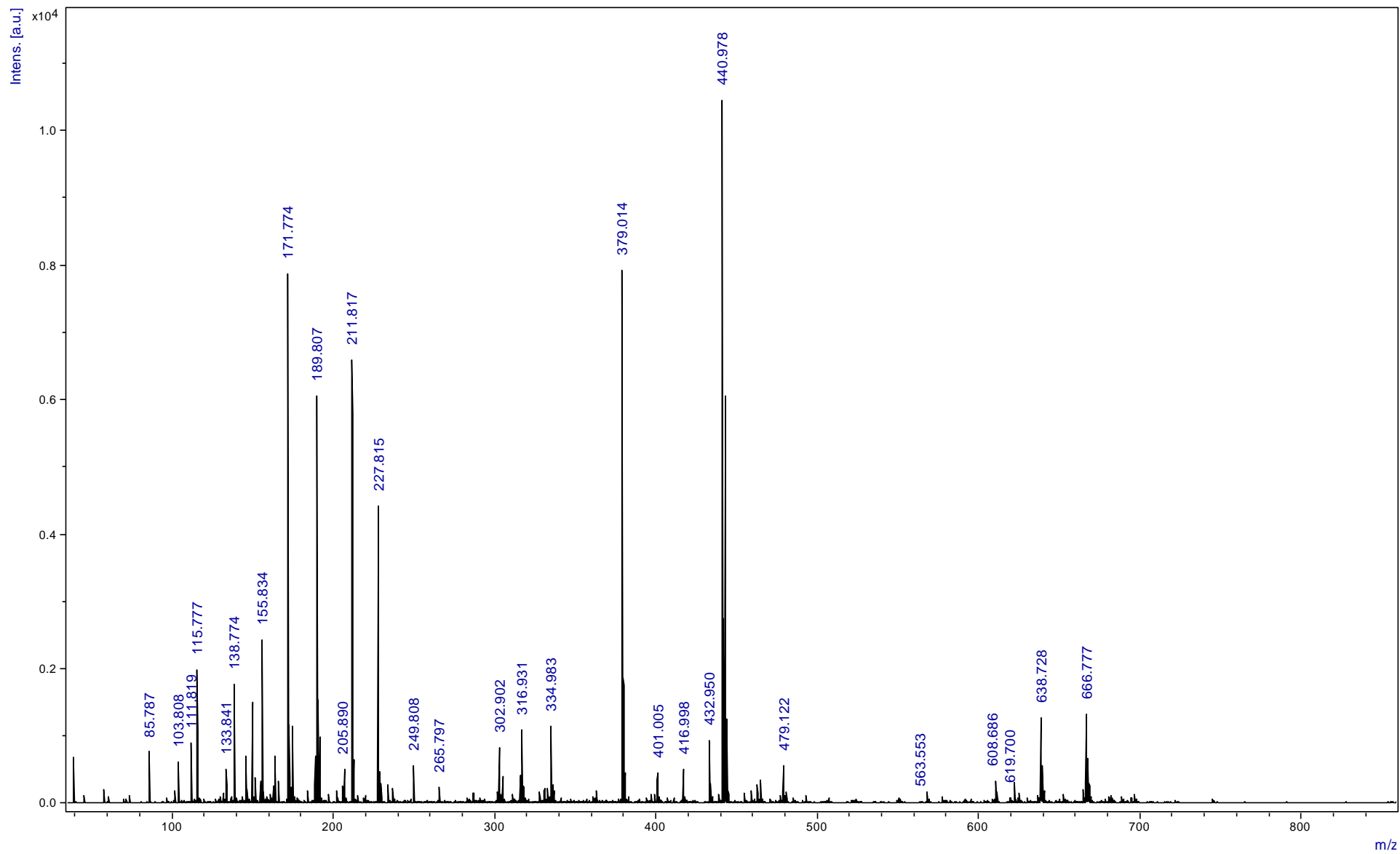


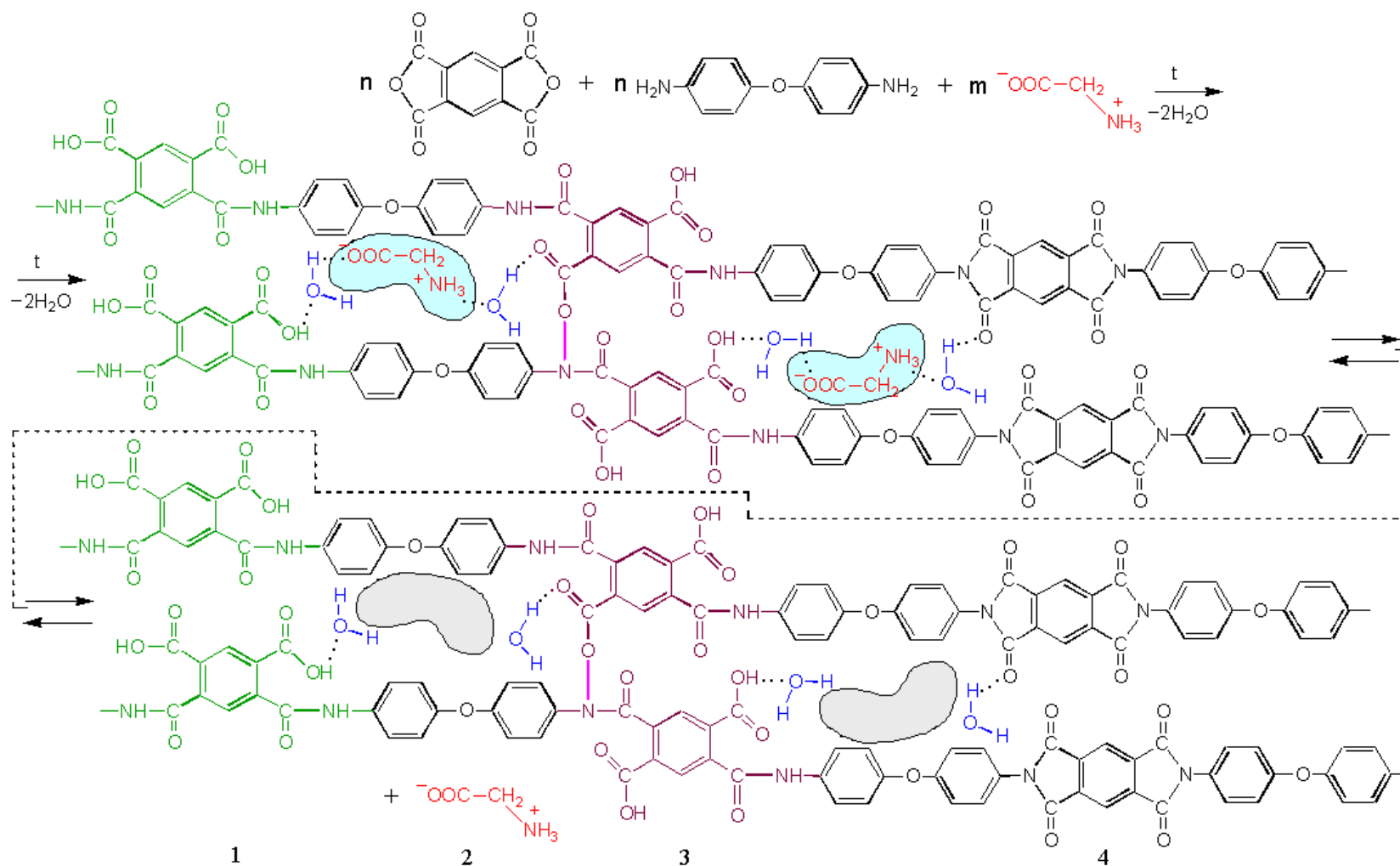
Рис.5.23. Хромато-масс-спектр полиаминокислоты после удаления глицина

Однако присутствие глицина не было обнаружено, что указывает на его полное удаление из полимера. Ионы матрицы, примесей и фталатов присутствуют в образце полимера после удаления из него глицина.

В соответствии с развитыми выше представлениями о влиянии температуры на формирование структуры частично имидизированных ПАК и, принимая во внимание их разноразветвленность, можно определить примерную структуру продукта, образовавшегося из трех молекул ПАК (Рис. 5.24). При построении данной модели принято во внимание, что макромолекулы ПАК могут содержать одновременно 1,3- и 1,4-диамидные звенья, а сшивка цепей происходит только при взаимодействии 1,4-диамидов.

Аналогичные квантово-химические расчеты были проведены для комплексов динитроцеллюлозы (коллоксилина) с молекулами аминокислот в свободном и гидратированном состоянии [525, 526].

На рисунках 5.25, а также 7 и 8 Приложения представлены оптимизированные структуры комплексов аминокислот с коллоксилином. Необходимо отметить, что было рассчитано несколько вариантов структур исследуемых комплексов и из них выбраны наиболее энергетически выгодные системы, которые представлены на рисунках. Как видно из рисунков, взаимодействие происходит через функциональные группы мономера и аминокислоты, в гидратированном комплексе участвуют молекулы воды. Следует заметить, что при расчете в качестве начальной структуры комплекса полимера с гидратированной аминокислотой построена структура, в которой функциональные группы динитроцеллюлозы взаимодействуют непосредственно с функциональными группами молекулы аминокислоты. В результате оптимизации получена структура, в которой функциональные группы исследованных систем разделены молекулами воды [525, 526]. Структурные параметры комплексов представлены в таблицах 5.10, а также 9 и 10 Приложения.



**Рис. 5.24.** Схема синтеза полимера с молекулярными отпечатками глицина на основе диангирида 1,2,4,5-бензолтетракарбонной кислоты и ди(4-амино-) фенилового эфира

Структурные звенья: 1 – 1,3 – диамидные; 2 – гидратированные молекулы-шаблоны; 3 – 1,4 – диамидные с межцепными связями; 4 – полиимид

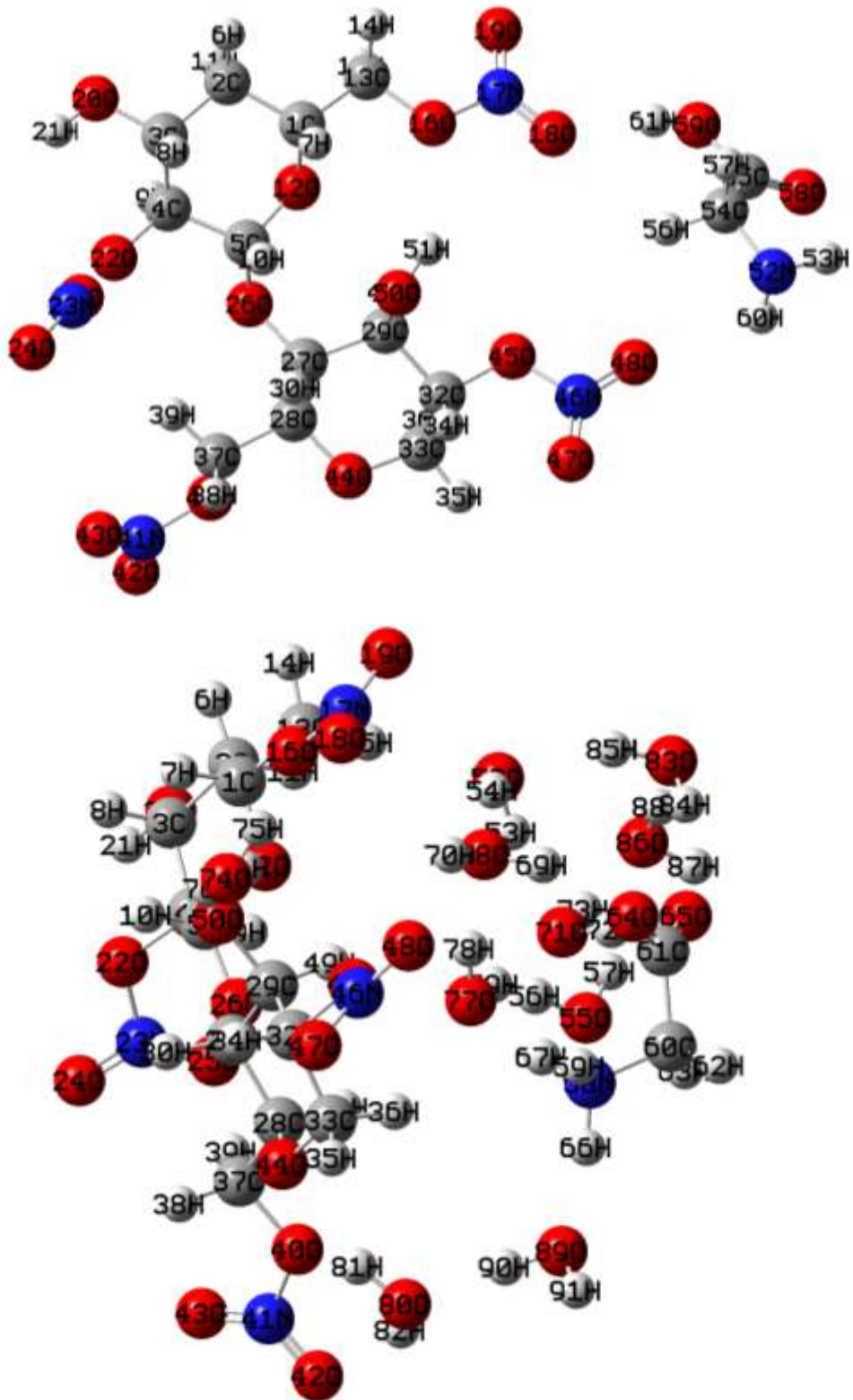


Рис. 5.25. Оптимизированные структуры комплекса коллоксилина с глицином а) без молекул воды; б) с молекулами воды

Таблица 5.10.

Структурные характеристики оптимизированных комплексов коллоксилина с  
глицином

Группы атомов	Расстояние, нм		Торсионные углы	Градусы	
	а	б		а	б
N <sub>(46)</sub> –O <sub>(47)</sub>	0,1212	0,1205	C <sub>29</sub> –C <sub>32</sub> –O <sub>45</sub> –N <sub>46</sub>	155,3	153,9
N <sub>(46)</sub> –O <sub>(48)</sub>	0,1207	0,1215	C <sub>32</sub> –O <sub>45</sub> –N <sub>46</sub> –O <sub>48</sub>	–179,6	–177,4
N <sub>(41)</sub> –O <sub>(42)</sub>	0,1206	0,1211	C <sub>28</sub> –C <sub>37</sub> –O <sub>40</sub> –N <sub>41</sub>	178,7	170,9
N <sub>(41)</sub> –O <sub>(43)</sub>	0,1214	0,1210	C <sub>37</sub> –O <sub>40</sub> –N <sub>41</sub> –O <sub>43</sub>	–0,8	5,3
N <sub>(23)</sub> –O <sub>(24)</sub>	0,1203	0,1204	C <sub>5</sub> –C <sub>4</sub> –O <sub>22</sub> –N <sub>23</sub>	–96,8	–95,9
N <sub>(23)</sub> –O <sub>(25)</sub>	0,1210	0,1211	C <sub>4</sub> –O <sub>22</sub> –N <sub>23</sub> –O <sub>24</sub>	175,8	174,5
N <sub>(17)</sub> –O <sub>(18)</sub>	0,1216	0,1213	C <sub>1</sub> –C <sub>13</sub> –O <sub>16</sub> –N <sub>17</sub>	176,9	179,9
N <sub>(17)</sub> –O <sub>(19)</sub>	0,1208	0,1206	C <sub>13</sub> –O <sub>16</sub> –N <sub>17</sub> –O <sub>19</sub>	2,0	9,1
O <sub>(20)</sub> –H <sub>(21)</sub>	0,0967	0,0967	C <sub>1</sub> –C <sub>2</sub> –C <sub>3</sub> –O <sub>20</sub>	–172,7	–174,4
O <sub>(50)</sub> –H <sub>(51)</sub>	0,0967	0,0970	C <sub>33</sub> –C <sub>32</sub> –C <sub>29</sub> –O <sub>50</sub>	167,3	165,3
N <sub>(52)</sub> –H <sub>(53)</sub>	0,1019	0,1047	N <sub>52</sub> –C <sub>54</sub> –C <sub>55</sub> –O <sub>59</sub>	172,9	–129,8
N <sub>(52)</sub> –H <sub>(60)</sub>	0,1018	0,1049	N <sub>52</sub> –C <sub>54</sub> –C <sub>55</sub> –O <sub>58</sub>	–9,4	48,3
N <sub>(52)</sub> –H <sub>(61)</sub>	–	0,1051	C <sub>55</sub> –C <sub>54</sub> –N <sub>52</sub> –H <sub>53</sub>	41,7	–66,9
C <sub>(55)</sub> –O <sub>(58)</sub>	0,1208	0,1251	C <sub>55</sub> –C <sub>54</sub> –N <sub>52</sub> –H <sub>60</sub>	–71,7	169,7
C <sub>(55)</sub> –O <sub>(59)</sub>	0,1355	0,1268	C <sub>55</sub> –C <sub>54</sub> –N <sub>52</sub> –H <sub>61</sub>	–	50,4
O <sub>(59)</sub> –H <sub>(61)</sub>	0,0972	–			
H <sub>(56)</sub> ···O <sub>(48)</sub>	–	0,2190			
H <sub>(57)</sub> ···O <sub>(58)</sub>	–	0,1796			
H <sub>(53)</sub> ···O <sub>(55)</sub>	–	0,1749			
H <sub>(69)</sub> ···O <sub>(58)</sub>	–	0,1698			
H <sub>(60)</sub> ···O <sub>(89)</sub>	–	0,1741			

Как следует из таблиц 5.10, 9 и 10 Приложения в комплексах с гидратированными аминокислотами геометрия динитроцеллюлозы практически не изменяется по сравнению с изолированным димером



полимера, что указывает на дальнедействующие дисперсионные силы взаимодействия. Взаимодействия с аминокислотой в данных комплексах происходят посредством молекул воды, соответствующие межатомные расстояния предполагают образование водородных связей между молекулами воды и полимером с аминокислотой. Длины Н-связей в оптимизированных структурах динитроцеллюлозы с гидратированными аминокислотами в среднем составляют 0,28 нм. Также наблюдаются незначительные изменения в торсионных углах функциональных групп динитроцеллюлозы [526].

Как видно из данных, длины связей N-H аминокислот в комплексе со свободной аминокислотой уменьшаются по сравнению с комплексом с молекулами воды, что указывает на сильное притяжение аминокислоты за счет электростатических сил [526].

В таблице 5.11 и 12, 14 Приложения приведены заряды Малликена [528] для исследуемых комплексов. Из таблиц видно, что в комплексе со свободной аминокислотой наблюдается уменьшение зарядов на атомах азота нитрогрупп и увеличение зарядов на атомах кислорода динитроцеллюлозы по сравнению с комплексом с гидратированной аминокислотой, что указывает на то, что взаимодействие с аминокислотой идет через атомы азота. В целом при включении молекул воды в расчет происходит уменьшение зарядов Малликена на атомах кислорода нитрогрупп полимера, за исключением O<sub>19</sub>, O<sub>43</sub> и O<sub>47</sub>, где наблюдается увеличение зарядов, что свидетельствует о стягивании электронной плотности от молекул воды и ориентирующим их действию.

При переходе к гидратированным комплексам происходит уменьшение заряда на атомах кислорода карбоксильной группы и атомах азота аминокислоты и увеличение заряда на атомах водорода NH<sub>3</sub>-группы для каждой аминокислоты.

Таблица 5.11

Рассчитанные заряды Малликена оптимизированных комплексов  
коллоксилина с глицином

Атом	Заряды		Атом	Заряды	
	а	б		а	б
N <sub>(46)</sub>	0,765	0,785	H <sub>(51)</sub>	0,332	0,354
N <sub>(41)</sub>	0,760	0,771	C <sub>(55)</sub>	0,557	0,584
N <sub>(23)</sub>	0,750	0,750	O <sub>(58)</sub>	-0,458	-0,557
N <sub>(17)</sub>	0,781	0,781	O <sub>(59)</sub>	-0,495	-0,600
O <sub>(47)</sub>	-0,354	-0,340	N <sub>(52)</sub>	-0,590	-0,630
O <sub>(48)</sub>	-0,353	-0,383	H <sub>(53)</sub>	0,251	0,348
O <sub>(42)</sub>	-0,354	-0,363	H <sub>(60)</sub>	0,255	0,328
O <sub>(43)</sub>	-0,366	-0,348	H <sub>(61)</sub>	0,329	0,357
O <sub>(24)</sub>	-0,333	-0,338	O <sub>(55)</sub>	–	-0,654
O <sub>(25)</sub>	-0,344	-0,347	H <sub>(56)</sub>	–	0,321
O <sub>(18)</sub>	-0,375	-0,381	H <sub>(57)</sub>	–	0,342
O <sub>(19)</sub>	-0,341	-0,331	O <sub>(68)</sub>	–	-0,669
O <sub>(20)</sub>	-0,541	-0,539	H <sub>(69)</sub>	–	0,365
O <sub>(50)</sub>	-0,561	-0,583	O <sub>(89)</sub>	–	-0,660
H <sub>(21)</sub>	0,765	0,319	H <sub>(90)</sub>	–	0,355

Значения зарядов Малликена для атомов кислорода молекул воды меньше  $-0,55$  и для атомов водорода больше  $0,32$ , что указывает на образование водородной связи между соседними атомами.

Для образцов коллоксилина также была проведена хромато-масс-спектрометрия. На рисунках 5.26 – 5.28 представлены соответствующие спектры.

Исходный образец коллоксилина содержит натрий 23, калий 39, фталаты 417 – 441, 190 протонированный молекулярный ион матрицы 172 потеря воды, димер молекулярного иона 379 продукты трансформации

матрицы и примеси в полимере, а также ионы тринитроцеллюлозы 303 и димеров незамещенной, моно- и динитроцеллюлозы 228 и 317.

Образец коллоксилина с глицином содержит глицин 76, примеси, продукты трансформации матрицы, фталаты и димеры НЦ с различной степенью замещения 185 и 199, а также ионы с большой молекулярной массой, предположительно состоящие из трех мономерных звеньев моно- и динитроцеллюлозы.

Коллоксилин после удаления глицина содержит новые ионы в диапазоне 200 – 300, отвечающие димерам динитроцеллюлозы с моно- и три-НЦ. В спектре также не обнаружен глицин. Особенностью является отсутствие матрицы, возможно, это указывает на изменение химии поверхности полимера после введения – удаления глицина.

На основании проведенных исследований построена модель (Рис.5.29)

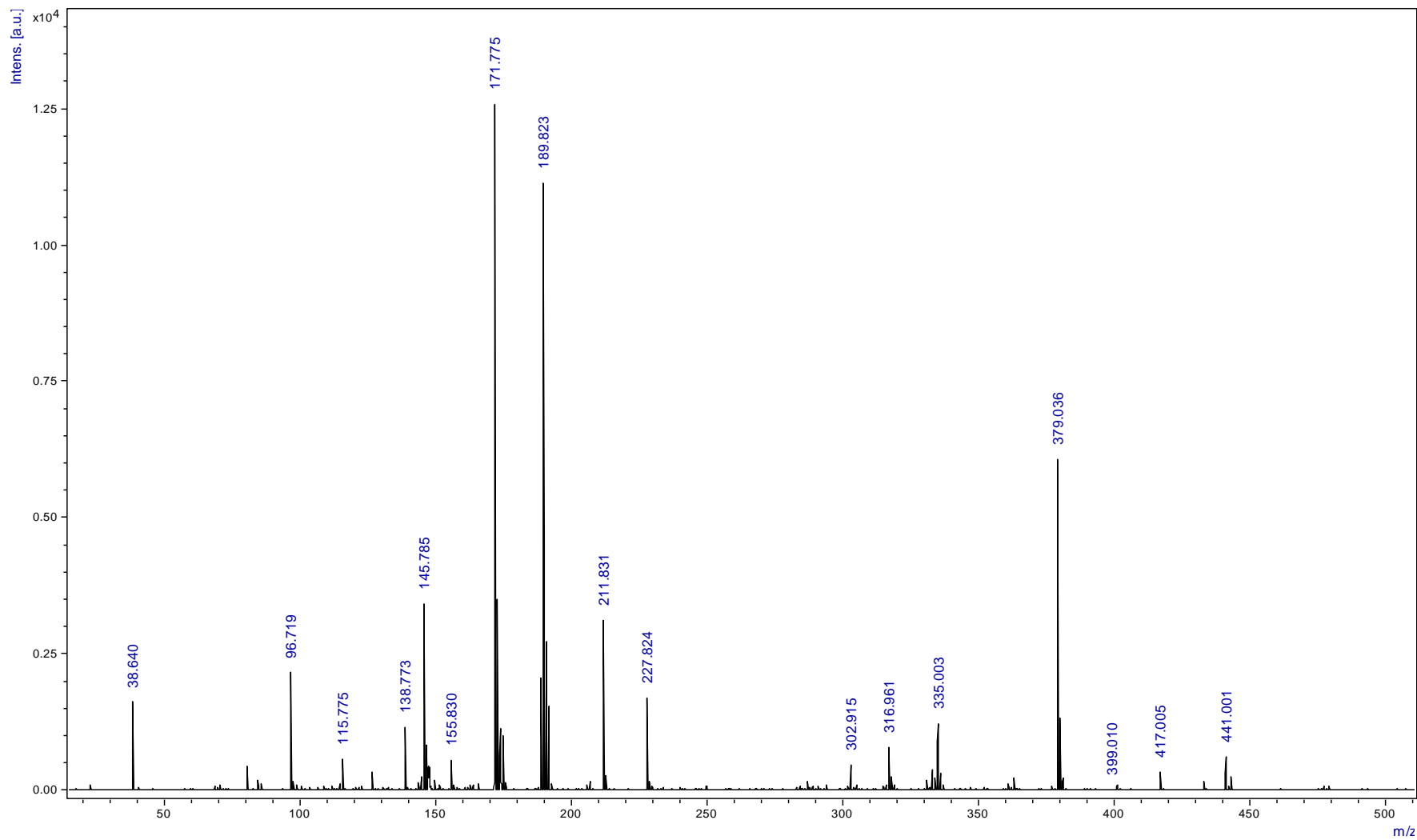


Рис.5.26. Хромато-масс-спектр коллоксилина

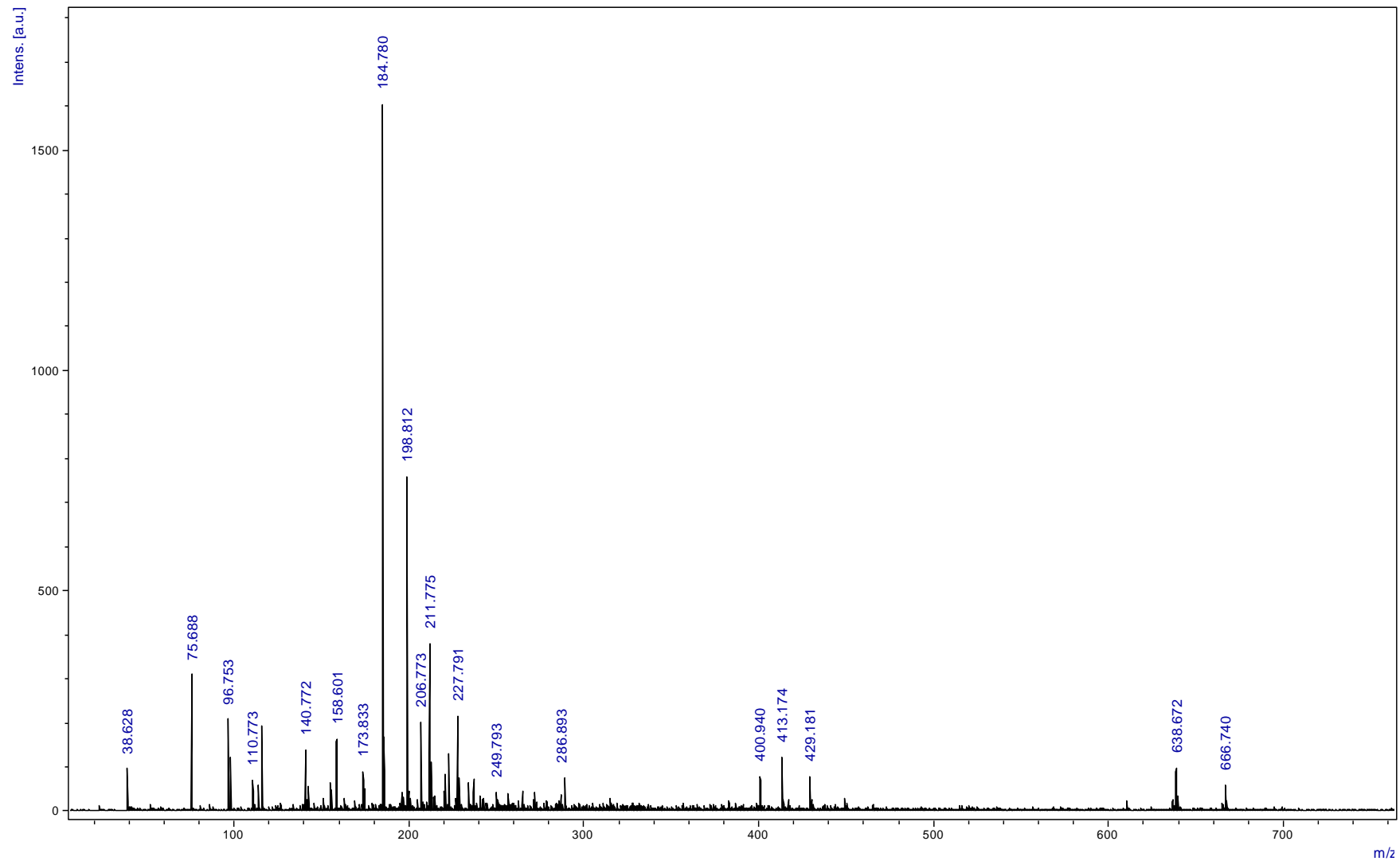


Рис.5.27. Хромато-масс-спектр коллоксилина с глицином

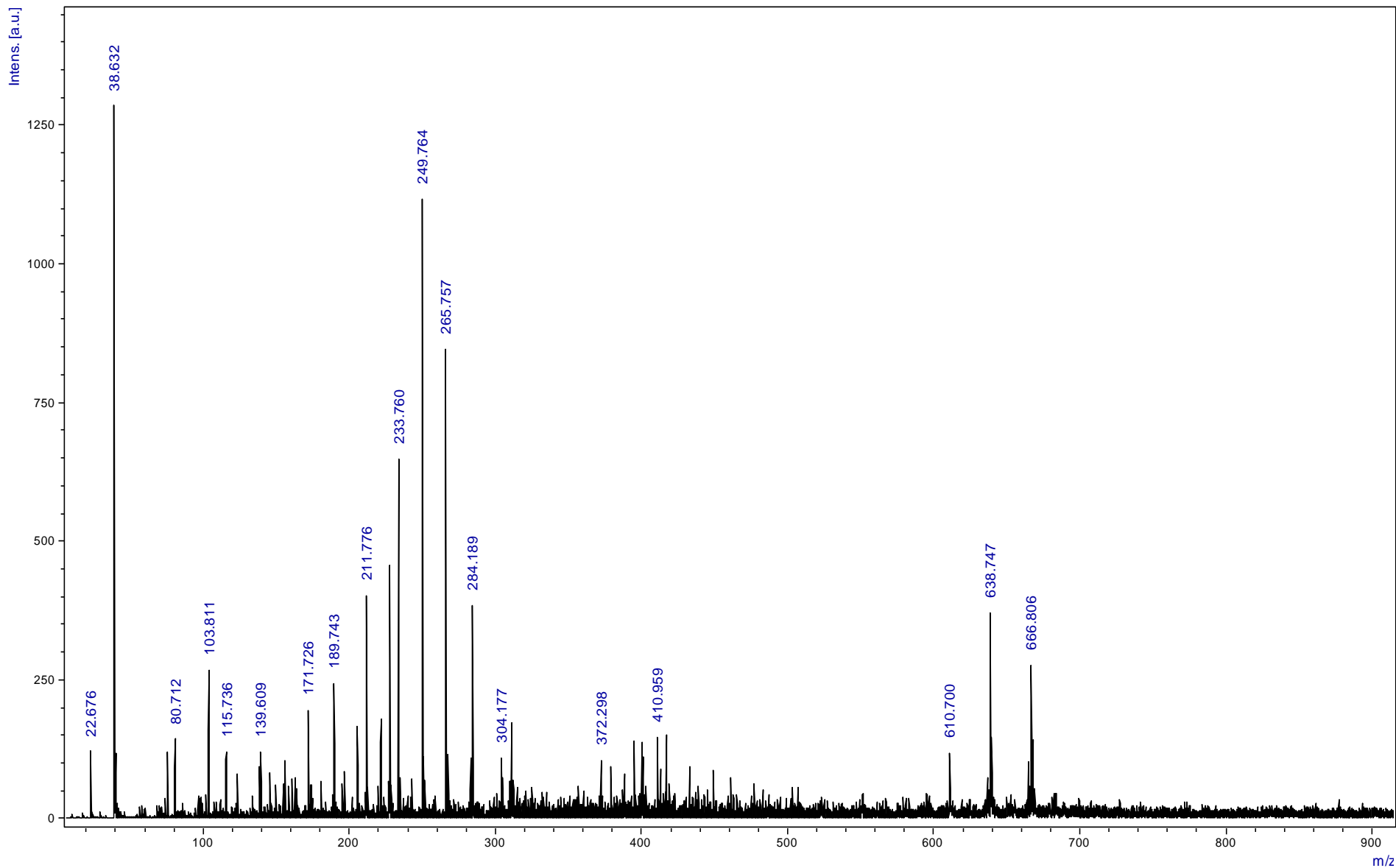


Рис.5.28. Хромато-масс-спектр коллоксилина после удаления глицина

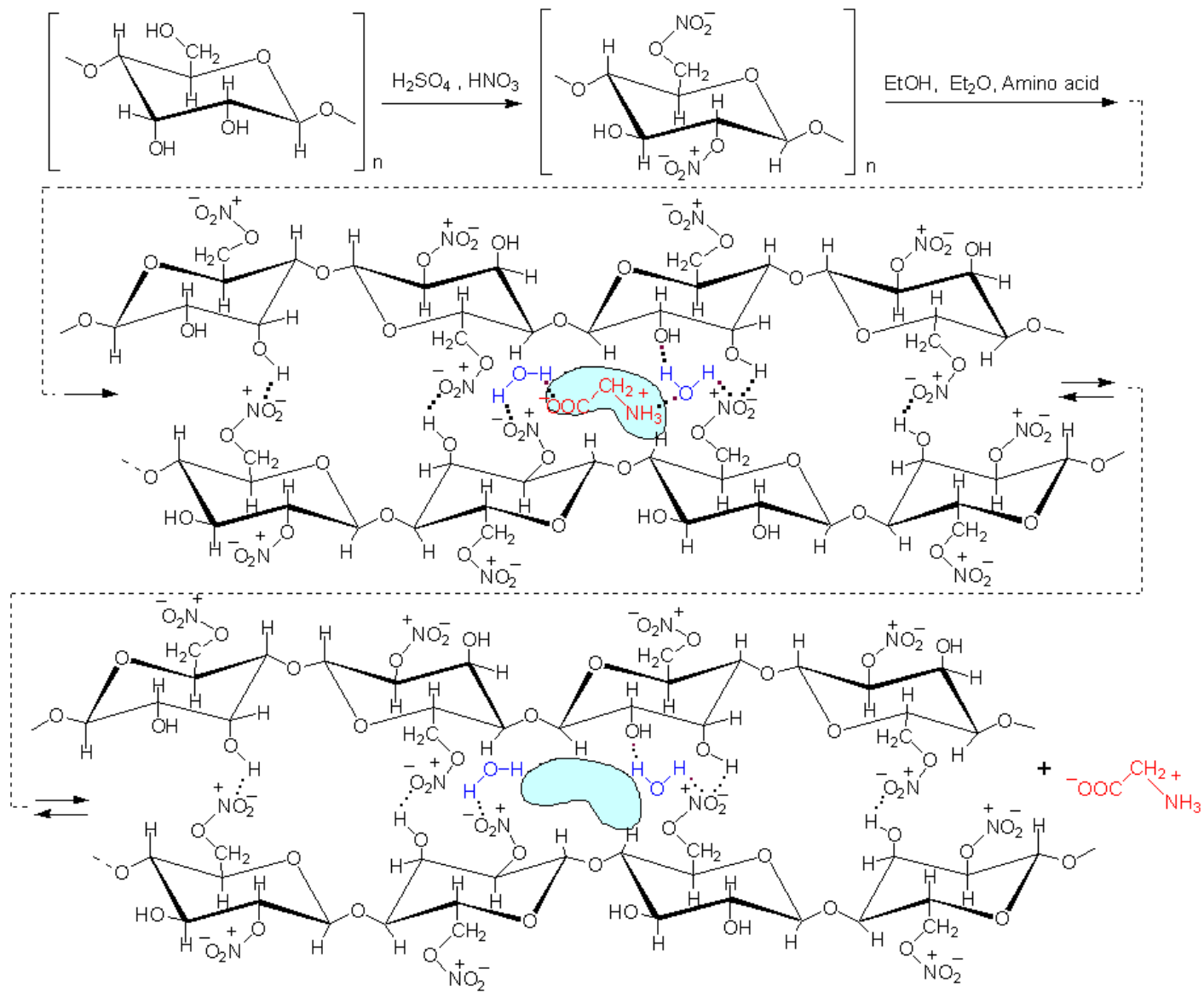


Рис. 5.29. Схема синтеза полимера на основе коллоксиллина с молекулярными отпечатками глицина

### **5.3. Свойства полимеров с молекулярными отпечатками аминокислот**

Явление адсорбции из растворов на поверхности твердых тел лежит в основе многих химических и биологических процессов. Для установления закономерностей этих процессов необходимо знание как механизма адсорбции, так и структуры поверхности, особенностей строения молекул растворенного вещества и межмолекулярных взаимодействий в растворе [85]. Поэтому представляется актуальным исследовать свойства полимеров, предлагаемых в качестве селективных покрытий пьезоэлектрических сенсоров.

Полимерные материалы могут иметь в своей структуре наряду с гидрофобными участками и гидрофильные ионогенные группы. При обычных условиях эти материалы нерастворимы, однако при погружении их в раствор они поглощают растворитель и набухают, причем объем их может сильно увеличиться (иногда в несколько раз), прежде чем наступит состояние равновесия [81].

Содержание и состояние воды в полимерных материалах оказывает значительное влияние на их физико-химические свойства. Гидратация, в свою очередь, определяется структурой полимеров и природой сорбированных ионов. Существуют различные методы исследования гидратации полимерных материалов [531]. Некоторые из них характеризуют суммарное содержание воды в двух фазах, другие позволяют оценить гидратацию дискретно в каждой из фаз или только в одной из них.

Метод ИК-спектроскопии позволяет определить содержание воды главным образом в гелевой фазе, так как при приготовлении образцов в виде таблеток происходит разрушение крупных пор, полостей и дефектов в структуре. Для оценки гидратационных свойств гелевой фазы полимерных пленок использовали полосы валентных колебаний ОН-групп в области  $3700\text{--}3000\text{ см}^{-1}$ , наиболее чувствительные к модификации водородной связи.



Содержание воды оценивали на основе сравнения относительной интенсивности минимумов колебаний молекул воды к  $721\text{--}654\text{ см}^{-1}$  (деформационные колебания СН-групп) [358] (Табл. 5.12.). ИК-спектры, приведены на рисунках 5.3 и 5.7.

Присутствующие в образцах молекулы воды изменяют вид спектра, усложняя его, при этом происходит смещение полос валентных колебаний, изменяется их ширина и интенсивность. Усложнение спектра в области валентных колебаний ОН групп возможно за счет возникновения дополнительных полос поглощения различных типов ассоциатов, имеющих водородную связь. В области  $3700\text{--}3000\text{ см}^{-1}$  присутствуют колебания молекул воды адсорбированных на поверхности ( $3693\text{--}3680\text{ см}^{-1}$ ) [273, 359], колебания ОН групп образованных одной водородной связью ( $3587\text{--}3533\text{ см}^{-1}$ ), колебания ассоциатов вода–вода  $3440\text{--}3400\text{ см}^{-1}$ . В областях  $3200\text{--}3120\text{ см}^{-1}$ ,  $3100\text{--}3046\text{ см}^{-1}$  появляются минимумы, характеризующие колебания  $\text{H}_2\text{O}\dots\text{COO}^-$  и  $\text{H}_2\text{O}\dots^+\text{NH}_3$ , соответственно [265, 273, 359].

**Таблица 5.12.**

Значения относительной интенсивности минимумов пропускания

Функцион. группы	Характ. частоты, $\text{см}^{-1}$	ПАК			Коллоксилин		
		П	П+Gly	П-Gly	П	П+Gly	П-Gly
$\text{H}_2\text{O}\dots\text{H}_2\text{O}$	3440 – 3400	5,17	5,02	5,40			
$\text{H}_2\text{O}\dots\text{NH}_2$	3380 – 3360		5,02		3,37	4,63	5,20
$\text{COOH}\dots\text{H}_2\text{O}$	3450 – 3500	5,23	5,13	5,40		5,86	
$\text{H}_2\text{O}\dots\text{COO}^-$	3200 – 3120	6,81	4,67	5,85	3,94	4,62	5,45
$\text{H}_2\text{O}\dots\text{NH}_3^+$	3100 – 3046		4,58		4,37	3,59	5,57
$\text{H}_2\text{O}\dots\text{NH}$		5,46		5,55		5,20	

В реакциях, протекающих на поверхности полимерных пленок, вода является не только средой, но и реагентом, активно влияющим на ход процесса сорбции. При этом возникают различные силы межмолекулярного

взаимодействия, за счет которых происходит перестройка в структуре воды, гидратирующей ионы [265].

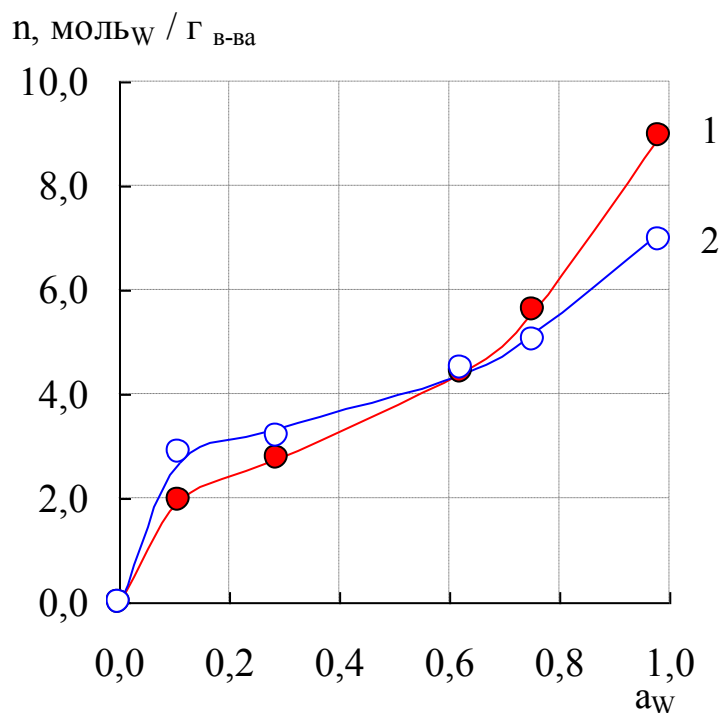
Спектры показывают наличие тонкой структуры воды и позволяют зафиксировать растворитель разной степени связанности. Установлено, что сорбция аминокислот оказывает значительное влияние на общее содержание растворителя в полимерах, особенно это заметно у коллоксилина. Метод ИК-спектроскопии позволяет проследить специфическое влияние аминокислоты на гидратацию полимера. Содержание воды в полимере (на основе ПАК) с аминокислотой меньше, чем в полимере сравнения и полимере с отпечатками аминокислоты. В полимере с молекулярными отпечатками глицина (П-*Gly*), полученном на основе коллоксилина, содержится большее количество воды, чем в чистом коллоксилине. Для рассмотренных полимеров можно построить общий ряд гидратации:



Методом изопиест получены изотермы сорбции воды для пленок полимеров сравнения и полимеров с молекулярными отпечатками глицина в диапазоне относительного давления водяного пара ( $p/p_0$ ) от 0,110 до 0,980, позволяющие оценить гидратацию полимеров при различном влагосодержании вплоть до состояния предельного набухания. Все изотермы имеют S-образный вид, что указывает на полимолекулярный характер сорбции растворителя. Для полимеров, полученных на основе полиамидокислоты (Рис. 5.30), формы изотермы имеют сходную форму, что свидетельствует об идентичных механизмах сорбции воды полимером сравнения (частично имидизированной полиамидокислотой) и МИП на ее основе.

Для коллоксилина и полимера с молекулярным отпечатком на его основе изотермы незначительно отличаются друг от друга до  $p/p_0=0,753$  (Рис.5.31). При высоких значениях относительной упругости водяного пара наблюдаются наибольшие различия гидратации полимера сравнения и МИП. При активности воды 0,980 молекулярно-импринтированный полимер на

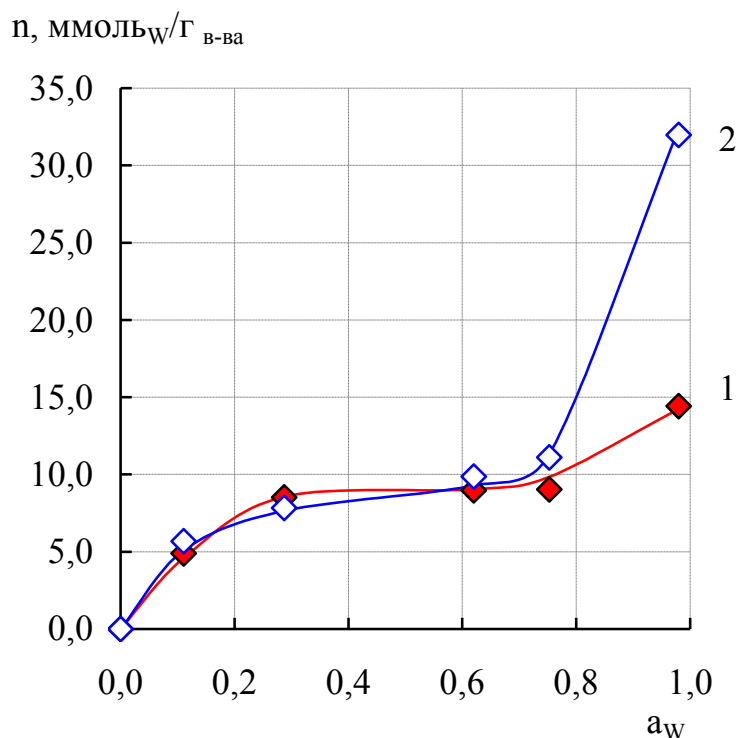
основе коллоксилина сорбирует 31,97 ммоль воды на 1,00 г сорбента, а частично имидизированная полиамидокислота 14,40 ммоль воды. Как было показано в таблице 5.4, для МИП на основе коллоксилина характерно большее количество пор, чем для полимера сравнения.



**Рис. 5.30.** Изотермы сорбции воды полимерами, полученными на основе полиамидокислоты при 293 К

- 1 – частично имидизированная полиамидокислота (полимер сравнения);  
2 – полимер с молекулярным отпечатком глицина

Следует отметить, что полимеры на основе полиамидокислоты содержат меньше молекул воды, чем полимеры на основе коллоксилина (Рис.5.30, 5.31), т.к. при термической имидизации происходит образование сильно сшитой структуры, обладающей механической прочностью и препятствующей свободному набуханию полимера.



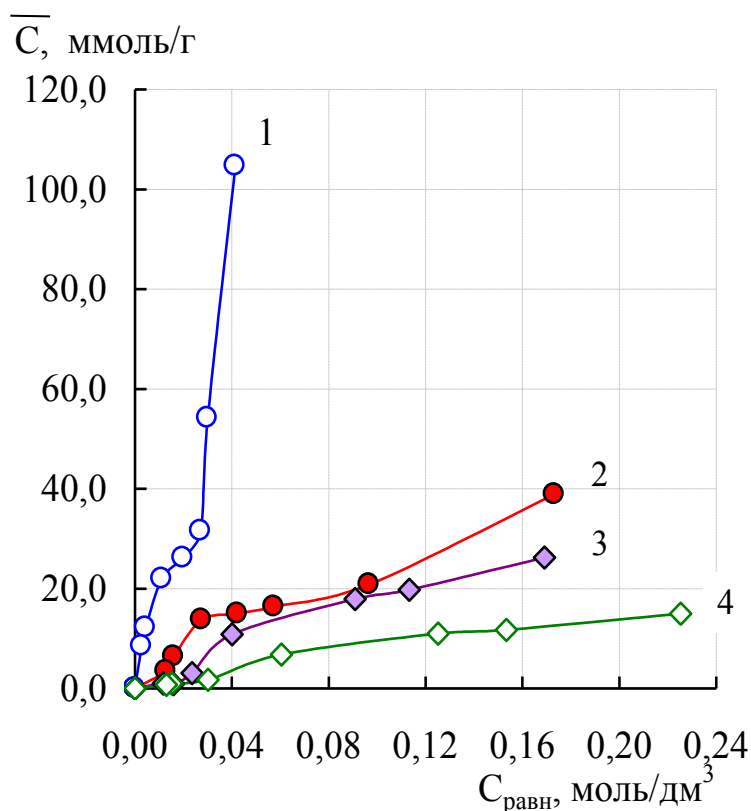
**Рис. 5.31.** Изотермы сорбции воды полимерами, полученными на основе коллоксилина при 293 К

1– коллоксилин (полимер сравнения);

2 – полимер с молекулярным отпечатком глицина

Поскольку важными ожидаемыми свойствами МИПов являются эффективность извлечения и способность распознавать молекулу-шаблон [532], то на синтезированных полимерах (полимерах сравнения и МИП-*Gly*) была исследована сорбция глицина, в присутствии которого они были получены. Для оценки избирательности была проведена сорбция валина этими полимерами. Полученные результаты интерпретировали, сравнивая изотермы сорбции аминокислот на соответствующих парах полимер сравнения – полимер с молекулярным отпечатком (Рис.5.32 и 5.33).

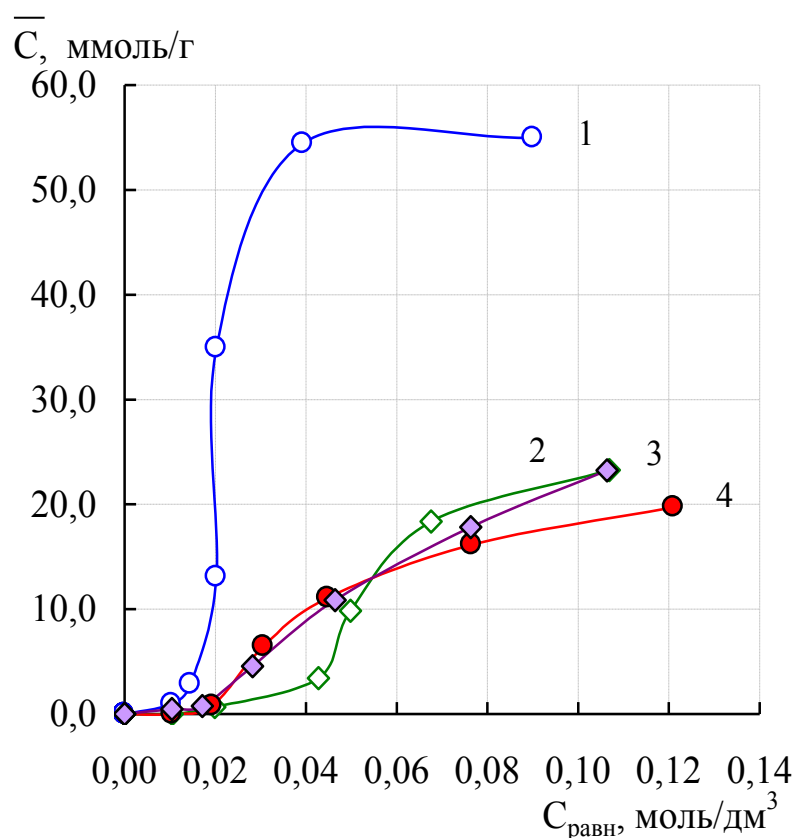
Анализ изотерм показал, что они характеризуют полимолекулярную адсорбцию [80, 81]. Образование монослоя завершается на первом крутом участке изотермы сорбции глицина (Рис.5.32). На этом участке происходит заполнение пространства микропор адсорбируемыми молекулами.



**Рис.5.32.** Изотермы сорбции аминокислот полимерами на основе частично имидизированной полиаминокислоты

1 – изотерма сорбции глицина полимером с молекулярными отпечатками глицина; 2 – изотерма сорбции глицина полимером сравнения; 3 – изотерма сорбции валина полимером сравнения; 4 – изотерма сорбции валина полимером с молекулярными отпечатками глицина.

На втором участке завершается связывание гидратных молекул и завершение адсорбции молекул в микропорах. Дальнейшая адсорбция происходит в области мезопор. На третьем участке изотермы сорбции кривая круто поднимается вверх. Молекулы сорбируются без изменения физико-химических свойств. Для мезопор действие адсорбционных сил проявляется не во всем их объеме, а практически только на небольшом расстоянии от стенок. Поэтому на поверхности таких пор происходит мономолекулярная и полимолекулярная адсорбция молекул. Мезопоры являются основными транспортными артериями, по которым осуществляется подвод вещества к микропорам.



**Рис. 5.33.** Изотермы сорбции аминокислот полимерами на основе коллоксилина

1 – изотерма сорбции глицина полимером с молекулярными отпечатками глицина; 2 – изотерма сорбции валина полимером с молекулярными отпечатками глицина; 3 – изотерма сорбции валина полимером сравнения; 4 – изотерма сорбции глицина полимером сравнения.

Начальные вогнутые участки изотерм (Рис.5.32 2 и 3; Рис. 5.33.) характерны для систем адсорбент–адсорбат, когда взаимодействие для молекул адсорбата с адсорбентом меньше межмолекулярного взаимодействия молекул адсорбата, вызванного проявлением водородных связей. Дальнейший ход изотерм свидетельствует о полимолекулярной адсорбции преимущественно в мезо- и микропорах. Изотерма 4 на рисунке 5.32 характерна для адсорбентов, на которых сорбция происходит практически только в микропорах [80].

Как показано в работах [6, 97, 113, 382, 533], при получении МИП используют многократную экстракцию органическими растворителями. Провести данную процедуру на пьезокварцевом сенсоре не представляется возможным, поскольку органические растворители могут изменить тем или иным образом морфологию поверхности кварца и, как следствие, изменить частоту колебаний сенсора.

Представленные полимеры могут быть синтезированы непосредственно на поверхности электрода сенсора, и последующее удаление темплата происходит в дистиллированной воде. Степени извлечения темплата, рассчитанные из изотерм сорбции, представлены в Таблицах 15 и 16 Приложения.

Из сравнения экспериментальных данных видно, что значения коэффициентов распределения для полимера с молекулярным отпечатком глицина, синтезированного на основе частично имидизированной полиамидокислоты (МИП<sub>ЧИПАК</sub>)-*Gly*, почти на порядок выше, чем для его полимера сравнения (ПС<sub>ЧИПАК</sub>). В то же время для (МИП<sub>ЧИПАК</sub>)-*Gly* и полимера сравнения (ПС<sub>ЧИПАК</sub>), сорбиравших валин, значения коэффициентов распределения имеют близкие значения. Для МИПов на основе коллоксилина также значения коэффициентов распределения выше, чем для коллоксилина.

Таким образом, МИП-*Gly* обоих типов полимеров способны к молекулярному распознаванию глицина ( $IF$  от 4,0 до 11,6), но не способны к распознаванию валина (значения  $IF$  от 0,4 до 1,4).

Сравнивая полимеры двух типов, следует отметить, что значения степеней извлечения и импринтинг факторы для МИП на основе частично имидизированной полиамидокислоты выше, чем для МИП на основе коллоксилина. Следовательно, полимер с молекулярным отпечатком на основе частично имидизированной полиамидокислоты обладает большей эффективностью к молекулярному распознаванию, чем МИП на основе коллоксилина.

## Заключение к главе 5

При использовании полимеров с молекулярными отпечатками в качестве селективного покрытия в химических сенсорах предпочтительно проводить реакцию полимеризации непосредственно на поверхности сенсора и удалять темплат не разрушая полимер. В связи с этим методом нековалентного импринтинга были получены два вида полимеров с молекулярными отпечатками и соответствующие им полимеры сравнения.

Методом термического анализа исследованы процессы термической имидизации полимеров на основе диангирида 1,2,4,5-бензолтетракарбоновой кислоты и ди(4-амино-) фенилового эфира. Как было показано ранее [322], имидизация протекает в две стадии. На первой стадии синтеза от 298 до 353 К из полимера удаляется свободная вода. На второй стадии (353 – 450 К) проходит внутримолекулярная дегидратация с образованием имидных циклов. Кроме того, на второй стадии образуется твердая пленка, которая затем подвергается высокотемпературной дегидроциклизации при 453 К. Установлено, что термической имидизации соответствуют три ступени дегидратации. На первой и на второй ступенях параллельно проходят процессы испарения растворителя, а также удаления из полимера воды, образовавшейся в результате реакции имидизации. На третьей ступени проходит процесс отщепления воды с образованием имидных связей, а также удаление остатков растворителя из продукта.

Методом ИК-спектроскопии были исследованы образцы полимеров сравнения и МИП полученных при температуре 453 К. Установлено, что после термообработки в спектрах появляются минимумы  $3180\text{ см}^{-1}$ , относящиеся к валентным колебаниям связей N–H и  $2474\text{ см}^{-1}$  соответствующие колебаниям ассоциированных COOH-групп. Кроме того, термообработка приводит к гидрофобизации полимера, о чем свидетельствует отсутствие непрерывного поглощения в области  $3400 - 3000\text{ см}^{-1}$ . Этому способствует процесс образования имидогруппировок ( $1494\text{ см}^{-1}$



– валентные колебания >CO в имидах;  $1366\text{ см}^{-1}$  – валентные колебания полиимидов).

В отличие от частично имидизированной полиамидокислоты синтез коллоксилина проходит при комнатной температуре 293–298 К.

Установлено, что после нанесения коллоксилина на поверхность электрода пьезокварцевого резонатора частота его колебаний уменьшается, поскольку по мере испарения растворителя вязкость коллодия возрастает, то образуется вязко-эластичное покрытие, которое при колебании пьезорезонатора сдвига по толщине смещается не одновременно с плоскостью сдвига, а запаздывая относительно нее. Это оказывает на колебания пьезорезонатора тормозящее действие и снижает частоту колебаний резонатора. Дальнейшее испарение растворителя приводит к увеличению доли внутри- и межмолекулярных водородных связей, что делает фрагменты макромолекул более «жесткими», т.е. образуется пленка коллоксилина и частота колебаний сенсора стабилизируется.

Исследование пленок полимеров на электронном микроскопе JSM-6380 с приставкой для элементного анализа INCA Energy-250 показало, что аминокислота, используемая в качестве шаблона (темплата), практически полностью вымывается водой. Установлено, что пленка коллоксилина с глицином содержит большее количество молекул воды, чем пленка полиамидокислоты с глицином. Остаточное содержание шаблона-глицина в матрице составляет 5 – 7 %.

Методом сканирующей силовой микроскопии (ССМ) исследована морфология поверхностей пленок молекулярно-импринтированных полимеров и соответствующих им полимеров сравнения на воздухе и в дистиллированной воде. Установлено, что в процессе набухания в полимерах уменьшается количество микро- и увеличивается количество мезопор. Полимер с молекулярными отпечатками глицина содержит большее количество пор, чем полимер сравнения.

Для оценки структуры молекулярно-импринтированных полимеров молекулярно-импринтированных полимеров проводили моделирование комплексов аминокислоты с функциональным мономером, используя теорию функциональной плотности с гибридным функционалом B3LYP в базисе 6-31G(d, p). По данным [368, 490], расчеты с этими базисами дают наименьшую ошибку.

На основании проведенных расчетов установлено, что энергии взаимодействий комплексов полиамидокислоты значительно больше, чем комплексов с коллоксилином, что свидетельствует о более сильных и специфичных межмолекулярных взаимодействиях.

Показано, что взаимодействия мономера ПАК с аминокислотой в комплексах происходят посредством молекул воды, соответствующие межатомные расстояния предполагают образование водородных связей между молекулами воды и полимером с аминокислотой. Для подтверждения рассчитанных структур были использованы методы ИК-спектроскопии и хромато-масс-спектрометрии.

Аналогичные квантово-химические расчеты были проведены для комплексов динитроцеллюлозы (коллоксилина) с молекулами аминокислот в свободном и гидратированном состоянии. Также установлено, что взаимодействие происходит через функциональные группы мономера и аминокислоты, в гидратированном комплексе участвуют молекулы воды.

В соответствии с проведенными расчетами и имеющимися литературными данными были построены примерные структуры продуктов – полимеров с молекулярным отпечатком глицина.

Оценку гидратационных свойств полимерных пленок проводили методом ИК-спектроскопии в области  $3700\text{--}3000\text{ см}^{-1}$  (полосы валентных колебаний ОН-групп наиболее чувствительны к модификации водородной связи). Присутствующие в образцах молекулы воды изменяют вид спектра, усложняя его, при этом происходит смещение полос валентных колебаний, изменяется их ширина и интенсивность.

Установлено, что сорбция аминокислот оказывает значительное влияние на общее содержание растворителя в полимерах, особенно это заметно у коллоксилина. В полимере с молекулярными отпечатками глицина, полученном на основе коллоксилина, содержится большее количество воды, чем в чистом коллоксилине. Содержание воды в полимере (на основе ПАК) с аминокислотой меньше, чем в полимере сравнения и полимере с отпечатками аминокислоты.

Методом изопиест получены изотермы сорбции воды для пленок полимеров сравнения и полимеров с молекулярными отпечатками глицина в диапазоне относительного давления водяного пара ( $p/p_0$ ) от 0,110 до 0,980, позволяющие оценить гидратацию полимеров при различном влагосодержании вплоть до состояния предельного набухания. Показано, что полимеры на основе полиамидокислоты содержат меньше молекул воды, чем полимеры на основе коллоксилина, т.к. при термической имидизации происходит образование сильно сшитой структуры, обладающей механической прочностью и препятствующей свободному набуханию полимера.

Проведена оценка эффективности извлечения и способность распознавать молекулу-шаблон синтезированными полимерами с молекулярным отпечатком глицина при сорбции глицина, в присутствии которого они были получены, а также валина. Установлено, что полимеры с молекулярным отпечатком глицина, синтезированные как на основе частично имидизированной полиамидокислоты, так и на основе коллоксилина, способны к молекулярному распознаванию глицина ( $IF$  от 4,0 до 11,6), но не способны к распознаванию валина (значения  $IF$  от 0,4 до 1,4).

Сравнение этих полимеров показало, что молекулярно-импринтированный полимер на основе частично имидизированной полиамидокислоты обладает большей эффективностью к молекулярному распознаванию, чем МИП на основе коллоксилина.

## **Глава 6. ОПРЕДЕЛЕНИЕ АМИНОКИСЛОТ В РАСТВОРАХ ПЬЕЗОЭЛЕКТРИЧЕСКИМИ СЕНСОРАМИ**

В данном разделе представлены аналитические характеристики способов определения аминокислот в модельных растворах и лекарственных препаратах немодифицированными пьезоэлектрическими сенсорами и сенсорами, модифицированными молекулярно-импринтированными полимерами.

### **6.1. Определение аминокислот в модельных растворах немодифицированным пьезоэлектрическим сенсором**

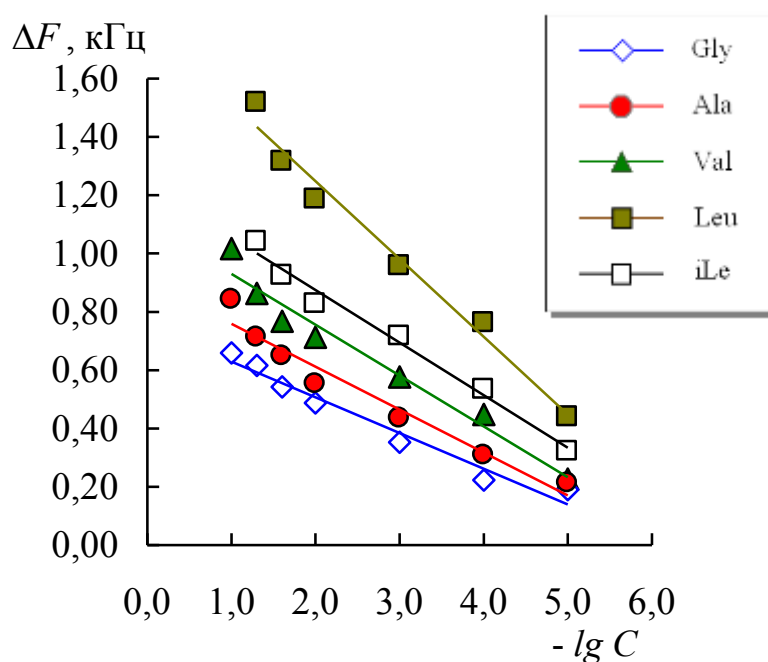
В аналитической практике постоянно ведется интенсивная разработка различных автоматизированных систем анализа, которые используются для оперативной обработки данных. К таким системам относятся химические и биологические сенсоры, с применением которых происходит анализ низкомолекулярных и высокомолекулярных компонентов в разных средах. Поскольку в настоящее время наблюдается масштабное использование аминокислот в медицине, фармацевтической, пищевой промышленности, получение аминокислот в чистом виде и контроль их качества являются важными практическими задачами, решение которых возможно с использованием экспресс-методов [4, 5, 148, 504, 534, 535].

#### **6.1.1. Аналитические характеристики метода**

Определение веществ в жидкостях пьезоэлектрическими сенсорами можно проводить двумя способами: погружая сенсор в анализируемый раствор и нанесением аналита на поверхность электрода сенсора [396, 536].

Первым способом определяли содержание аминокислот глицина,  $\alpha$ -аланина, валина, лейцина и изолейцина в водных растворах при температуре  $25,0 \pm 0,1^\circ\text{C}$  в специальной ячейке по методике, описанной в Главе 2.6.2. При

этом минимальный объем пробы составлял 4 – 5 см<sup>3</sup>. График зависимости аналитического сигнала пьезорезонатора погружного типа от  $-\lg C$  водных растворов аминокислот представлен на рисунке 6.1.



**Рис.6.1.** График зависимости аналитического сигнала пьезорезонатора (погружного типа) от концентрации глицина,  $\alpha$ -аланина, валина, лейцина и изолейцина в водных растворах

Из рисунка 6.1 видно, что с увеличением концентрации аминокислоты в растворе происходит повышение аналитического сигнала сенсора. Во всех случаях наблюдаются линейные градуировочные графики с высокими коэффициентами детерминации ( $R^2 > 95\%$ ). Экспериментально определенный предел обнаружения составил  $10^{-5}$  моль/дм<sup>3</sup>. Результаты статистической обработки представлены в таблице 17 Приложения. Разность результатов определения аминокислот пьезорезонансным сенсором и методом капиллярного электрофореза не превышала 10 % [537].

Проведенная оценка статистически значимых различий между результатами определения глицина в водных растворах с использованием пьезоэлектрического сенсора погружного типа показала, что выполнение неравенства  $t_{\text{эксп}} < t_{\text{табл}}$  при сопоставлении расчетного и табличного значений

критерия Стьюдента свидетельствует об отсутствии систематических погрешностей при определении аминокислот (Таблицы 17 и 18 Приложения).

Во втором способе [538] водные растворы аминокислот наносили микрошприцем  $V = 10$  мкл на поверхность электрода пьезосенсора. Как было показано в Главе 5, изменение температуры в диапазоне от 20 до 30°C не влияет на стабильность работы кварцевого резонатора, поэтому измерения проводили без термостатирования. Зависимости резонансной частоты сенсора от  $-\lg C$  водных растворов аминокислот так же, как и в первом способе, имеют линейный вид с высокими коэффициентами детерминации ( $R^2 > 95\%$ ). Экспериментально определенный предел обнаружения составил  $10^{-6}$  моль/дм<sup>3</sup>. Частота колебаний пьезорезонатора в растворах аминокислот с концентрацией  $10^{-7}$  моль/дм<sup>3</sup> была близка к частоте колебаний пьезорезонатора в дистиллированной воде. Результаты статистической обработки представлены в таблице 19 Приложения.

Для оценки степени различия между разбросами серий данных, полученных от сенсора при погружении в анализируемый раствор и при нанесении раствора на сенсор, использовали  $F$ -тест (Табл. 6.1).

**Таблица 6.1.**

Сравнительная характеристика способов определения аминокислот в водных растворах ( $P = 0,95$ ,  $\nu_1 = 3$ ,  $\nu_2 = 5$ ,  $F = 5,41$ )

$C_{\text{ср}}$ , моль/дм <sup>3</sup>	$Sr$ , %	$C_{\text{ср}}$ , моль/дм <sup>3</sup>	$Sr$ , %	$F$
При погружении сенсора в раствор		При нанесении раствора на сенсор		
0,10±0,02	7	0,10±0,01	5	1,4
0,010±0,001	5	0,010±0,001	5	1,3
0,0010±0,0002	6	0,0011±0,0002	4	1,9

Как видно из таблицы 6.1, рассчитанные значения меньше табличного, следовательно, значимое различие в воспроизводимости двух способов определения аминокислот отсутствует.

Сравнивая два способа детектирования веществ в жидкостях с помощью пьезоэлектрических сенсоров, следует отметить, что первый

способ можно рекомендовать для работы в полевых условиях (при использовании портативного частотомера), а второй способ более предпочтителен для лабораторий, поскольку необходимо закреплять сенсор в штативе в горизонтальном положении.

При выборе оптимальных условий функционирования пьезокварцевых сенсоров без дополнительного чувствительного покрытия для определения аминокислот в водных растворах проводили оценку селективности определения аналитов по коэффициентам перекрестного реагирования ( $PP$ , %):

$$PP = \frac{\Delta F_{AK}}{\Delta F_{Gly}} \times 100, \% , \quad 6.1$$

где  $\Delta F_{AK}$ ,  $\Delta F_{Gly}$  – аналитический сигнал пьезорезонансного сенсора к исследуемой аминокислоте и глицину соответственно, кГц. В качестве эталона выбран глицин как самая маленькая среди определяемых аминокислот, значение  $PP$  принято равным 100. Значения коэффициентов перекрестного реагирования представлены в таблице 6.2.

**Таблица. 6.2.**

Коэффициенты перекрестного реагирования ( $PP$ , %) немодифицированного пьезоэлектрического сенсора по отношению к аминокислотам

Аналит	Mr	$PP$ ,%	Аналит	Mr	$PP$ ,%
Глицин	75,07	100,0	Аспарагиновая кислота	133,10	124,3
$\alpha$ -Аланин	89,10	146,9	Лизин	146,19	195,7
Серин	105,10	155,5	Глутаминовая кислота	147,13	96,6
Валин	117,16	214,1	Метионин	149,21	98,0
Лейцин	131,20	340,9	Гистидин	155,20	100,0
Изолейцин	131,20	313,8	Фенилаланин	165,20	54,7

Как видно из таблицы 6.2, величина  $PP$  для некоторых аминокислот выше, чем для глицина, что свидетельствует о возможности определения глицина в водных растворах в присутствии одной из этих аминокислот в

рассмотренном диапазоне концентраций. Однако, согласно полученным данным, глутаминовую кислоту, метионин, гистидин и фенилаланин не возможно определить в парных смесях водных растворов.

Следует заметить, что если пьезоэлектрический сенсор является массчувствительным при контакте с жидкостью, то с ростом молярной массы коэффициенты перекрестного реагирования должны увеличиваться, например, в ряду моноаминомонокарбоновых кислот (Ala, Val, Leu, Ile). Для аминокислот с ароматической, гетероциклической структурой, дополнительной гидрофильной группой эта корреляция не наблюдается.

Как было показано в Главе 4 и [173, 313, 456], наличие гидрофобной частицы вблизи тетраэдрически связанных молекул воды приводит к упрочнению структуры растворителя, при этом подвижность аминокислот уменьшается. Дополнительная гидрофильная группа способствует разрушению более или менее упорядоченной структуры воды, в результате чего возрастает число мономерных молекул, которые легче присоединяются к молекулам растворенного вещества, тем самым увеличивается радиус первичной гидратной оболочки и уменьшается подвижность и, следовательно, уменьшается реакция среды на сенсор. Таким образом, пьезоэлектрический сенсор чувствителен не к массе анализируемого вещества, а к воздействию, оказываемому средой.

Полученные результаты позволяют предположить возможность определения аминокислот в парных смесях водных растворов, что чрезвычайно актуально при разработке мультисенсорных систем. Тем не менее, при использовании пьезокварцевого сенсора с немодифицированной поверхностью целесообразно проводить предварительное разделение смеси аминокислот, например, ионообменными методами [89, 105], широко применяемыми в настоящее время во многих отраслях пищевой и фармацевтической промышленности для выделения, очистки и разделения физиологически активных веществ.

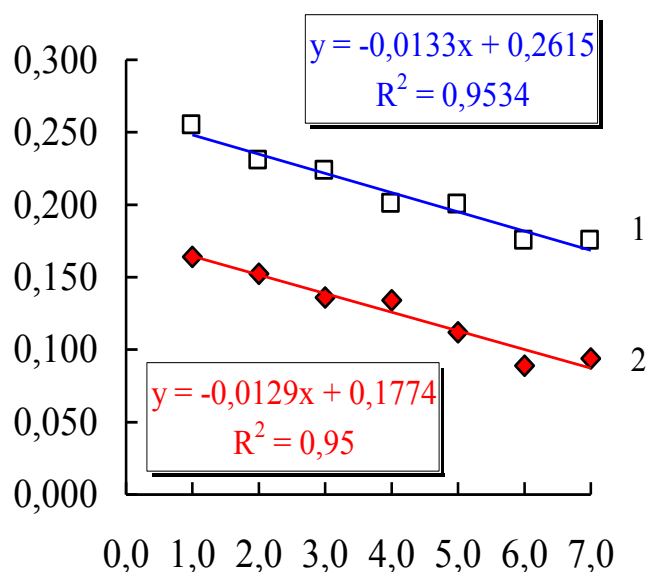


### 6.1.2. Факторы, влияющие на аналитический сигнал сенсора

При проведении анализа в жидкой фазе необходимо учитывать одновременное действие многих факторов, среди которых: вязкость и плотность анализируемого раствора, рН среды, температура раствора и др.

#### *Влияние растворителя на аналитический сигнал сенсора*

Для установления влияния растворителя на сигнал сенсора проводились измерения частоты колебаний пьезорезонатора от концентрации растворов глицина, приготовленных на дистиллированной и бидистиллированной воде. Измерения выполняли относительным методом. Вначале записывали частоту пьезокварцевого резонатора, нагруженного холостой пробой, в качестве которой была бидистиллированная или дистиллированная вода, а затем регистрировали частоту колебаний сенсора нагруженного водными растворами глицина. Вычисления проводили по уравнению 2.63. По полученным результатам построены графики зависимости разности частот колебаний пьезорезонатора в воде и в растворах от концентрации аминокислоты (Рис.6.2). Статистическая обработка результатов этого эксперимента представлена в таблице 20 Приложения.



**Рис.6.2.** График зависимости аналитического сигнала пьезорезонатора от концентрации растворов глицина, приготовленных на дистиллированной (1) и бидистиллированной (2) воде

Из графика видно, что  $\Delta F$  сенсора выше для растворов, приготовленных на дистиллированной воде, вероятно, на величину сигнала оказывают влияние примеси, тем не менее характер зависимостей в обоих случаях одинаков и, следовательно, дистиллированная вода может быть использована в качестве растворителя.

*Влияние вязкости и плотности раствора на аналитический сигнал сенсора*

Приборы для проведения измерений в жидкой и газообразной фазах различны, если систему для определения газов использовать в жидкой среде, сигнал будет слишком слабым и, скорее всего, произойдет короткое замыкание. При проведении анализа в жидкой фазе необходимо учитывать одновременное действие многих факторов. В частности, влияние массы, которое вызывает в газовой фазе отклонение частоты от исходного значения, порождает такой же сдвиг частоты в жидкой фазе, но вязкость и плотность раствора вызывает не только смещение частоты, но и угасание сигнала. Как было установлено [60, 61], при погружении сенсора в жидкость колебание его поверхности генерирует ламинарный поток, который приводит к снижению частоты пропорционально  $(\rho\eta)^{1/2}$ :

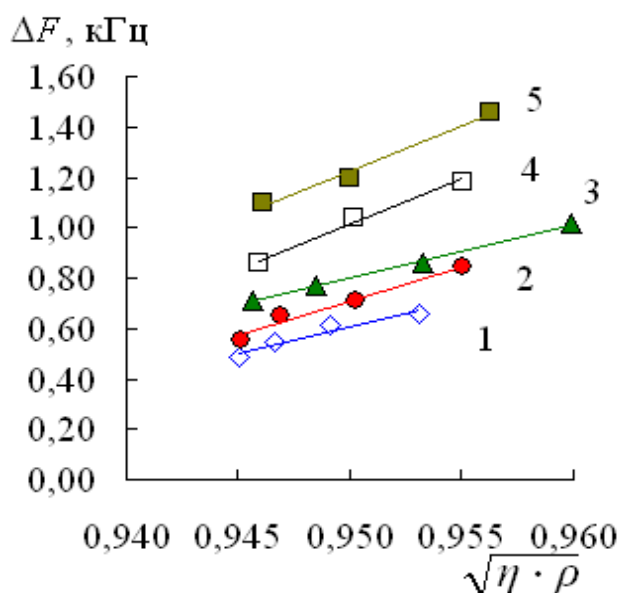
$$\Delta F = \Delta F_0^{3/2} \left( \frac{\rho\eta}{\rho_q \eta_q} \right)^{1/2}, \quad 6.2$$

где  $\Delta F$  – снижение частоты колебаний сенсора, кГц;  $F_0$  – частота колебаний сенсора на воздухе, кГц;  $\rho$  и  $\eta$  – плотность и вязкость исследуемого раствора, соответственно,  $\rho_q$  и  $\eta_q$  – плотность и вязкость кварца, из которого изготовлен сенсор ( $\rho_q = 2,648 \text{ г/см}^3$ ,  $\eta_q = 2,947 \cdot 10^{13} \text{ мПа} \cdot \text{с}$ ) [2, 34, 539].

В 1985 году Kanazawa и Gordon показали, что  $\Delta F$  в растворе линейно зависит от  $(\rho\eta)^{1/2}$ , за исключением растворов солей и полимеров [61, 540]. Они на практике проверили линейность зависимостей уменьшения частоты от  $(\rho\eta)^{1/2}$ , используя многие растворители, имеющие различные вязкости, плотности и электрические проводимости.

В настоящей работе экспериментально получены значения динамической вязкости для растворов аминокислот в диапазоне концентраций 0,010 – 0,100 М при температуре 298 К. Результаты приведены в таблицах 1 и 2 Приложения.

На основании данных вязкости и плотности и  $\Delta F$  построены графики зависимости резонансной частоты от квадратного корня из произведения вязкости и плотности растворов аминокислот (Рис.6.3). Как видно из рисунка, при сопоставлении полученных данных пьезосенсорного анализа с зависимостями вязкости и плотности от концентрации наблюдается довольно четкая корреляция между этими характеристиками растворов аминокислот и изменением частоты колебаний пьезосенсора.



**Рис. 6.3.** Зависимость аналитического сигнала пьезорезонатора от квадратного корня из произведения вязкости и плотности растворов аминокислот

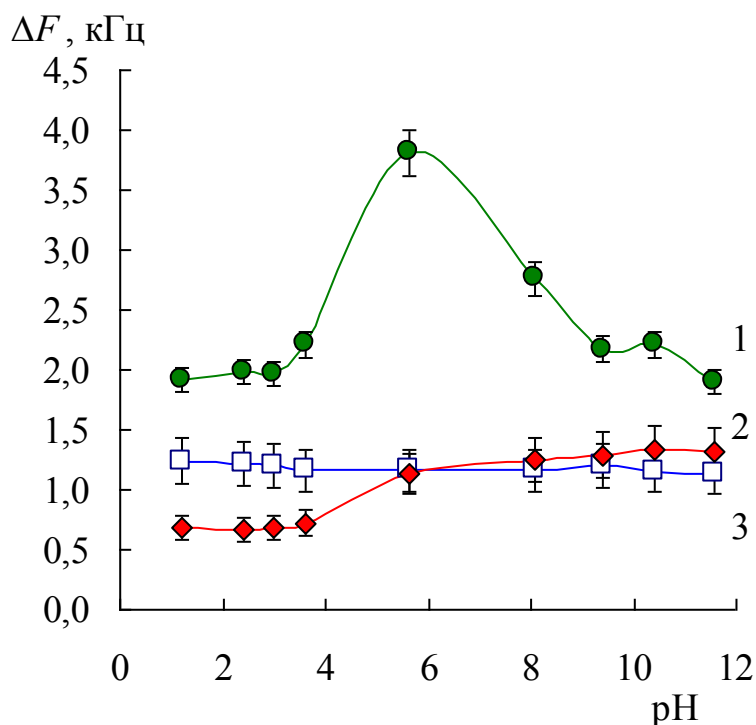
1 – глицина; 2 – аланина; 3 – валина; 4 – изолейцина; 5 – лейцина

Следовательно, механизм работы пьезорезонансного сенсора в жидкости коренным образом отличается от механизма в газообразной среде, поскольку здесь при проведении анализа также необходимо учитывать физико-химические свойства растворов [1, 541, 542].

### Влияние pH растворов на аналитический сигнал сенсора

Для оценки влияния pH раствора на аналитический сигнал сенсора были измерены резонансные частоты немодифицированного сенсора и сенсоров, модифицированных полимером сравнения (ПС) и полимером с молекулярным отпечатком глицина (МИП-Gly) (Рис.6.4). Для синтеза полимеров использовали частично-имидизированную полиамидокислоту.

Как видно из графика, для МИП характерны высокие значения частоты колебаний сенсора, когда аминокислота находится преимущественно в биполярной форме. Это связано с тем, что на стадии синтеза МИП в полимер вводили раствор аминокислоты в биполярной форме. При модификации сенсора частота его уменьшается ( $\Delta F$  увеличивается), и измерения начинаются не от номинальной частоты, а от частоты колебаний сенсора, соответствующей его новому (нагруженному полимером) состоянию. Статистическая обработка результатов представлена в таблице 21 Приложения.



**Рис. 6.4.** График зависимости аналитического сигнала пьезокварцевого сенсора от pH раствора

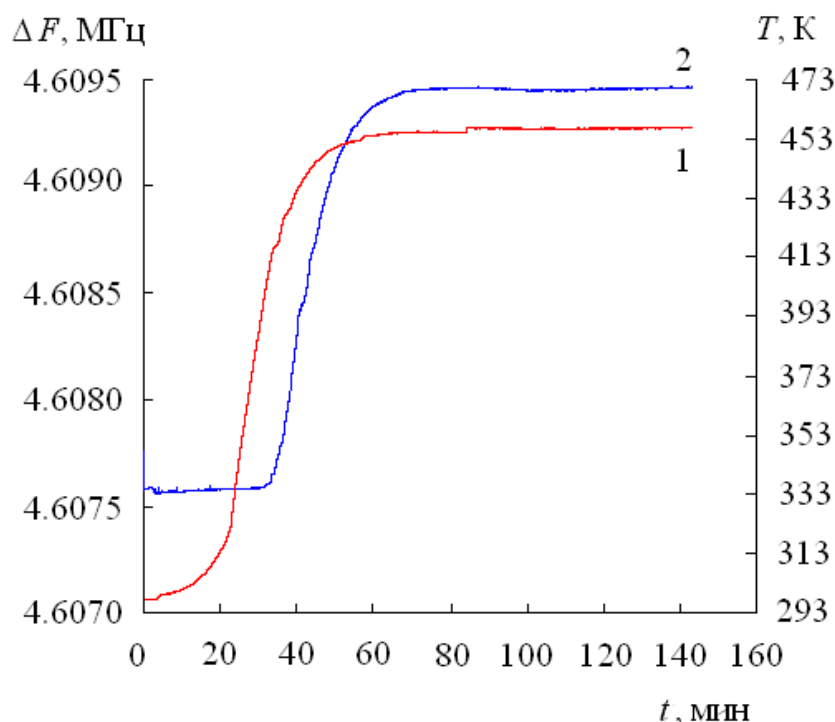
1 – для сенсора, модифицированного МИП;  
 2 – для немодифицированного пьезосенсора;  
 3 – для сенсора, модифицированного ПС

Как известно, при контакте с жидкостью ионы металла с поверхности электрода переходят в раствор и в при электродном пространстве образуется избыток катионов. Поэтому для растворов с  $\text{pH} < 5$  получены низкие величины разностной частоты колебаний сенсора ( $\Delta F$ ), поскольку катионы

аминокислоты не могут подойти к поверхности электрода на достаточно близкое расстояние, чтобы сорбироваться на ней. В то же время для растворов, содержащих биполярные ионы и анионы аминокислот, наблюдаются более высокие значения  $\Delta F$  (Рис.6.4. кривая 2), что свидетельствует о способности этих ионов сорбироваться на поверхности электрода.

### *Влияние температуры на аналитический сигнал сенсора*

Для оценки влияния температуры на аналитический сигнал была собрана установка, состоящая из: термостата; терморегистратора ТРМ-202М (точность измерения температуры  $\pm 0,1^\circ\text{C}$ ); пьезосенсора, помещенного в термостат. На рисунке 6.5. представлены результаты измерений частоты колебаний пьезокварца от температуры.



**Рис. 6.5.** Хроночастотограмма пьезоэлектрического сенсора при изменении температуры от 20 до 180°C

- 1 – изменение температуры;
- 2 – изменение частоты колебаний пьезоэлектрического сенсора

Из хроночастотограммы видно, что в диапазоне температур от 20°C до 35°C частота колебаний пьезокварца не меняется, при этих температурах

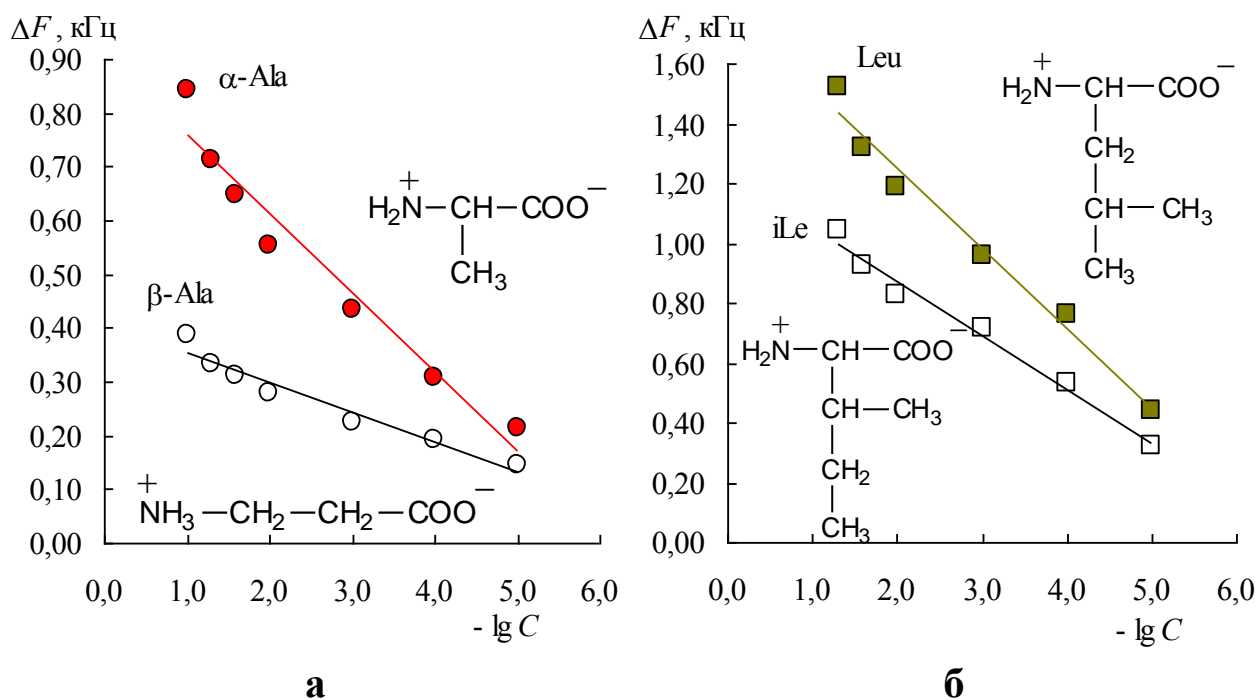
проходит детектирование аналита в газовой или жидкой фазе. Далее с ростом температуры частота линейно возрастает, как только температура становится постоянной частота колебаний пьезокварца перестает изменяться. После выключения нагрева частота возвращается к исходному значению.

Таким образом, пьезоэлектрическим сенсором можно проводить измерения при комнатной температуре без термостатированной ячейки.

### **6.1.3. Определение изомеров аминокислот: $\alpha$ - и $\beta$ -аланина, лейцина и изолейцина в водных растворах**

Для подтверждения предположения о том, что пьезорезонатор является акустическим сенсором, а не гравиметрическим были исследованы водные растворы аминокислот, отличающиеся строением бокового радикала, но имеющих одинаковую молярную массу ( $\alpha$ -аланин,  $\beta$ -аланин и лейцин, изолейцин). Зависимости разностной частоты колебаний пьезорезонатора от концентрации этих аминокислот в растворах изображены на рисунке 6.6 а и б, соответственно. Из рисунков видно, что частоты колебаний пьезорезонатора значительно различаются как для  $\alpha$ - и  $\beta$ -аланина, так для лейцина и изолейцина. Статистическая обработка результатов представлены в таблицах 17 и 19 Приложения.

Разностные частоты колебаний сенсора, приведенного в контакт с водными растворами лейцина и изолейцина, различаются между собой, что обусловлено усилением влияния боковой цепи на воду и как следствием различными значениями вязкости и плотности данных аминокислот. В работе [465] установлено, что лейцин более сильно взаимодействует с молекулами растворителя, чем изолейцин. Взаимодействие алкильных групп с водой по своей природе гидрофобно и в целом оказывает на воду упорядочивающее влияние. Индуцированные растворенным веществом возмущения структуры растворителя коррелируют с термодинамическими критериями гидрофобности изученных аминокислот [191].



**Рис. 6.6.** Зависимость разностной частоты колебаний пьезоэлектрического сенсора от ( $-\lg C$ ) растворов аминокислот

(а)  $\alpha$ -аланина и  $\beta$ -аланина; (б) лейцина и изолейцина

Как уже отмечалось в Главе 4, наличие гидрофобного бокового радикала вблизи тетраэдрически связанных молекул воды приводит к снижению энергии ван-дер-ваальсовой связи, ориентированной по отношению к растворенной молекуле [173, 458], что стабилизирует тетраэдрически связанное размещение, т.е. структура воды упрочняется и увеличивается вязкость и плотность. Так же, как лейцин и изолейцин,  $\alpha$ - и  $\beta$ -аланин отличаются строением бокового радикала. На основании полученных данных было установлено, что на аналитический сигнал пьезосенсора влияет вязкость и плотность водных растворов аланинов [539].

Таким образом, установлено, что в растворах веществ с одинаковой молекулярной массой, но разным химическим строением частота колебаний пьезокристалла различна. Пьезосенсор, приведенный в контакт с жидкостью, не является масс-чувствительным. На сигнал сенсора влияют вязкость и плотность растворов. Поэтому при рассмотрении механизма работы сенсора необходимо учитывать физико-химические свойства растворов.

## 6.2. Определение аминокислот в модельных растворах, модифицированными пьезоэлектрическими сенсорами

В аналитической практике немалый интерес представляет создание искусственных рецепторов на пьезоподложке, способных к распознаванию и связыванию разнообразных молекул–мишеней с высокой специфичностью. Одним из путей получения искусственных макромолекулярных рецепторов является получение полимеров с молекулярными отпечатками определяемых соединений (импринтинг) [6, 113].

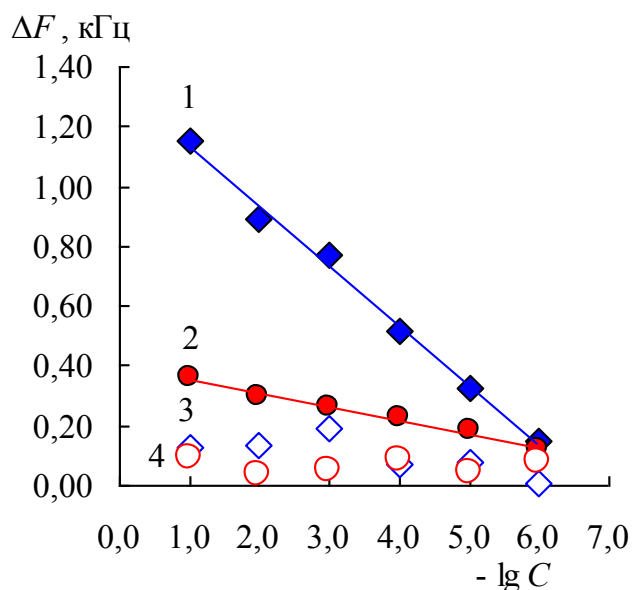
Особую актуальность в настоящее время приобрел анализ растворов физиологически активных веществ в растворах с помощью сенсоров, поэтому целью работы было определение аминокислот в водных растворах пьезосенсором, модифицированным молекулярно-импринтированными полимерами [543].

Для определения глицина в бинарных смесях с аланином и валином использовали сенсоры, модифицированные молекулярно-импринтированными глицином полимерами: МИП<sub>ЧИПАК</sub>-Gly – синтезированный на основе частично имидизированной полиамидокислоты и МИП<sub>НЦ</sub>-Gly – синтезированный на основе нитрата целлюлозы (коллоксилина).

Определения аналитов с применением пьезорезонансного сенсора проводили на модельных растворах. В начале записывали частоты колебаний сенсора, модифицированного полимером сравнения, приведенного в контакт с растворами глицина с разной концентрацией, согласно методике, представленной в главе 2. Затем сенсор промывали дистиллированной водой и сушили в сушильном шкафу в течение часа при температуре 50°C. Эксперимент повторяли с растворами α-аланина и валина. Аналогично записывали частоты колебаний сенсора, модифицированного полимером с молекулярным отпечатком глицина для растворов глицина, аланина и валина.



График зависимости разностной частоты колебаний модифицированного пьезоэлектрического сенсора от концентрации глицина в водном растворе представлен на рисунке 6.7.



**Рис. 6.7.** График зависимости разностной частоты колебаний модифицированного пьезоэлектрического сенсора от концентрации глицина в водном растворе

- 1 – для МИП<sub>ЧИПАК</sub> – Gly;
- 2 – для МИП<sub>НЦ</sub> – Gly;
- 3 – для ПС<sub>ЧИПАК</sub>;
- 4 – для ПС<sub>НЦ</sub>

Для пьезоэлектрического сенсора, модифицированного МИП на основе частично имидизированной полиамидокислоты, график описывается уравнением прямой вида  $\Delta F = - (0,20 \pm 0,02) \cdot C + (1,27 \pm 0,05)$ ,  $R^2 = 0,99$ . Для сенсора, модифицированного МИП на основе коллоксилина, графику соответствует уравнение  $\Delta F = - (0,04 \pm 0,03) \cdot C + (0,39 \pm 0,07)$ ,  $R^2 = 0,98$ . Результаты статистической обработки представлены в таблице 22 Приложения. Метрологические характеристики определения глицина в водных растворах модифицированными пьезоэлектрическими сенсорами приведены в таблице 6.3.

**Таблица 6.3.**

Метрологические характеристики определения глицина в водных растворах пьезоэлектрическими сенсорами, модифицированными МИП–Gly

Аналит	Коэфф. чувствит. $S$ , Гц/моль·дм <sup>-3</sup>	$C_{\min}$ , М	Диапазон определяемых концентраций, моль/дм <sup>3</sup>	$S_r$ , %
Сенсор с МИП <sub>ЧИПАК</sub> – Gly				
Gly	189	$1 \cdot 10^{-6}$	$3 - 1 \cdot 10^{-5}$	4,5
Сенсор с МИП <sub>НЦ</sub> – Gly				
Gly	103	$7 \cdot 10^{-6}$	$3 - 1 \cdot 10^{-5}$	7,6

Поскольку при синтезе молекулярно-импринтированного полимера возникают полости, комплементарные молекуле-шаблону по размеру, форме

и расположению функциональных групп, то важным ожидаемым свойством МИП является способность распознавать аналит и эффективность определения [97, 543]. В связи с этим, при оценке свойств МИП сравнивали коэффициенты селективности ( $k$ ) и значения импринтинг-фактора (Табл. 6.4), рассчитанные по формулам:

$$IF = \frac{\Delta F_{\text{МИП}}}{\Delta F_{\text{ПС}}}, \quad 6.3$$

где  $\Delta F_{\text{МИП}}$  – сигнал пьезоэлектрического сенсора, модифицированного молекулярно-импринтированным полимером по отношению к глицину, Гц;  $\Delta F_{\text{ПС}}$  – сигнал пьезоэлектрического сенсора, модифицированного полимером сравнения (ПС) по отношению к глицину, Гц.

$$k = \frac{S_{\text{АК}}}{S_{\text{Gly}}}, \quad 6.4$$

где  $S_{\text{АК}}$  – коэффициент чувствительности МИП к посторонней аминокислоте;  $S_{\text{Gly}}$  – коэффициент чувствительности МИП к глицину.

**Таблица 6.4.**

Импринтинг-фактор ( $IF$ ), коэффициент селективности ( $k$ ), коэффициенты перекрестного реагирования ( $PP$ , %) сенсоров на основе МИП–Gly

Аналиты	Gly	$\alpha$ -Ala	Val	Gly	$\alpha$ -Ala	Val
	МИП <sub>ЧИПАК</sub> –Gly			МИП <sub>НЦ</sub> –Gly		
$IF$	7,9	1,2	1,4	4,4	1,8	1,3
$k$	1,0	0,08	0,08	1,0	0,16	0,23
$PP$ , %	100,0	6,7	6,5	100,0	10,5	13,2

Величина импринтинг-фактора для аланина и валина существенно ниже соответствующих величин для глицина. Из этого следует, что сенсоры модифицированные полимерами с молекулярным отпечатком глицина, не способны к молекулярному распознаванию аланина и валина. Кроме того, высокую избирательность модифицированного сенсора к глицину в присутствии других аминокислот характеризуют низкие величины коэффициентов селективности для  $\alpha$ -Ala и Val. Таким образом, полученные

данные свидетельствуют о возможности определения глицина в смеси с этими аминокислотами.

Проверку правильности определения глицина с помощью пьезоэлектрического сенсора выполняли методом «введено – найдено» (Табл.6.5). Для этого анализировали индивидуальные растворы глицина и смеси: Gly : Ala и Gly : Val в соотношениях 0,01 моль/дм<sup>3</sup> : 0,1 моль/дм<sup>3</sup>.

**Таблица 6.5.**

Результаты определения глицина в водных растворах с использованием пьезорезонансного сенсора ( $n = 6, P = 0,95$ )

Аминокислота		Введено, моль/дм <sup>3</sup>	Найдено, моль/дм <sup>3</sup>	Sr, %	Введено, моль/дм <sup>3</sup>	Найдено, моль/дм <sup>3</sup>	Sr, %
		МИП <sub>ЧИПАК</sub> – Gly			МИП <sub>НЦ</sub> – Gly		
Gly		0,1	0,11±0,01	5,7	0,1	0,09±0,03	9,0
		0,01	0,0094±0,0004	8,1	0,01	0,009±0,002	8,4
		0,001	0,0010±0,0003	8,8	0,001	0,0011±0,0003	8,4
Gly+α-Ala	Gly	0,01	0,009±0,003	9,5	0,01	0,009±0,003	6,8
	α-Ala	0,1	0	–	0,1	0	–
Gly+Val	Gly	0,01	0,011±0,002	7,2	0,01	0,008±0,003	9,4
	Val	0,1	0	–	0,1	0	–

Как видно из таблицы 6.5, сенсоры с МИП–Gly способны распознавать молекулы глицина в бинарных смесях. Это подтверждает наличие у молекулярно-импринтированных полимеров центров селективного связывания [6, 101]. Следовательно, данные модифицированные сенсоры могут быть использованы для определения аналитов в реальных объектах.

На основании анализа стандартных растворов, полученных в разные дни, установлено, что их воспроизводимость практически полная (Табл. 6.3). С помощью одного сенсора можно провести до 27 – 28 измерительных циклов. Как было показано в работах [334, 515], морфология поверхности полимерного покрытия практически не меняется. Кроме того, высокая термо- и химическая стойкость полимера позволяет использовать его при работе в агрессивных средах и повышенных температурах [326].

### 6.3. Определение аминокислот пьезоэлектрическими сенсорами в лекарственных препаратах и продукте для питания спортсменов

Одной из задач в сфере производства и обращения медицинской продукции является обеспечение качества лекарственных препаратов [544]. В настоящее время наблюдается масштабное использование аминокислот в медицине, фармацевтической, пищевой промышленности, кроме того, аминокислоты широко используют в спортивном питании. Как было показано в работе [545], интенсивные исследования и разработки способов определения лекарственных препаратов для контроля производства в фармацевтической промышленности, выявления фальсифицированной продукции, определения терапевтических доз в биологических жидкостях относятся к одному из актуальных направлений развития аналитической химии.

Поэтому в работе была сделана попытка проанализировать лекарственные препараты, в состав которых входят аминокислоты: «Глицин», «Глутаминовая кислота», «Метионин», а также в препарате для питания спортсменов «ВСАА».

Для решения этой задачи пьезоэлектрические сенсоры модифицировали полимерами с молекулярными отпечатками аминокислот: глицина, валина, лейцина, изолейцина, глутаминовой кислоты, метионина.

Во всех случаях наблюдаются линейные градуировочные графики с высокими коэффициентами детерминации ( $R^2 > 95\%$ ). Предел обнаружения аминокислот в модельных растворах, разработанными сенсорами с МИП, составил  $10^{-6}$  моль/дм<sup>3</sup>.

Способность молекулярно-импринтированного полимера распознавать молекулу-шаблон оценивали с помощью импринтинг-фактора ( $IF$ ), рассчитанного по формуле 6.3. Метрологические характеристики определения аминокислот сенсорами на основе МИП представлены в таблицах 6.3 и 6.6.

Таблица 6.6.

Метрологические характеристики определения аминокислот в водных растворах пьезосенсорами, модифицированными МИП<sub>ЧИПАК</sub>

Аналит	$C_{\min}$ , моль/дм <sup>3</sup>	Диапазон определяемых концентраций, моль/дм <sup>3</sup>	$S_r$ , %	$IF$
Сенсор с МИП <sub>ЧИПАК</sub> – <i>Val</i>				
Val	$1 \cdot 10^{-6}$	$0,1 - 2 \cdot 10^{-5}$	5,6	4,5
Сенсор с МИП <sub>ЧИПАК</sub> – <i>Leu</i>				
Leu	$1 \cdot 10^{-6}$	$0,1 - 1 \cdot 10^{-5}$	4,8	8,6
Сенсор с МИП <sub>ЧИПАК</sub> – <i>Ile</i>				
Ile	$1 \cdot 10^{-6}$	$0,05 - 1 \cdot 10^{-5}$	5,9	9,0
Сенсор с МИП <sub>ЧИПАК</sub> – <i>Glu</i>				
Glu	$9 \cdot 10^{-6}$	$0,01 - 2 \cdot 10^{-5}$	4,3	4,1
Сенсор с МИП <sub>ЧИПАК</sub> – <i>Met</i>				
Met	$8 \cdot 10^{-6}$	$0,03 - 1 \cdot 10^{-5}$	8,5	4,8

Для всех разработанных сенсоров наблюдаются небольшие значения  $S_r$  (не более 10 %), что свидетельствует о высокой внутрилабораторной воспроизводимости полученных результатов.

#### Определение глицина в лекарственном препарате «Глицин»

Определение глицина в модельных водных растворах и водном растворе препарата «Глицин» проводили пьезоэлектрическим сенсором, модифицированным полимером с молекулярным отпечатком глицина синтезированным на основе частично имидизированной полиамидокислоты. Для этого готовили серию стандартных растворов глицина с концентрациями  $10^{-1} - 10^{-6}$  моль/дм<sup>3</sup>, после чего определяли резонансную частоту, согласно методике, представленной в главе 2, пункт 2.6.2.

Проверку правильности определения глицина с помощью пьезорезонансного сенсора, модифицированного полимером с молекулярным отпечатком глицина, выполняли методом «введено – найдено» (Табл.6.7), а также методом капиллярного электрофореза [537].

Таблица 6.7.

Определение глицина в водных растворах с использованием пьезорезонансного сенсора на основе МИП–Gly ( $n = 6, P = 0,95$ )

Концентрация аналита $C$ , моль/дм <sup>3</sup>		$Sr, \%$
Введено	Найдено	
0,1	0,11±0,02	5,7
0,01	0,0094±0,004	8,1
0,001	0,0011±0,0002	5,6
Лекарственный препарат «Глицин»		
0,1	0,11±0,02	6,1

Установлено, что при определении глицина в лекарственном препарате сенсор, модифицированный полимером с молекулярным отпечатком, селективен к глицину и не чувствителен к вспомогательным веществам, входящим в состав препарата [538, 546].

В таблице 6.8 приведена сравнительная характеристика предлагаемого способа и метода капиллярного электрофореза при определении глицина.

Таблица 6.8.

Сравнительная характеристика метода капиллярного электрофореза и способа определения глицина с применением пьезоэлектрического сенсора

Характеристики метода	Капиллярный электрофорез	Пьезоэлектрическим сенсором
Диапазон определяемых концентраций $C$ , моль/дм <sup>3</sup>	$3,3 \cdot 10^{-3} - 2,7 \cdot 10^{-6}$	$3,0 - 2 \cdot 10^{-5}$
Погрешность анализа $\delta, \%$	5	<10
Продолжительность анализа $\tau$ , мин	15 – 20	2 – 3
Вспомогательные реагенты	Необходимы	Отсутствуют
Температура анализа $T, ^\circ\text{C}$	30	20±2

Следует также отметить, что преимущества пьезосенсоров на основе МИП заключаются в скорости выполнения, простоте приемов

детектирования, устойчивости МИП<sub>ЧИПАК</sub> к температурным и химическим воздействиям, малой стоимости оборудования.

### *Определение глутаминовой кислоты в лекарственном препарате «Глутаминовая кислота»*

Определение глутаминовой кислоты в модельных растворах и водном растворе препарата «Глутаминовая кислота» проводили модифицированным пьезоэлектрическим сенсором в статических условиях. Для построения градуировочного графика готовили стандартные растворы аминокислот с концентрациями  $10^{-2} - 10^{-6}$  моль/дм<sup>3</sup>, после чего определяли резонансную частоту, согласно методике, представленной в главе 2, пункт 2.6.2.

Градуировочный график для глутаминовой кислоты описывается уравнением прямой вида  $\Delta F = - (0,08 \pm 0,02) \cdot C + (0,55 \pm 0,12)$ ,  $R^2 = 0,99$ . Результаты статистической обработки представлены в таблице 24 Приложения. Импринтинг фактор для сенсора с МИП-*Glu*  $IF = 4,1$ . Экспериментально установленный предел обнаружения глутаминовой кислоты в водных растворах составил  $10^{-6}$  моль/дм<sup>3</sup>, коэффициент чувствительности 110 Гц/ моль · дм<sup>-3</sup>.

Методом «введено-найдено» оценивали правильность определения глутаминовой кислоты в водных растворах (Табл.6.9).

**Таблица 6.9.**

Определение глутаминовой кислоты в водных растворах с использованием пьезорезонансного сенсора модифицированного МИП-*Glu* ( $n = 6$ ,  $P = 0,95$ )

Концентрация аналита $C$ , моль/дм <sup>3</sup>		$Sr$ , %
Введено	Найдено	
0,01	0,010±0,001	2,4
0,001	0,0010±0,0002	5,6
Лекарственный препарат «Глутаминовая кислота»		
0,01	0,010±0,002	3,6

### Определение метионина в модельных и реальных растворах

Определение метионина проводили модифицированным пьезоэлектрическим сенсором в модельных водных растворах, в водных растворах «Метионин кормовой» и лекарственном препарате «Метионин». Для этого готовили серию растворов с концентрациями  $0,03 - 10^{-6}$  моль/дм<sup>3</sup>, после чего определяли резонансную частоту, согласно методике, представленной в главе 2, пункт 2.6.2.

Градуировочный график для метионина описывается уравнением прямой вида  $\Delta F = - (0,06 \pm 0,02) \cdot C + (0,37 \pm 0,09)$ ,  $R^2 = 0,99$ . Импринтинг фактор для сенсора с МИП-*Met*  $IF = 4,8$ . Экспериментально установленный предел обнаружения в водных растворах составил  $10^{-6}$  моль/дм<sup>3</sup>, коэффициент чувствительности 187 Гц / моль · дм<sup>-3</sup>. Результаты статистической обработки представлены в таблице 24 Приложения.

В таблице 6.10 приведена оценка правильности определения метионина в водных растворах методом «введено – найдено».

**Таблица 6.10.**

Определение метионина с использованием модифицированного пьезорезонансного сенсора на основе МИП-*Met* ( $n = 6$ ,  $P = 0,95$ )

Концентрация аналита $C$ , моль/дм <sup>3</sup>		$Sr$ , %
Введено	Найдено	
Метионин модельный водный раствор		
0,03	0,033±0,004	6,0
0,01	0,010±0,005	4,3
«Метионин кормовой»		
0,01	0,011±0,002	7,7
Лекарственный препарат «Метионин»		
0,01	0,010±0,001	5,4



*Определение аминокислот валина, лейцина и изолейцина в препарате «ВСАА»*

При определении аминокислот в препарате спортивного питания «ВСАА» использовали четыре сенсора модифицированные: полимером сравнения, полимером отпечатком валина (МИП-*Val*), полимером с отпечатком лейцина (МИП-*Leu*) и полимером отпечатком изолейцина (МИП-*Ile*) [547].

Для построения градуировочного графика готовили стандартные растворы аминокислот из реактивов квалификации «ч.д.а.» в диапазоне концентраций: для валина –  $0,1 - 10^{-6}$  моль/дм<sup>3</sup>; лейцина –  $0,1 - 10^{-6}$  моль/дм<sup>3</sup>; изолейцина –  $0,05 - 10^{-6}$  моль/дм<sup>3</sup> растворением точной навески в дистиллированной воде. Измерения выполняли в статических условиях. Вначале получали градуировочную зависимость для сенсора, модифицированного полимером с молекулярным отпечатком валина [547]. Затем аналогично измеряли концентрации стандартных растворов аминокислоты для сенсора, модифицированного полимером сравнения. После этого записывали аналитический сигнал для водного раствора препарата «ВСАА». Градуировочный график для валина описывается уравнением прямой вида  $\Delta F = - (0,069 \pm 0,003) \cdot C + (0,47 \pm 0,02)$ ,  $R^2 = 0,98$ .

Процедуру повторяли, но уже с другим сенсором, модифицированным МИП-*Leu*. Градуировочный график для лейцина описывается уравнением прямой вида  $\Delta F = - (0,13 \pm 0,02) \cdot C + (1,07 \pm 0,14)$ ,  $R^2 = 0,99$ . В заключение проводили определение изолейцина сенсором, модифицированным МИП-*Ile*. Градуировочный график для изолейцина описывается уравнением прямой вида  $\Delta F = - (0,08 \pm 0,05) \cdot C + (0,79 \pm 0,31)$ ,  $R^2 = 0,99$  [547].

Проверку правильности определения аминокислот валина, лейцина и изолейцина с помощью модифицированных пьезорезонансных сенсоров выполняли методом «введено – найдено» (Табл. 6.11). Результаты статистической обработки представлены в таблице 23 Приложения.

Проведенные исследования показали, что пьезоэлектрические сенсоры на основе МИП способны распознавать аминокислоты-темплаты в трехкомпонентной системе (препарат «ВСАА»). При этом каждый из сенсоров чувствителен к той аминокислоте, которая была шаблоном при модификации его молекулярно-импринтированным полимером.

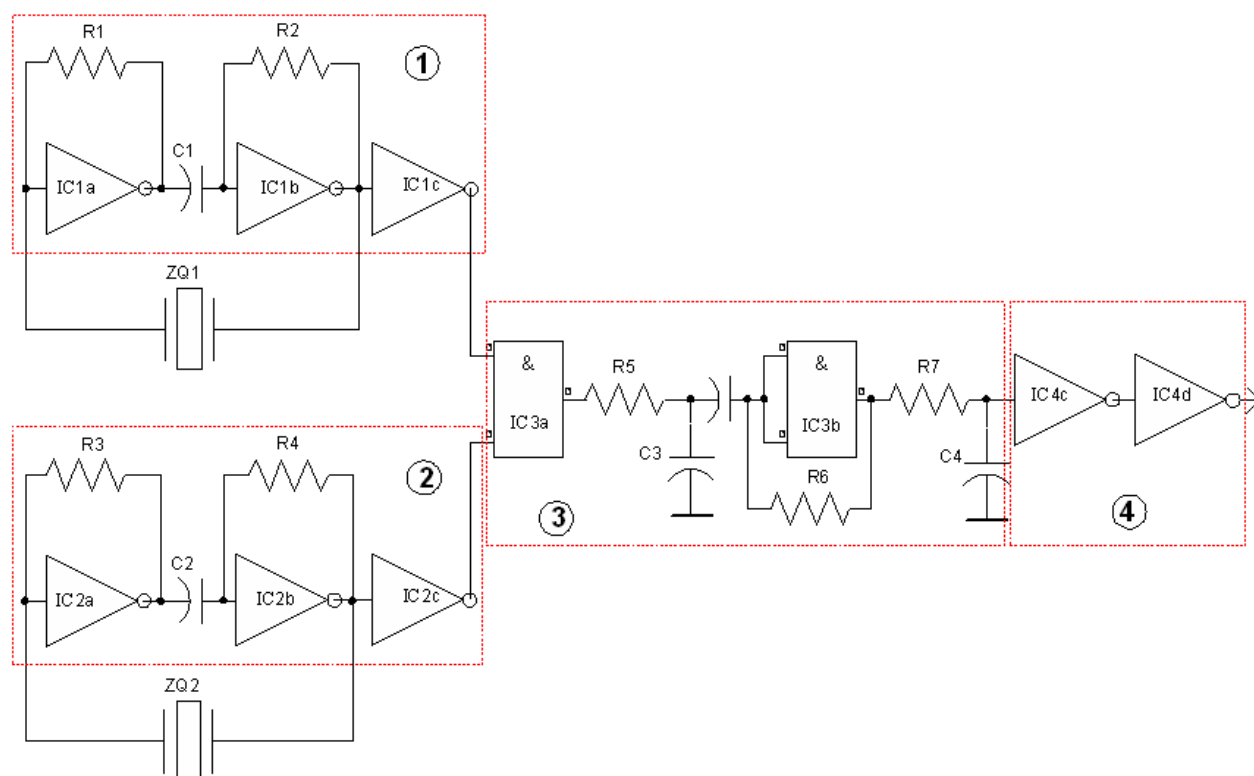
**Таблица 6.11.**

Определение аминокислот в водных растворах с использованием пьезоэлектрических сенсоров, модифицированных молекулярно-импринтированными полимерами ( $n = 6$ ,  $P = 0,95$ )

Вещество	C, моль/дм <sup>3</sup>		Sr, %	Вещество	C, моль/дм <sup>3</sup>		Sr, %	
	Введено	Найдено			Введено	Найдено		
<b>Сенсор на основе МИП<sub>ЧИПАК</sub> – Val</b>								
Val	0,1	0,10±0,02	6,5	Препарат «ВСАА»	Val	0,05	0,049±0,006	1,7
	0,01	0,011±0,002	2,2		Leu	0,1	0	–
Leu	0,1	0	–		Ile	0,05	0	–
Ile	0,05	0	–					
<b>Сенсор на основе МИП<sub>ЧИПАК</sub> – Leu</b>								
Leu	0,1	0,10±0,01	5,6	Препарат «ВСАА»	Val	0,05	0	–
	0,01	0,009±0,002	8,3		Leu	0,1	0,095±0,004	5,0
Val	0,05	0	–		Ile	0,05	0	–
Ile	0,05	0	–					
<b>Сенсор на основе МИП<sub>ЧИПАК</sub> – Ile</b>								
Ile	0,05	0,05±0,002	4,4	Препарат «ВСАА»	Val	0,05	0	–
	0,01	0,008±0,003	4,3		Leu	0,1	0	–
Leu	0,1	0	–		Ile	0,05	0,046±0,005	8,4
Val	0,05	0	–					

## 6.4. Разностный способ определения аминокислот в водных растворах

При использовании одноэлементного генератора перед измерением анализируемых растворов требуется измерить аналитический сигнал для холостой пробы. В дальнейшем по уравнению 2.63 рассчитывается разностная частота колебаний пьезоэлектрического сенсора. Чтобы уменьшить ошибку в расчетах и сократить время измерения, был разработан разностный генератор (Рис.6.8)



**Рис.6.8.** Принципиальная схема разностного генератора

IC1; IC2; IC3; IC4 – микросхемы; R1 –R7 – резисторы; C1 –C4 – конденсаторы; ZQ1 и ZQ2 – пьезокварцевые резонаторы сравнения и индикаторный, соответственно,

1, 2 – генераторы; 3 – смеситель сигнала; 4 – усилитель сигнала

Оценку принципиальной возможности определения аминокислот разностным способом проводили на модельных растворах глицина, аланина и валина. Для построения градуировочных графиков готовили стандартные растворы с концентрациями  $0,1 - 10^{-6}$  моль/дм<sup>3</sup>. Фиксирование разностного сигнала от пьезоэлектрических сенсоров, нагруженных жидкостями,

осуществляли в статических условиях. На один сенсор наносили 10 мкл дистиллированной воды (холостая проба), на другой такой же объем раствора аналита, прибор показывал разницу между двумя этими значениями. Измерения выполняли, переходя от разбавленных растворов к более концентрированным. Метрологические характеристики определения аминокислот разностным способом представлены в таблице 6.12.

Таблица 6.12.

Метрологические характеристики определения аминокислот в водных растворах пьезоэлектрическими сенсорами разностным способом

C, моль/дм <sup>3</sup>		Sr, %	C <sub>min</sub> , моль/дм <sup>3</sup>	Диапазон определяемых концентраций C, моль/дм <sup>3</sup>
Введено	Найдено			
Глицин				
0,1	0,10±0,01	7,9	1·10 <sup>-6</sup>	3 – 1·10 <sup>-5</sup>
0,01	0,011±0,0009	7,1		
0,001	0,0010±0,0001	9,1		
Аланин				
0,1	0,091±0,005	5,3	1·10 <sup>-6</sup>	0,1 – 1·10 <sup>-5</sup>
0,01	0,010±0,001	8,0		
0,001	0,0010±0,0002	7,6		
Валин				
0,1	0,102±0,007	6,3	1·10 <sup>-6</sup>	0,1 – 1·10 <sup>-5</sup>
0,01	0,010±0,001	7,0		
0,001	0,0010±0,0001	5,5		
МИП <sub>ЧИПАК</sub> – Gly				
0,1	0,107±0,004	3,1	1·10 <sup>-6</sup>	3 – 1·10 <sup>-5</sup>
0,01	0,009±0,0007	6,9		
0,001	0,0010±0,0001	6,5		

Разностным способом проведено определение глицина сенсорами с МИП. Для этого индикаторный и сенсор сравнения модифицировали полимерами с молекулярным отпечатком глицина. Градуировочный график описывается уравнением прямой вида  $\Delta F = -(0,46 \pm 0,07) \cdot C + (4,12 \pm 0,25)$ ,  $R^2 = 0,99$ . Коэффициент чувствительности 191 Гц / моль · дм<sup>-3</sup> (Табл.6.12). Результаты статистической обработки представлены в таблице 25 Приложения.

## **6.5. Определение аминокислот в динамическом режиме**

### **6.5.1. Определение валина пьезоэлектрическими сенсорами после ионообменного разделения**

Аминокислоты как основные составные части белков, пептидов и некоторых антибиотиков участвуют в регуляции всех жизненных процессов организма. Основными потребителями аминокислот являются пищевая, микробиологическая, фармацевтическая промышленность, медицина и животноводство. В связи с этим получению аминокислот уделяется особое внимание [548]. Разработаны и практически реализованы процессы выделения и разделения аминокислот ионообменными методами [89]. Однако контроль за выходом целевого продукта продолжает оставаться актуальной задачей, для решения которой могут быть использованы пьезоэлектрические сенсоры [8, 538].

Разделение аминокислот проводили на катионообменнике КУ-2-8 в Н-форме при рН 1,8 в стеклянной хроматографической колонке. Ионообменник предварительно готовили по ГОСТу 10896–72. В работе использовали модельную смесь аминокислот валина и лейцина с концентрациями 0,1 моль/дм<sup>3</sup> и 0,01 моль/дм<sup>3</sup>, соответственно. Такой выбор обусловлен соотношением аминокислот в культуральных жидкостях при производстве валина [397, 549]. Объем раствора смеси аминокислот

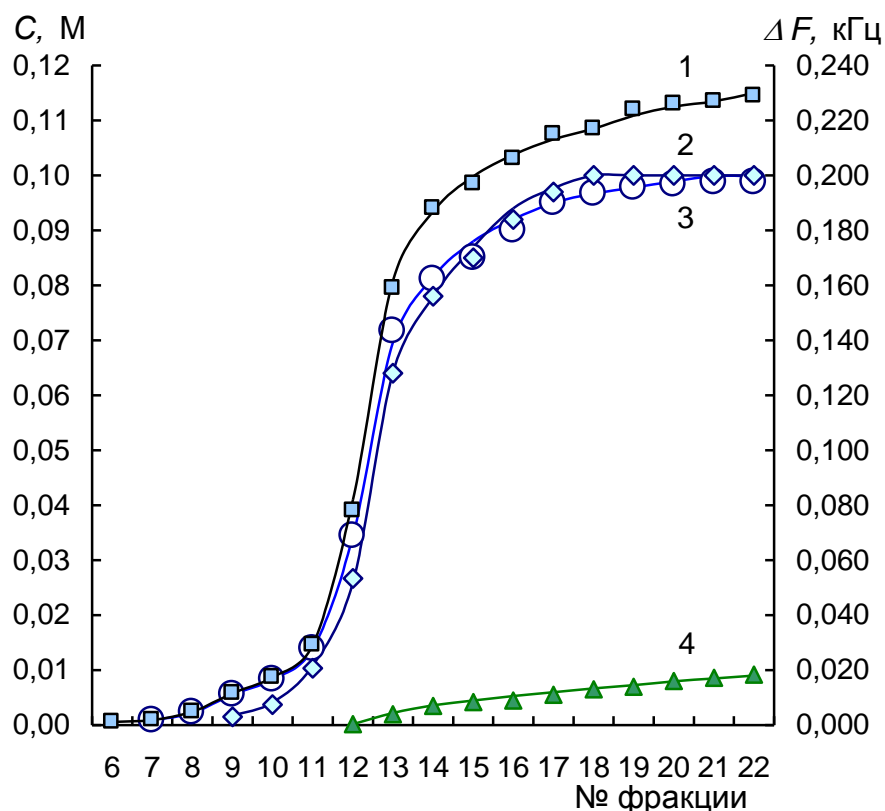
составлял 250 мл. После пропускания смеси со скоростью 1,3 см<sup>3</sup>/мин колонку промывали 250 см<sup>3</sup> дистиллированной воды. Объем анализируемых фракций 20 см<sup>3</sup>. После эксперимента колонку регенерировали [381]. Разделение аминокислот контролировали пьезоэлектрическим сенсором и бумажной хроматографией с последующим фотометрическим определением.

На выходе из колонки устанавливали ячейку с пьезоэлектрическим сенсором. Для детектирования аминокислот в элюате использовали немодифицированный сенсор и сенсор, модифицированный МИП на основе частично имидизированной полиамидокислоты с отпечатком валина [543, 549].

Для построения градуировочного графика готовили стандартные растворы аминокислот из реактивов квалификации «ч.д.а.» (в диапазоне концентраций  $1 \cdot 10^{-1}$ – $1 \cdot 10^{-5}$  моль/дм<sup>3</sup> для валина и  $5 \cdot 10^{-2}$ – $1 \cdot 10^{-5}$  моль/дм<sup>3</sup> для лейцина) растворением точной навески в дистиллированной воде.

На рисунке 6.9 представлены выходные кривые сорбции на катионообменнике КУ-2-8, а также изменение резонансной частоты колебаний немодифицированного пьезокварцевого сенсора в процессе ионообменного разделения. Немодифицированным сенсором аналитический сигнал фиксировали с 6 по 22 фракции. Содержание аминокислот на выходе из колонки контролировали бумажной хроматографией, согласно которой валин появляется в элюате с 9, а лейцин с 12 фракции. Как видно из рисунка 6.9, начиная с 12 фракции сенсор фиксирует наличие обеих аминокислот в пробах. Поэтому использование немодифицированного сенсора в подобных системах весьма ограничено.

Подключение сенсора, модифицированного полимером с молекулярным отпечатком валина, позволило определить эту аминокислоту с 7 фракции и до конца разделения смеси, при этом разность определения аминокислот пьезорезонансным сенсором и методом бумажной хроматографии не превышала 15 %. Уравнение градуировочного графика для валина имеет следующий вид:  $\Delta F = -0,0021 \cdot C + 0,0393$ ,  $R^2 = 0,98$ . Предел обнаружения валина составил  $10^{-5}$  моль/дм<sup>3</sup> [549].



**Рис. 6.9.** Выходные кривые сорбции аминокислот на катионообменнике КУ-2-8

1 – резонансная частота немодифицированного пьезокварцевого сенсора;  
 2 – выходная кривая сорбции валина (концентрацию определяли бумажной хроматографией); 3 – выходная кривая сорбции валина (концентрацию определяли пьезосенсором, модифицированным полимером с молекулярным отпечатком валина); 4 – выходная кривая сорбции лейцина (концентрацию определяли бумажной хроматографией)

На основе полученных результатов можно утверждать, что предлагаемый вариант позволяет детектировать аминокислоты в элюате при их ионообменном разделении, а использование сенсора, модифицированного полимером с молекулярным отпечатком одной из разделяемых аминокислот, дает возможность контролировать весь хроматографический процесс. Включение пьезокварцевого сенсора в технологическую схему разделения смесей аминокислот позволяет непрерывно контролировать выход готового продукта или полуфабриката [549].

### 6.5.2. Определение аминокислот в проточно-инжекционном режиме с пьезоэлектрическими сенсорами

По мере развития методов анализа, особенно в области контроля окружающей среды и медицины, в распоряжении химиков-аналитиков появляются все новые технические средства и возможности. Аналитику часто приходится анализировать большое число проб и обрабатывать большие объемы данных. Наиболее перспективным для проведения измерений в режиме «on-line» является проточно-инжекционный анализ [550], в котором чаще всего используют оптический и электрохимический детекторы, однако их применение сопряжено с усложнением конструкции установки.

Замена этих детекторов пьезоэлектрическими сенсорами позволяет не только упростить, но и удешевить конструкцию. Кроме того, применение селективных сенсоров дает возможность анализировать компоненты смесей без предварительного их разделения.

Эксперименты проводили на проточно-инжекционной установке (Рис.2.11 Глава 2.) с немодифицированным и модифицированным пьезоэлектрическими сенсорами. В качестве элюента была выбрана водно-этанольная смесь, для которой характерна большая вязкость и плотность, чем для водных растворов аминокислот.

Для построения градуировочной зависимости готовили стандартные растворы валина из реактивов квалификации «ч.д.а.» (в диапазоне концентраций  $10^{-1}$  –  $10^{-6}$  моль/дм<sup>3</sup>) растворением точной навески в бидистиллированной воде с последовательным разбавлением.

Анализируемая смесь аминокислот содержала валин и глутаминовую кислоту с концентрациями 0,04 моль/дм<sup>3</sup> и 0,01 моль/дм<sup>3</sup>, соответственно. Такой выбор обусловлен соотношением аминокислот в культуральных жидкостях при производстве валина [551].



При выполнении эксперимента записывали частоты колебаний «не нагруженного» сенсора, затем емкость с элюентом (водно-этанольная смесь в соотношении 1:1) подключали к перистальтическому, выставляли скорость потока жидкости (она постоянна в ходе всего эксперимента) и, дождавшись установления стабильных показаний частотомера (фоновое значение), вводили анализируемую пробу и регистрировали показания частотомера.

После возвращения частоты колебаний сенсора к фоновому значению (в течение 25 с) вводили анализируемую пробу следующей концентрации. По завершении эксперимента систему промывали дистиллированной водой, сенсор вынимали из ячейки и сушили в течение 1 ч при 50°C.

Построенные градуировочные графики имеют высокие коэффициенты детерминации ( $R^2 > 95\%$ ) и описываются уравнениями вида: для немодифицированного сенсора  $\Delta F = -0,024 \cdot C + 0,234$ ,  $R^2 = 0,99$  и для модифицированного  $\Delta F = -0,014 \cdot C + 0,14$ ,  $R^2 = 0,99$ . Экспериментально установленный предел обнаружения валина составил  $10^{-5}$  М. Результаты статистической обработки представлены в таблице 26 Приложения.

Установлено, что для немодифицированного сенсора характерны более высокие значения частоты колебаний кварца. Однако при введении смеси аминокислот разделить сигналы для каждой аминокислоты невозможно, и датчик регистрирует «брутто»-частоту. Поэтому использование немодифицированного сенсора возможно только при предварительном разделении смеси веществ [551].

Применение модифицированного сенсора позволило провести анализ в присутствии сопутствующих компонентов. В качестве модификатора использовали частично имидизированную полиамидокислоту с отпечатком валина. Аналогичные измерения, проведенные с сенсором, модифицированным полимером сравнения, показали, что он не проявляет селективности к рассмотренным аминокислотам. Уравнение градуировочного графика для валина имеет вид:  $\Delta F = 0,0013 \cdot C + 0,0762$ ,  $R^2 = 0,218$ .

Проверку правильности определения аминокислот с помощью пьезорезонансного сенсора выполняли методом «введено – найдено» (Табл. 6.13). Как видно из полученных результатов, сенсор, модифицированный полимером с молекулярным отпечатком валина, селективен только к валину и введенная проба глутаминовой кислоты не была определена, поскольку частота колебаний пьезоэлектрического сенсора, модифицированного МИП-Val при контакте с глутаминовой кислотой, практически совпадает с сигналом фона.

**Таблица 6.13.**

Определение аминокислот в водных растворах в проточно-инжекционном режиме с пьезоэлектрическим сенсором на основе МИП-Val ( $n = 6$ ,  $P = 0,95$ )

Вещество	C, моль/дм <sup>3</sup>		Sr, %	
	Введено	Найдено		
Val	0,1	0,107 ± 0,02	6,8	
	0,01	0,009 ± 0,002	9,9	
	0,001	0,0009 ± 0,0003	10,3	
Glu	0,01	0	–	
Val+Glu	Val	0,04	0,037 ± 0,004	7,0
	Glu	0,010	0	–

Следовательно, аналитический сигнал, полученный после введения смеси аминокислот валина и глутаминовой кислоты, является сигналом валина. Таким образом, разработанная установка позволяет детектировать аминокислоты в водных растворах в проточном режиме, а использование селективных сенсоров дает возможность исключить стадию предварительного разделения смеси веществ [549].

## Заключение к главе 6

Как было установлено, определение веществ в жидкостях пьезоэлектрическими сенсорами можно проводить двумя способами: погружая сенсор в анализируемый раствор и нанесением аналита на поверхность электрода сенсора. При этом минимальный объем пробы для сенсора погружного типа составлял 4 – 5 см<sup>3</sup>, а при нанесении аликвоты на электрод сенсора – 10 мкл. Показано, что первый способ можно рекомендовать для работы в полевых условиях (при использовании портативного частотомера), а второй способ более предпочтителен для лабораторий, поскольку необходимо закреплять сенсор в штативе в горизонтальном положении.

Механизм работы пьезорезонансного сенсора в жидкости отличается от механизма работы в газообразной среде, поскольку здесь при проведении анализа также необходимо учитывать физико-химические свойства растворов. На основании анализа коэффициентов перекрестного реагирования установлено, что если бы пьезоэлектрический сенсор был «масс-чувствительным» при контакте с жидкостью, то с ростом молярной массы коэффициенты перекрестного реагирования увеличивались бы, как в ряду моноаминомонокарбоновых кислот (Ala, Val, Leu, Ile). Однако этой корреляции не наблюдается для аминокислот с ароматической, гетероциклической структурой и дополнительной гидрофильной группой. Тем не менее, полученные результаты позволяют предположить возможность определения аминокислот в парных смесях водных растворов, что чрезвычайно актуально при разработке мультисенсорных систем.

Установлена тесная корреляция между частотой колебаний пьезокварца и вязкостью и плотностью растворов аминокислот. Однако использование уравнения Kanazawa и Gordon ограничено возможностью точного измерения вязкости и плотности сильно разбавленных растворов.

Проведена оценка влияния pH раствора на аналитический сигнал немодифицированного сенсора и сенсоров, модифицированных полимером

сравнения и молекулярно-импринтированным полимером. Установлено, что для МИП характерны высокие значения частоты колебаний сенсора при рН 4,5 – 6,7, поскольку при синтезе МИП шаблон аминокислоты вводили в биполярной форме.

Анализ зависимости частоты колебаний пьезокварца от температуры показал, что в диапазоне от 20°C до 35°C частота колебаний не меняется. Так как при этих температурах проходит детектирование аналита в газовой или жидкой фазе, то можно проводить измерения в ячейках без термостатирования.

Для подтверждения предположения о том, что пьезорезонатор является акустическим сенсором, а не гравиметрическим были проанализированы водные растворы аминокислот, отличающиеся строением бокового радикала, но имеющие одинаковую молярную массу ( $\alpha$ -аланин,  $\beta$ -аланин и лейцин, изолейцин). На основании полученных данных было установлено, что в растворах веществ с одинаковой молекулярной массой, но разным химическим строением частота колебаний пьезокристалла различна. Пьезорезонатор, приведенный в контакт с жидкостью, не является масс-чувствительным. На сигнал сенсора влияют вязкость и плотность растворов. Поэтому при рассмотрении механизма работы сенсора необходимо учитывать физико-химические свойства растворов.

Определение глицина в модельных бинарных смесях с аланином и валином проводили пьезоэлектрическими сенсорами, модифицированными молекулярно-импринтированными полимерами. Для оценки способности распознавать аналит и эффективности определения сравнивали величины коэффициентов селективности ( $k$ ) и значения импринтинг-фактора ( $IF$ ). Установлено, что величина импринтинг-фактора для аланина и валина существенно ниже соответствующих величин для глицина, т.е. сенсоры, модифицированные полимерами с молекулярным отпечатком глицина, не способны к молекулярному распознаванию аланина и валина. Кроме того, высокую избирательность модифицированного сенсора к глицину в

присутствии других аминокислот характеризуют низкие величины коэффициентов селективности для  $\alpha$ -Ala и Val. По данным метода «введено – найдено», глицин можно определять в смеси с этими аминокислотами.

Отработаны методики определения аминокислот в лекарственных препаратах «Глицин», «Глутаминовая кислота», «Метионин», а также в препарате для питания спортсменов «BCAA». Установлено, что модифицированные сенсоры наиболее чувствительны к той аминокислоте, которая была шаблоном при получении селективного покрытия и не чувствительны к вспомогательным веществам, входящим в состав препарата.

Во всех случаях наблюдаются линейные градуировочные графики с высокими коэффициентами детерминации ( $R^2 > 95\%$ ). Экспериментально определенный предел обнаружения составил  $10^{-6}$  моль/дм<sup>3</sup>. Диапазон определяемых концентраций от 3 до  $10^{-5}$  моль/дм<sup>3</sup> в зависимости от растворимости аминокислоты.

Выполнение неравенства  $t_{\text{эксп}} < t_{\text{табл}}$  при сопоставлении расчетного и табличного значений критерия Стьюдента свидетельствует об отсутствии систематических погрешностей при определении аминокислот в водных растворах, а небольшие значения  $S_r$  (не более 10 %) доказывают высокую внутрилабораторную воспроизводимость полученных результатов.

Предложено детектирование валина пьезокварцевым сенсором в водных растворах после ионообменного разделения его в смеси с лейцином. Показано, что сенсор, модифицированный полимером с молекулярным отпечатком валина, позволяет определять валин в течение всего ионообменного разделения.

Проведено определение валина в модельной смеси, содержащей валин и глутаминовую кислоту в проточно-инжекционном режиме сенсором, модифицированным молекулярно-импринтированным полимером. Показано, что применение модифицированного сенсора позволило провести анализ в присутствии сопутствующих компонентов без предварительного их разделения.

## ВЫВОДЫ

1. Установлен механизм функционирования пьезоэлектрических сенсоров в системе «сенсор – МИП – анализируемая среда», учитывающий свойства анализируемой пробы, полимерного материала и взаимосвязь между ними и рассматривающий пьезоэлектрический сенсор как электрохимическую систему чувствительную к акустической нагрузке, для определения веществ с молекулярной массой  $<500$  Да в жидкости в результате прямого взаимодействия с распознающим слоем.

2. На основании данных, полученных методами вискозиметрии, денситометрии, кондуктометрии, диэлькометрии, ультразвуки и квантово-химического моделирования, установлено, что боковые R-группы аминокислот упрочняют структуру растворителя, оказывая стабилизирующее воздействие на ближайшие молекулы воды, уменьшая подвижности аминокислот и величины аналитического сигнала пьезоэлектрического сенсора. Показано, что различные значения аналитического сигнала сенсора для изомеров аминокислот ( $\alpha$ -аланин и  $\beta$ -аланин, лейцин и изолейцин) связаны с существенным отличием вязкости и плотности их водных растворов. Оценка влияния pH раствора аминокислоты на сигнал пьезоэлектрических сенсоров показала, что наибольшая величина аналитического отклика достигается при определении нейтральных аминокислот в диапазоне pH 4,5 – 6,7.

3. Показано, что формирование распознающего слоя на основе МИП на поверхности электрода пьезоэлектрического сенсора проходит в две стадии, при этом для полимеров на основе частично имидизированной полиамидокислоты на первой стадии при относительно низких температурах параллельно протекают процессы межцепной и внутрицепной дегидратации, на второй стадии проходит процесс отщепления прочносвязанных молекул воды с образованием имидных связей и пленки полимера на поверхности электрода сенсора. Для полимеров на основе коллоксилина на первой стадии по мере испарения растворителя образуется вязко-эластичное покрытие, на второй стадии при дальнейшем удалении растворителя увеличивается доля

внутри- и межмолекулярных водородных связей, что делает фрагменты макромолекул более «жесткими» и приводит к образованию пленки коллоксилина. Квантово-химические расчеты с использованием теории функционала плотности с гибридным функционалом B3LYP в базисе 6-31G(d, p) показали, что энергии взаимодействий комплексов полиамидокислоты значительно больше, чем комплексов с коллоксилином, что свидетельствует о более сильных и специфичных межмолекулярных взаимодействиях полиамидокислоты с аминокислотами по сравнению с взаимодействиями с коллоксилином.

На основе данных ИК-, хромато-масс-спектрологии и квантово-химического моделирования комплексов «полимер – аминокислота» предложена химическая структура молекулярно-импринтированных полимеров. Установлено, что МИП на основе частично имидизированной полиамидокислоты и коллоксилина способны к молекулярному распознаванию в присутствии соединений родственной структуры (аминокислот), используемых при синтезе в качестве шаблонов. Показано, что МИПы на основе частично имидизированной полиамидокислоты обладают большей эффективностью к молекулярному распознаванию ( $IF$  4,1 – 11,6), чем полимеры на основе коллоксилина ( $IF$  2,6 – 7,8).

4. Предложен комплекс способов определения аминокислот с помощью МИП-сенсоров в модельных растворах и лекарственных препаратах «Глицин», «Глутаминовая кислота», «Метионин», в препарате для питания спортсменов «ВСАА» в статических и динамических условиях. Градуировочные графики линейны в широком интервале определяемых содержаний ( $3 \cdot 10^{-5}$  моль/дм<sup>3</sup> в зависимости от растворимости аминокислоты,  $R^2 > 95\%$ ), предел обнаружения аминокислот составляет  $10^{-6}$  моль/дм<sup>3</sup>.

Разработана разностная схема измерения аналитического сигнала индикаторного МИП-сенсора относительно сенсора сравнения, позволяющая повысить экспрессность и чувствительность определения аминокислот в жидкостях.

## Список сокращений и условных обозначений

A – аминокислота; коэффициент в уравнении Джонса-Дола;

Å – ангстрем;

Asp – аспарагиновая кислота;

B – коэффициент вязкости уравнения Джонса-Дола;

BCAA – Branched-Chain Amino Acids (Аминокислоты с разветвленными цепочками);

c – скорость звука;

C – концентрация;

d – диаметр;

D – коэффициент диффузии; коэффициент распределения;

E – энергия активации вязкого течения;

F – тест;

F или f – частота колебаний пьезоэлектрического сенсора;

$\Delta F$  или  $\Delta f$  – разностная частота колебаний пьезоэлектрического сенсора;

Glu – глутаминовая кислота;

Gly – глицин;

h – число гидратации;

His – гистидин;

$\Delta H$  – энтальпия процесса;

IF – импринтинг-фактор;

Ile – изолейцин;

$\text{Im}Z_a$  – мнимая часть или реактивное акустическое сопротивление;

Leu – лейцин;

Lys – лизин;

m – масса; моляльность;

Met – метионин;

Mr – молярная масса;

n – число параллельных измерений;

$\rho/\rho_0$  – относительная упругость пара воды;



P – мольная поляризация;  
Phe – фенилаланин;  
pI – изоэлектрическая точка;  
R – радикал; электрическое сопротивление; степень извлечения (%);  
 $R^2$  – коэффициент детерминации;  
 $\text{Re}Z_a$  – действительная часть или активное акустическое сопротивление;  
S – площадь; стандартное отклонение;  
Sr – относительное стандартное отклонение;  
Ser – серин;  
t – время; коэффициент Стьюдента;  
T – температура;  
U – напряжение;  
V – объем;  
Val – валин;  
x, y – координаты;  
Z – заряд иона;  
 $Z_a$  – комплексное акустическое сопротивление (импеданс);  
 $\alpha$ -Ala –  $\alpha$ -аланин;  
 $\beta$ -Ala –  $\beta$ -аланин;  
 $\beta$  – адиабатическая сжимаемость;  
 $\delta_s$  – деформационные симметричные колебания;  
 $\delta_{as}$  – деформационные асимметричные колебания;  
 $\pm\Delta$  – доверительный интервал;  
 $\epsilon$  – диэлектрической проницаемость;  
 $\eta$  – вязкость раствора;  
 $\lambda$  – длина волны;  
 $\Lambda_m$  молярная электропроводность;  
 $\nu$  – волновое число;  
 $\nu_s$  – валентные симметричные колебания;  
 $\nu_{as}$  – валентные асимметричные колебания;

$\rho$  – плотность;

$\tau$  – время истечения раствора;

$u$  – колебательная скорость частиц;

$\phi$  – электрический потенциал;

$\phi_v$  – кажущийся молярный объем;

$\phi_v^0$  – кажущийся молярный объем при бесконечном разбавлении;

$\chi$  – удельная электропроводность;

МИП – молекулярно-импринтированный полимер;

МИП<sub>НЦ</sub> – молекулярно-импринтированный полимер, синтезированный на основе нитрата целлюлозы (коллоксилина);

МИП<sub>ЧИПАК</sub> – молекулярно-импринтированный полимер, синтезированный на основе частично имидизированной полиамидокислоты;

МИП–Gly – молекулярно-импринтированный глицином полимер;

МИП–Glu – молекулярно-импринтированный глутаминовой кислотой полимер;

МИП–Val – молекулярно-импринтированный валином полимер;

МИП–Leu – молекулярно-импринтированный лейцином полимер;

МИП–Ile – молекулярно-импринтированный изолейцином полимер;

МИП–Met – молекулярно-импринтированный метионином полимер;

НЦ – нитрат целлюлозы;

ПАК – полиамидокислота;

ПИ – полиимид;

ПМО – полимер с молекулярным отпечатком;

ПР – коэффициент перекрестного реагирования;

ССМ – сканирующий силовой микроскоп;

ЧИПАК – частично имидизированная полиамидокислота.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Handbook of Chemical and Biological Sensors / Edited by Richard F. Taylor, Jerome S. Schultz. – Bristol and Philadelphia : Institute of Physics Publishing, 1996. – 536 p.
2. Peter G. Chemical sensor : An Introduction for Scientists and Engineers / G. Peter. – Springer, 2007. – 273 p.
3. Золотов Ю. А. Химические сенсоры / Ю. А. Золотов // Журнал аналитической химии. – 1990. – Т. 45, № 8. – С. 1255 – 1258.
4. Дорожкин Л. М. Акустиковолновые химические газовые сенсоры / Л. М. Дорожкин, И. А. Розанов // Журнал аналитической химии. – 2001. – Т. 56, № 5. – С. 455 – 474.
5. Власов Ю. Г. Мультисенсорные системы типа электронный язык – новые возможности создания и применения химических сенсоров / Ю. Г. Власов, А. В. Легин, А. М. Рудницкая // Успехи химии. – 2006. – Т. 75, № 2. – С. 141 – 150.
6. Лисичкин Г. В. Материалы с молекулярными отпечатками: синтез, свойства, применение / Г. В. Лисичкин, Ю. А. Крутяков // Успехи химии. – 2006. – Т. 75, № 10. – С. 998 – 1016.
7. Будников Г. К. Основы современного электрохимического анализа / Г. К. Будников, В. Н. Майстренко, М. Р. Вяселев. – Москва : Мир : Бином ЛЗ, 2003. – 592 с.
8. Каттралл Р. В. Химические сенсоры / Р. В. Каттралл; пер. с англ. О. О. Максименко; под ред. О. М. Петрухина. – Москва : Научный мир, 2000. – 143 с.
9. Кельнер Р. Аналитическая химия. Проблемы и подходы : в 2-х т. / Р. Кельнер, Ж.-М. Мерме, М. Отто, М. Видмер; пер. с англ. А.Г. Борзенко [и др.]; под ред. Ю.А. Золотова. – Москва : Мир : АСТ 2004. –Т. 1. – 743 с.
10. Биосенсоры: устройство, классификация и функциональные характеристики / А.А. Карякин [и др.] // Сенсор. –2002. – №1. – С. 16 – 24.

11. Turner A. P. F. Biosensors: fundamentals and applications / A. P. F. Turner, I. Karube, G. S. Wilson. – Oxford : Oxford University Press, 1987. – 800 p.
12. Эггинс Б. Р. Химические и биологические сенсоры / Б. Р. Эггинс; пер. с англ. М. А. Слинкина; под ред. Л. Ф. Соловейчика. – Москва : Техносфера, 2005. – 336 с.
13. Diamond D. Chemical and Biological Sensors / D. Diamond. – New York : Wiley, 1998. – 274 p.
14. Васильев В. П. Аналитическая химия : в 2 кн. / В. П. Васильев. – Москва : Дрофа, 2004. – Книга 2 : Физико-химические методы анализа. – 384 с.
15. A polymer membrane potentiometric sensor for silver / M.-R. M. Bates [et al.] // Talanta. – 1995. – Vol. 42, № 7. – P. 999 – 1004.
16. Holzinger M. Fast CO<sub>2</sub>-selective potentiometric sensor with open reference electrode / M. Holzinger, J. Maier, W. Sitte // Solid State Ionics. – 1996. – Vol. 86 – 88. – P. 1055 – 1062.
17. A new potentiometric sensor for the detection of trace metallic contaminants in hydrofluoric acid / O. M. R. Chyan [et al.] // Journal Electrochemical Society. – 1996. – Vol. 143, № 10. – P. 235 – 237.
18. Ионселективные полевые транзисторы с пластифицированными мембранами. Сенсор тетрафторборат-ионов / Н. В. Исакова [и др.] // Журнал аналитической химии. – 1998. – Т. 53, № 1. – С. 75 – 77.
19. Ионселективные полевые транзисторы. Сенсор на литий и кальций / А. Б. Харитонов [и др.] // Журнал аналитической химии. – 1997. – Т. 52, № 5. – С. 524 – 529.
20. Ионселективные полевые транзисторы с пластифицированными мембранами. Сенсор нитрат-ионов / Н. Г. Ванифатова [и др.] // Журнал аналитической химии. – 1997. – Т. 52, № 1. – С. 62 – 65.
21. Polysiloxane based CHEMFETs for selective detection of Ca<sup>2+</sup> ions / J. W. Lugtenberg Ronny [et al.] // Analytica Chimica Acta. – 1997. – Vol. 357, № 3. – P. 225 – 229.
22. Usher M. J. Sensors and Transducers / M. J. Usher, D. A. Keating. – New York : Macmillan, 1996. – 354 p.

23. Thick film voltammetric sensors for trace copper based on a cation-exchanger-modified surface / C. G. Neuhold [et al.] // *Talanta*. – 1995. – Vol. 42, № 11. – P. 1791 – 1798.
24. Jordan L. R. Amperometric sensor for monitoring ethylene / L. R. Jordan, P. C. Hauser, G. A. Dawson // *Analytical Chemistry*. – 1997. – Vol. 69, № 4. – P. 558 – 562.
25. A thick-film hydrogen sensor based on a ZnO:MoO<sub>3</sub> formulation / N. Dayan [et al.] // *Measurement Science and Technology*. -1998. -Vol. 9, № 3. – P. 360 – 364.
26. Semiconductor sensors for the detection of fluorocarbons, fluorine and hydrogen fluoride / W. Moritz [et al.] // *Chimia*. – 1998. – Vol. 52, № 7. – P. 327.
27. Nivens D. A fiber-optic pH sensor prepared using a base-catalyzed organo-silica sol-gel / D. Nivens, Y. Zhang, S. Angel // *Analytica Chimica Acta*. – 1998. – Vol. 376, № 2. – P. 235 – 245.
28. Potyrailo R. Use of analyte-modulated modal power distribution in multimode optical fibers for simultaneous single-wavelength evanescent-wave refractometry and spectrometry / R. Potyrailo, V. Ruddy, G. Hieftje // *Analytical Chemistry*. – 1999. – Vol. 71, № 21. – P. 4956 – 4964.
29. Liu X. A fiber-optic evanescent wave DNA biosensor based on novel molecular beacons / X. Liu, W. Tan // *Analytical Chemistry*. – 1999. – Vol. 71, № 22. – P. 5054 – 5059.
30. Handbook of thermal analysis and calorimetry / Edited by M.E. Brown, P.K. Gallagher. – Amsterdam – Boston – Heidelberg – London – New York – Oxford Paris – San Diego – San Francisco – Singapore – Sydney – Tokyo : Elsevier, 2008. – V.5. Recent advances, techniques and applications. – 755 p.
31. Analysis of cyclodextrins using a calorimetric biosensor / M. Kolb [et al.] // *Journal of Chemical Technology and Biotechnology*. – 1996. – Vol. 66, № 1. – P. 15 – 18.
32. Calorimetric combustible gas sensor based on a planar thermopile array: fabrication, characterisation, and gas response / V. Casey [et al.] // *Sensors and Actuators*. – 2003. – Vol. 96, № 2. – P. 114 – 123.

33. Малов В. В. Пьезорезонансные датчики / В. В. Малов. – Москва : Энергия, 1978. – 248 с.
34. O'Sullivan C. K. Commercial quartz crystal microbalances – theory and applications / C. K. O'Sullivan, G. G. Guilbault // *Biosensors & Bioelectronics*. – 1999. – Vol. 5. № 14. – P. 663 – 670.
35. Мостяев В. А. Технология пьезо- и акустоэлектронных устройств / В. А. Мостяев, В. И. Дюжиков. – Москва : Наука, 1993. – 289 с.
36. О'Доноху М. Кварц / М. О'Доноху. – Москва : Мир, 1990. – 135 с.
37. Природный кварц и его физико-химические свойства / И. Л. Комов, М. И. Самолович. – Москва : Недра, 1985. – 123 с.
38. Красильников В. А. Введение в физическую акустику / В. А. Красильников, В. В. Крылов. – Москва : Наука, 1984. – 400 с.
39. Физическая акустика / Под ред. У. Мэзона ; пер. с англ.; под ред. Л. Д. Розенберга. – Москва : Мир, 1966. – Т.1. – Часть А. : Методы и приборы ультразвуковых исследований. – 592 с.
40. Xing Wan-Li. Crown ether-coated piezoelectric crystal sensor array for detection of organic vapor mixtures using several chemometric methods / Xing Wan-Li, He Xi-Wen // *Analyst*. – 1997. – Vol. 122, № 6, – P. 587 – 591.
41. Бельских Н. В. Определение бутилового и изобутилового спиртов в воздухе с применением модифицированных кварцевых микровесов / Н. В. Бельских, Т. А. Кучменко, А. Л. Коростелев // Международная конференция «Промышленность стройматериалы и стройиндустрия, энерго- и ресурсосбережение в условиях рыночных отношений» : сборник докладов / Белгород, 1997. – С. 138 – 140.
42. Гречников А. А. Пьезорезонансное определение концентраций газов в полевых условиях / А. А. Гречников, А. Н. Могилевский, Ю. И. Фабелинский // *Журнал аналитической химии*. – 2002. – Т. 57, № 9. – С. 986 – 993.
43. Сенсорометрический анализ индивидуальных компонентов молочной сыворотки / С. Е. Светолунова [и др.] // *Сенсор*. – 2004. – №4. – С. 38 – 40.

44. Коренман Я. И. Подходы к анализу пищевых продуктов. Разработка масс-чувствительных сенсоров / Я. И. Коренман, Т. А. Кучменко // Российский химический журнал. – 2002. – Т. XLVI, № 4. – С. 34 – 42.
45. Schierbaum K. D. Selective detection of organic molecules with polymers and supramolecular compounds: application of capacitance, quartz microbalance and calorimetric transducers / K. D. Schierbaum [et al.] // Sensors and Actuators A : Physical. – 1992. – Vol. 31, № 1 – 3. – P. 130 – 137.
46. Using the quartz microbalance principle for sensing mass changes and damping properties / P. Hauptmann [et al.] // Sensors and Actuators A : Physical. – 1993. – Vol. 37 – 38. – P. 309 – 316
47. Mecea V. M. Extensions of the quartz-crystal-microbalance technique / V. M. Mecea, J. O. Carlsson, R. V. Bucur // Sensors and Actuators A : Physical. – 1996. – Vol. 53, № 1 – 3. – P. 371 – 378.
48. Takashi Abe. One-chip multichannel quartz crystal microbalance (QCM) fabricated by Deep RIE / Takashi Abe, Masayoshi Esashi // Sensors and Actuators A : Physical. – 2000. – Vol. 82, № 1 – 3. – P. 139 – 143.
49. Mecea V. M. Is quartz crystal microbalance really a mass sensor? / V. M. Mecea // Sensors and Actuators A. – 2006. – Vol. 128, № 2. – P. 270 – 277.
50. Sauerbrey G. Verwendung von schwingquarzen zur wägung dünner schichten und zur mikrowägung / G. Sauerbrey // Zeitschrift für Physik. – 1959. – № 155. – P. 206 – 222.
51. Nomura T. Single-drop method for determination of cyanide in solution with a piezoelectric quartz crystal / T. Nomura // Analytica Chimica Acta. – 1981. – Vol. 124, № 1. – P. 81 – 84.
52. Nomura T. Frequency shifts of piezoelectric quartz crystals immersed in organic liquids / T. Nomura, M. Okuhara // Analytica Chimica Acta. – 1982. – Vol. 142, № 3. – P. 281 – 284.
53. S.-Z. Yao. Dependence of the oscillation frequency of a piezoelectric crystal on the physical parameters of liquids / S.-Z. Yao, T.-A. Zhou // Analytica Chimica Acta. – 1988. – Vol. 212, №1. – P. 61 – 72.

54. Behaviour of a series piezoelectric sensor in electrolyte solution: Part I. Theory / D. Z. Shen [et al.] // *Analytica Chimica Acta*. – 1993. – Vol. 276, № 1. – P. 87 – 97.
55. Lin Z. The role of longitudinal waves in quartz crystal microbalance applications in liquids / Z. Lin, M. D. Ward // *Analytical Chemistry*. – 1995. – Vol. 67, № 4. – P. 685 – 693.
56. Lucklum R. Role of mass accumulation and viscoelastic film properties for the response of acoustic-wave-based chemical sensors / R. Lucklum, C. Behling, P. Hauptmann // *Analytical Chemistry*. – 1999. – Vol. 71, № 13. – P. 2488 – 2496.
57. Lucklum R. The quartz crystal microbalance: mass sensitivity, viscoelasticity and acoustic amplification / R. Lucklum, P. Hauptmann // *Sensors and Actuators B*. – 2000. – Vol. 70, № 1. – P. 30 – 36.
58. F. Nelson Nunalee. Quartz crystal microbalance studies of polymer gels and solutions in liquid environments / F. Nelson Nunalee, Kenneth R. Shull // *Analytical Chemistry*. – 2006, Vol. 78, № 4. – P. 1158 – 1166.
59. Bruckenstem S. Experimental aspects of use of the quartz crystal microbalance in solution / S. Bruckenstem, M. Shay // *Electrochimica Acta*. – 1985. – Vol. 30, № 10. – P. 1295 – 1300.
60. Kanazawa K. K. Frequency of a quartz microbalance in contact with liquid / K. K. Kanazawa, J. G. Gordon II // *Analytica Chimica Acta*. – 1985. – Vol. 57. – P. 1770 – 1771.
61. Kanazawa K. K. Oscillation frequency of a quartz resonator in contact with a liquid / K. K. Kanazawa, J. G. Gordon II // *Analytica Chimica Acta*. – 1985. – Vol. 175, – P. 99 – 105.
62. Kurosawa S. Oscillating frequency of piezoelectric quartz crystal in solutions / S. Kurosawa, E. Tawara, N. Kamo, Y. Kobatake // *Analytica Chimica Acta*. – 1990. – Vol. 230, – P. 41 – 49.
63. Martin S. J. Characterization of a quartz crystal microbalance with simultaneous mass and liquid loading / S. J. Martin, V. E. Granstaff, G. C. Frye // *Analytical Chemistry*. – 1991. – Vol. 63. – P. 2272 – 2281.



64. Equivalent circuit model for the thickness-shear mode resonator with a viscoelastic film near film resonance / S. J. Martin [et al.] // *Analytical Chemistry*. – 2000. – Vol. 72. – P. 141 – 149.
65. Соловьянова И. П. Теория волновых процессов : Акустические волны / И. П. Соловьянова, С. Н. Шабунин. – Екатеринбург : ГОУ ВПО УГТУ-УПИ, 2004. – 142 с.
66. Ладик А. И. Изделия электронной техники. Пьезоэлектрические и электромеханические приборы : справочник / А. И. Ладик, А. И. Сташкевич. – Москва : Радио и связь, 1993. – 104 с.
67. Ганшин В. М. От обонятельных моделей к «электронному носу». Новые возможности параллельной аналитики / В. М. Ганшин, А. В. Фесенко, А. В. Чебышев // *Специальная техника*. – 1999, № 1 – 2. – С. 1 – 11.
68. Применение мультисенсорной системы типа «электронный язык» для распознавания (классификации) минеральной воды, кофе и прохладительных напитков / А. В. Легин [и др.] // *Сенсор*. – 2002, №1. – С. 8 – 15.
69. Мультисенсорные системы для анализа технологических растворов / Ю. Г. Власов [и др.] // *Журнал аналитической химии*. – 1999. – Т.54, № 5. – С. 542 – 549.
70. Мультисенсорной системы типа «электронный язык» для контроля качества фруктовых соков и напитков / А. В. Легин [и др.] // *Сенсор*. – 2002, №1. – С. 2 – 7.
71. Власов Ю. Г. Электронный язык – мультисенсорная система на основе массива неселективных сенсоров и методов распознавания образов / Ю. Г. Власов, А. В. Легин, А. М. Рудницкая // *Ионный обмен и ионометрия*. – 2000. – № 10. – С. 145 – 160.
72. Власов Ю. Г. Химические сенсоры на пороге XXI века : от единичных «селективных» сенсоров до систем неспецифичных (неселективных) сенсоров («электронный нос», «электронный язык») / Ю. Г. Власов, А. В. Легин, Б. П. Никольский // *Жизнь, труды, школа*. – Санкт-Петербург : Издательство Санкт-Петербургского университета, 2000. – С. 267 – 280.

73. Vlasov Yu. Cross-sensitivity evaluation of chemical sensors for electronic tongue : determination of heavy metal ions / Yu. Vlasov, A. Legin, A. Rudnitskaya // *Sensors and Actuators B : Chemical*. – 1997. – Vol. 44, № 1 – 3. – P. 532 – 537.
74. Химия привитых поверхностных соединений / Г. В. Лисичкин [и др.] ; под ред. Г. В. Лисичкина. – Москва : ФИЗМАТЛИТ, 2003. – 592 с.
75. Bonded stationary phases in chromatography / Edited by E. Grushka. – Ann Arbor Sci., 1974. – 237 p.
76. Sander L. C. Synthesis and characterization of polymeric C18 stationary phases for liquid chromatography / L. C. Sander, S. A. Wise // *CRC Analytical Chemistry*. – 1987. – Vol. 18. – № 4. – P. 299 – 415.
77. Стыскин Е. Л. Практическая высокоэффективная жидкостная хроматография / Е. Л. Стыскин, Л. В. Ициксон, Е. В. Брауде. – Москва : Химия, 1986. – 213 с.
78. Murray R. W. Chemically modified electrodes. Molecular design for electroanalysis / R. W. Murray, A. G. Erving, R. A. Durst // *Analytical Chemistry*. – 1987. – Vol. 59, № 5. – P. 379 – 390.
79. Israelachvili J. Intermolecular and Surface Forces / J. Israelachvili. – London : Academic, 1992. – 450 p.
80. Грег С. Адсорбция, удельная поверхность, пористость / С. Грег, К. Синг. – Москва : Мир, 1984. – 407 с.
81. Карнаухов А. П. Адсорбция. Текстура дисперсных и пористых материалов / А. П. Карнаухов. – Новосибирск : Наука. Сибирское предприятие РАН, 1999. – 470 с.
82. Creative Chemical Sensor Systems / Topics in Current Chemistry // Volume Editor T. Schrader. – 2007. – Vol. 277. – 303 p.
83. Абрамова Н. Ю. Исследование возможности применения фотополимеризуемых полиакрилатов в качестве ионселективных мембран химических сенсоров / Н. Ю. Абрамова, А. В. Братов, Ю. Г. Власов // *Журнал аналитической химии*. – 1998. – Т. 53, № 8. – С. 862 – 867.
84. Де Жен П. Идеи скейлинга в физике полимеров / П. Де Жен. – Москва : Мир, 1982. – 376 с.

85. Адсорбция из растворов на поверхности твердых тел / Пер. с англ. ; под ред. Г. Парфита, К. Рочестера. – Москва : Мир, 1986. – 488 с.
86. Gray F. M. Solid Polymer Electrolytes: Fundamental and Technological Applications / F. M. Gray // VCH Publ. Inc. N.Y., 1991. – 215 p.
87. Selemenev V. F. Interionic and Intermolecular Interaction in Ion-Exchange and Sorption Systems Involving Physiologically Active Substances / V. F. Selemenev, V. Yu. Khokhlov, G.A. Chikin // Ion Exchange / Edited by D. Muraviov, V. Gorshkov, A. Warshawsky. – New York, USA : M. Dekker, 2000. – P. 615. – 689.
88. Шапошник В. А. Явления переноса в ионообменных мембранах / В. А. Шапошник, В. И. Васильева, О. В. Григорчук. – Москва : МФТИ, 2001. – 200 с.
89. Физико-химические основы сорбционных и мембранных методов выделения и разделения аминокислот / В. Ф. Селеменев [и др.]. – Москва : СТЕЛАЙТ, 2002. – 300 с.
90. Frontiers in Polymer Research / Editor Robert K. Bregg. – New York : Nova Science Publishers, Inc., 2006. – 267 p.
91. Bartlett P.N. Modified Electrode Surface in Amperometric Biosensors / P. N. Bartlett // Medical and Biological Engineering and Computing. – 1990. – Vol. 28. – P. B10 – B17.
92. Natan M. J. Chemically modified microelectrode arrays / M. J. Natan, M. S. Wrighton // Progress in Inorganic Chemistry. – 1990. – Vol.37. – P. 391 – 494.
93. Copper dispersed into polyaniline films as an amperometric sensor in alkaline solutions of amino acids and polyhydric compounds / I. G. Casella [et al.] // Analytica Chimica Acta. – 1996. – Vol. 335, № 3. – P. 217 – 225.
94. Пленочные ОН-селективные электроды на основе каликс(4)аренов / В. В. Егоров [и др.] // Журнал аналитической химии. – 1997. – Т. 52, № 3. – С. 292 – 296.
95. Weidkamp J. Catalysis and zeolites, fundamentals and applications / J. Weidkamp, L. Puppe. – Springer Verlag, 1999. – 305 p.

96. Molecularly imprinted polymers. Man-made mimics of antibodies and their application in analytical chemistry / Edited by B. Sellergren. – Amsterdam : Elsevier, 2001. – 582 p.
97. Влияние соотношения функциональный мономер–темплат в предполимеризационной смеси на сорбционные свойства полимеров с молекулярными отпечатками органических соединений / С. Г. Дмитриенко [и др.] // Вестник Московского университета. Серия 2. Химия. – 2006. – Т. 47, № 3. – С.210 – 217.
98. Cormack P. A. G. Molecularly imprinted polymers: synthesis and characterisation / P. A. G. Cormack, A. Z. Elorza // Journal of Chromatography B. – 2004. – Vol. 804, № 1. – P. 173 – 182.
99. Diaz-Garcia M. E. Molecular Imprinting in Sol-Gel Materials : Recent Developments and Applications / M. E. Diaz-Garcia, Rosana Badia Lainno // Microchimica Acta. – 2005. – Vol. 149, № 1-2. – P. 19 –36.
100. Karsten Haupt. Molecularly imprinted polymers in analytical chemistry / Karsten Haupt // Analyst. – 2001. – Vol. 126, № 6. – P. 747 – 757.
101. Дмитриенко С. Г. Использование полимеров с молекулярными отпечатками в процессах разделения и концентрирования органических соединений / С.Г. Дмитриенко, В.В. Ирха, Л. Ю. Кузнецова, Ю. А. Золотов // Журнал аналитической химии. – 2004. – Т. 59, № 9. – С. 902 – 913.
102. Зяблов А. Н. Анализ морфологии поверхности молекулярно-импринтированных полимеров / А. Н. Зяблов // Сорбционные и хроматографические процессы. – 2008. – Т.8. Вып.1. – С.172 – 175.
103. Molecular Imprinting : From Fundamentals to Applications / By M. Komiyama, T. Takeuchi, T. Mukawa, H. Asanuma. – Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2003. – 147 p.
104. Ирха В.В. Синтез и исследование сорбционных свойств полимеров с молекулярными отпечатками органических соединений : дисс.... канд. хим. наук / В. В. Ирха. – Москва : МГУ, 2006. – 170 с.
105. Ионообменные методы очистки веществ / Под ред. Г. А. Чикина, О. Н. Мягкого. – Воронеж : ВГУ, 1984. – 372 с.

106. Браун Д. Практическое руководство по синтезу и исследованию свойств полимеров / Д. Браун, Г. Шердрон, В. Керн ; пер. с нем. Е. С. Гариной, М. Б. Лачинова, Р. В. Тальрозе ; под ред. В.П. Зубова. – Москва : Химия, 1976. – 256 с.
107. Бектуров Е. А. Тройные полимерные системы в растворах / Е. А. Бектуров. – Алма-Ата : Наука, 1975. – 252 с.
108. Casassa E. F. Principles and applications / E. F. Casassa // Fractionation of Synthetic Polymers : principles and practice ; Edited by L.H. Tung. – New York : Dekker, 1977. – Chapt. 1. – P. 1 – 110.
109. Knutsson M. Novel chiral recognition elements for molecularly imprinted polymer preparation / M. Knutsson, H. S. Andersson, I. A. Nicholls // Journal of Molecular Recognition. – 1998. – Vol. 11. – P. 87 – 90.
110. Molecular recognition by fluorescent imprinted polymers / D. L. Rathbone [et al.] // Tetrahedron Letters. – 2000. – Vol. 41. – P. 123 – 126.
111. Matsui J. 2-(Trifluoromethyl)acrylic acid: a novel functional monomer in non-covalent molecular imprinting / J. Matsui, O. Doblhoff-Dier, T. Takeuchi // Analytica Chimica Acta. – 1997. – Vol. 343. – P. 1 – 4.
112. Stereoselective recognition of dipeptide derivatives in molecularly imprinted polymers which incorporate an L-valine derivative as a novel functional monomer / K. Yano [et al.] // Analytica Chimica Acta. – 1997. – Vol. 357. – P. 91 – 98.
113. Гендриксон О. Д. Молекулярно-импринтированные полимеры и их применение в биохимическом анализе / О. Д. Гендриксон, А. В. Жердев, Б. Б. Дзантиев // Успехи биологической химии. – 2006. – Т. 46. – С. 149 – 192.
114. Matsui J. Highly stereoselective molecularly imprinted polymer synthetic receptors for cinchona alkaloids / Jun Matsui, Ian A. Nicholls, Toshifumi Takeuchi // Tetrahedron : Asymmetry. – 1996. – Vol. 7, № 5. – P. 1357 – 1361.
115. Kempe M. Receptor binding mimetics : A novel molecularly imprinted polymer / Maria Kempe, Klaus Mosbach // Tetrahedron Letters. – 1995. – Vol. 36, № 20. – P. 3563 – 3566.

116. Molecular imprinting of acetylated carbohydrate derivatives into methacrylic polymers / Kurt G. I. Nilsson [et al.] // *Journal of Chromatography A.* – 1995. – Vol. 707, № 2. – P. 199 – 203.
117. New configurations and applications of molecularly imprinted polymers / O. Bruggemann [et al.] // *Journal of Chromatography A.* – 2000. – Vol. 889, № 1 – 2. – P. 15 – 24.
118. Yu Cong. Influence of mobile phase composition and cross-linking density on the enantiomeric recognition properties of molecularly imprinted polymers / Yu Cong, Mosbach Klaus. // *Journal of Chromatography A.* – 2000. – Vol. 888, № 1 – 2. – P. 63 – 72.
119. Influence of the pH on the behavior of an imprinted polymeric stationary phase – supporting evidence for a binding site model / Yibai Chen [et al.] // *Journal of Chromatography A.* – 2001. – Vol. 927, № 1 – 2. – P. 1 – 17.
120. Energetic heterogeneity of the surface of a molecularly imprinted polymer studied by high-performance liquid chromatography / P. Szabelski [et al.] // *Journal of Chromatography A.* – 2002. – Vol. 964, № 1 – 2. – P. 99 – 111.
121. Review : Molecular imprinting science and technology: a survey of the literature for the years up to and including 2003 / A. Cameron [et al.] // *Journal of Molecular Recognition.* – 2006. – № 19. – P. 106 – 180.
122. Группы факторов для оценки применимости покрытий пьезохимических сенсоров. Покрытия для сенсоров диоксида серы. / Д. А. Мурашов [и др.] // *Координационная химия.* – 1997. – Т.23, № 6. – С. 472 – 476.
123. Hutchins R. S. Nitrate-Selective Electrode Developed by Electrochemically Mediated Imprinting/Doping of Polypyrrole / R. S. Hutchins, L. G. Bachas // *Analytical Chemistry.* – 1995. – Vol. 67, № 10. – P. 1654 – 1660.
124. Enantiomeric resolution of amino acid derivatives on molecularly imprinted polymers as monitored by potentiometric measurements / L. I. Andersson [et al.] // *Journal of Chromatography A.* – 1990. – Vol. 516, № 2. – P. 323 – 331.
125. Conductimetric sensor for atrazine detection based on molecularly imprinted polymer membranes / T. A. Sergeyeva [et al.] // *Analyst.* – 1999. – № 3. – P. 331 – 334.

126. Imprinted Membranes for Sensor Technology: Opposite Behavior of Covalently and Noncovalently Imprinted Membranes / S. A. Piletsky [et al.] // *Macromolecules*. – 1998. – Vol. 31, № 7. – P. 2137 – 2140.
127. A solid binding matrix/molecularly imprinted polymer-based sensor system for the determination of clenbuterol in bovine liver using differential-pulse voltammetry / A. Pizzariello [et al.] // *Sensors and Actuators B : Chemical*. – 2001. – Vol. 76, № 1 – 3. – P. 286 – 294.
128. Imprinting of specific molecular recognition sites in inorganic and organic thin layer membranes associated with ion-sensitive field-effect transistors / M. Zayats [et al.] // *Tetrahedron*. – 2002. – Vol. 58, № 4. – P. 815 – 824.
129. Optical Detection of Chloramphenicol Using Molecularly Imprinted Polymers / R. Levi [et al.] // *Analytical Chemistry*. – 1997. – Vol. 69, № 11. – P. 2017 – 2021.
130. A Biomimetic Sensor Based on a Molecularly Imprinted Polymer as a Recognition Element Combined with Fiber-Optic Detection / D. Kriz [et al.] // *Analytical Chemistry*. – 1995. – Vol. 67, № 13. – P. 2142 – 2144.
131. Molecularly imprinted polymers and infrared evanescent wave spectroscopy. A chemical sensors approach / M. Jakusch [et al.] // *Analytical Chemistry*. – 1999. – Vol. 71, № 20. – P. 4786 – 4791.
132. Molecularly imprinted sensor layers for the detection of polycyclic aromatic hydrocarbons in water / F. L. Dickert [et al.] // *Analytical Chemistry*. – 1999. – Vol. 71, № 20. – P. 4559 – 4563.
133. Development of a thickness shear mode acoustic sensor based on an electrosynthesized molecularly imprinted polymer using an underivatized amino acid as the template / Hui Peng [et al.] // *Analyst*. – 2001. – Vol. 126, № 2. – P. 189 – 194.
134. Bulk acoustic wave sensor using molecularly imprinted polymers as recognition elements for the determination of pyrimethamine / Hui Peng [et al.] // *Talanta*. – 2000. – Vol. 52, № 3. – P. 441 – 448.

135. A new assay system for phenacetin using biomimic bulk acoustic wave sensor with a molecularly imprinted polymer coating / Yiguang Tan [et al.] // *Sensors and Actuators B.* – 2001. – Vol. 73, № 2 – 3. – P. 179 – 184.
136. Bulk acoustic wave sensor for herbicide assay based on molecularly imprinted polymer / Cheng Du Liang [et al.] // *Fresenius Journal of Analytical Chemistry.* – 2000. – Vol. 367, № 6. – P. 551 – 555.
137. Применение пьезосенсоров на основе пленок Ленгмюра-Блоджетт арахидоновой кислоты для детектирования нитроалканов в воздухе / Я. И. Коренман [и др.] // *Сенсор.* – 2002, № 2. – С. 14 – 17.
138. Кудинов Д. А. Закономерности сорбции легколетучих спиртов и кетонов из воздуха на пленках ПЭГ-2000 и его эфирах / Д. А. Кудинов [и др.] // *Материалы конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии».* – 2001. – С. 133 – 134.
139. Пленки Ленгмюра-Блоджетт как эффективные модификаторы пьезокварцевых сенсоров / С. Н. Штыков [и др.] // *Доклады АН.* – 2004. – Т. 396, № 4. – С. 508 – 510.
140. Application of Langmuir-Blodgett films as modifiers of piezoresonance sensors / S. N. Shtykov [et al.] // *Sensors and Actuators B.* – 2006. – Vol. 114. – P. 497 – 499.
141. Кучменко Т. А. Применение метода пьезокварцевого микровзвешивания в аналитической химии / Т. А. Кучменко. – Воронеж : Воронежская государственная технологическая академия, 2001. – 280 с.
142. Калач А. В. Мультисенсорные системы «электронный нос» и «электронный язык». Устройство, принцип функционирования и применения в анализе / А. В. Калач. – Воронеж : Воронежский институт МВД России, 2006. – 134 с.
143. Страшила Н. Ю. Селективное определение анилина и п-толуидина на пьезокварце с пленочным полимерным покрытием / Н. Ю. Страшила, Я. И. Коренман // *Труды VII Региональной конференции «Проблемы химии и химической технологии».* – 2001. – С. 180 – 183.



144. Киселев А. А. Микрогравиметрическое определение этанола в воздухе / А. А. Киселев, А. В. Калач, Я. И. Коренман // Материалы конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии». – 2001. – С. 131 – 132.
145. Коренман Я. И. Применение пьезокварцевых микровесов для определения фенола и его нитропроизводных в воздухе / Я. И. Коренман, Ж. Ю. Кочетова, Т. А. Кучменко // Журнал прикладной химии. – 2001. – Т. 74, № 9. – С. 1473 – 1476.
146. Cao Zhong Thickness-shear-mode acoustic wave sensor for acetone vapour coated with C-ethylcalix[4]resorcinarene and C-H... $\pi$  interactions as a molecular recognition mechanism / Zhong Cao, Kazutaka Murayama, Katsuyuki Aoki // *Analytica Chimica Acta*. – 2001. – Vol. 448, № 1 – 2. – P. 47 – 59.
147. Piezoelectric quartz crystal sensor array with optimized oscillator circuit for analysis of organic vapors mixtures / R. Ni [et al.] // *Sensors and Actuators B*. – 2003. – Vol. 88, № 2. – P. 198 – 204.
148. Смагина Н. Н. Микровзвешивание паров уксусной кислоты / Н.Н. Смагина, Я. И. Коренман, Т. А. Кучменко // *Сенсор*. – 2005. – №2. – С. 31 – 34.
149. Применение пьезосенсоров для анализа апельсинового сока / Т. А. Кучменко [и др.] // *Сенсор*. – 2004. – №1. – С. 46 – 52.
150. Кучменко Т. А. Пьезокварцевое микровзвешивание равновесной газовой фазы корвалола / Т. А. Кучменко, А. В. Кожухова // *Сенсор*. – 2005. – № 2. – С. 21 – 27.
151. Распознавание запахов чая при термосканировании полупроводникового сенсора / А. В. Шапошник [и др.] // *Сорбционные и хроматографические процессы*. – 2005. – Т.5. Вып. 4. – С. 561 – 567.
152. Piezoelectric sensor for detection of organic amines in aqueous phase based on a polysiloxane coating incorporating acidic functional groups / X.C. Zhou [et al.] // *Analytica Chimica Acta*. – 1997. – Vol. 345, № 1 – 3. – P. 29 – 35.
153. Karousos Nikolaos G. Determination of 4-aminophenol using the quartz crystal microbalance sensor / Karousos Nikolaos G., Reddy Subrayal M. // *Analyst*. – 2002. – Vol.127, № 3. – P. 368 – 372.

154. Calixarene-coated piezoelectric quartz crystal sensor for the detection of organic amine in liquids / L. Chen [et al.] // *Analyst*. – 1999, – Vol. 124, № 12. – P. 1787 – 1790.
155. Das Kanad. Selective picomolar detection of hexachlorobenzene in water using a quartz crystal microbalance coated with a molecularly imprinted polymer thin film / Das Kanad, Penelle Jacques, Rotello Vincent M. // *Langmuir*. – 2003. – Vol. 19, № 9. – P. 3921 – 3925.
156. Preparation and application of chlorpheniramine ion-selective piezoelectric sensor based on selective adsorption / Y. Long [et al.] // *Analytica Chimica Acta*. – 1999. – Vol. 395, № 1 – 2. – P. 33 – 40.
157. A study of a bio-mimetic recognition material for the BAW sensor by molecular imprinting and its application for the determination of paracetamol in the human serum and urine / Tan Yiguang [et al.] // *Talanta*, 2001. – Vol. 55, № 2. – P. 337 – 347.
158. Enzyme-based determination of cholesterol using the quartz crystal acoustic wave sensor / S. P. Martin [et al.] // *Analytica Chimica Acta*. – 2003. – Vol. 487, № 1. – P. 91 – 100.
159. Пьезокварцевые биосенсоры для определения органических соединений в воде и воздухе / Т. Н. Ермолаева [и др.] // Всероссийская конференция с международным участием «СЕНСОП-2000. Сенсоры и микросистемы» : тезисы докладов – Санкт-Петербург, 2000. – С. 30.
160. Ермолаева Т. Н. Пьезокварцевые иммуносенсоры. Аналитические возможности и перспективы / Т. Н. Ермолаева, Е. Н. Калмыкова. – Липецк : ЛГТУ, 2007. – 190 с.
161. Калмыкова Е. Н. Оценка возможности использования пьезокварцевого резонатора в качестве иммуносенсора / Е. Н. Калмыкова, М. В. Струкова, С. А. Еремин, Т. Н. Ермолаева // Труды VII Региональной конференции «Проблемы химии и химической технологии». – 2001. – С. 140 – 142.
162. Пьезокварцевый иммуносенсор для проточного определения сульфопрепаратов в жидкостях / Е. Н. Калмыкова [и др.] // *Сенсор*. – 2005. – № 2. – С. 14 – 20.

163. Калмыкова Е. Н. Разработка пьезокварцевых иммуносенсоров для проточно-инжекционного анализа высоко- и низкомолекулярных соединений / Е. Н. Калмыкова, Т. Н. Ермолаева, С. А. Еремин // Вестник МГУ. Серия. 2. Химия. – 2002. – Т. 43, № 6. – С. 399 – 403.
164. Piezoelectric immunosensor for SARS-associated coronavirus in sputum / Zuo Boli [et al.] // Analytical Chemistry. – 2004. – Vol. 76, № 13. – P. 3536 – 3540.
165. Piezoelectric immunosensor for the detection of immunoglobulin / X. Chu [et al.] // Analyst. – 1995. – Vol. 120, № 12. – P. 2829 – 2832.
166. Enantioselective detection of L-serine / S. Stanley [et al.] // Sensors and Actuators. – 2003. – Vol. 89, № 1 – 2. – P. 103 – 106.
167. Eun H. Quartz crystal microbalance for L-leucine sensing based on growth of L-leucine crystals immobilized on a monolayer of 11-mercaptopundecanoic acid / H. Eun, Y. Umezawa // Analytica Chimica Acta. – 2000. – Vol. 413, № 1. – P. 223 – 227.
168. Якубке Х.-Д. Аминокислоты, пептиды, белки / Х.-Д. Якубке, Х. Ешкайт. – Москва : Мир, 1985. – 456 с.
169. Лилич Л. С. Растворы как химические системы / Л. С. Лилич, М. К. Хрипун. – Санкт-Петербург : Издательство Санкт-Петербургского университета, 1994. – 216 с.
170. Самойлов О. Я. Структура водных растворов электролитов и гидратация ионов / О. Я. Самойлов. – Москва : Изд. АН СССР, 1957. – 179 с.
171. Измайлов Н. А. Электрохимия растворов / Н. А. Измайлов. – Москва : Химия, 1966. – 166 с.
172. Мищенко К. П. Вопросы термодинамики и строения водных и неводных растворов электролитов / К. П. Мищенко, Г. М. Полторацкий. – Ленинград : Химия. Ленинградское объединение, 1976. – 328 с.
173. Эрдеи-Груз Т. Явления переноса в водных растворах / Т. Эрдеи-Груз. – Москва : Мир, 1976. – 596 с.
174. Зяблов А.Н. Гидратация аминокислот и ионообменных мембран в аминокислотных формах и ее влияние на диффузионный транспорт : Дисс.... канд. хим. наук / А. Н. Зяблов. – Воронеж, 1999. – 162 с.

175. Сидорова Д. Р. Исследование гидратации аминокислот методом ИК спектроскопии : автореф. дисс.... канд. физ.-мат. наук / Д. Р. Сидорова. – Казань, 1973. – 14 с.
176. Matwiyoff N. A. Proton magnetic resonance and Raman spectral studies of the complexes tetrakis (dimethylformamide) beryllium (II) and acetylacetonatobis (dimethylformamide) beryllium (II) in the solvent N,N – dimethylformamide. Direct determination of solvation numbers and kinetics of solvent exchange / N. A. Matwiyoff, W. G. Movius // *Journal of the American Chemical Society* – 1967. – Vol. 89, № 24. – P. 6077 – 6081.
177. Бургер К. Сольватация, ионные реакции и комплексообразование в неводных средах / К. Бургер ; пер с англ. С. Л. Давыдовой. – Москва : Мир, 1984. – 256 с.
178. Поминов И. С. К вопросу о гидратации аминокислот / И. С. Поминов, Д. Р. Сидорова, Б. П. Халепп // *Журнал структурной химии*. – 1972. – Т. 13, № 6. – С. 1084 – 1088.
179. Чижик В. Я. Ядерная магнитная релаксация в некоторых водных растворах электролитов / В. Я. Чижик // *Структура и роль воды в живом организме : сборник статей*. – Ленинград : Издательство Ленинградского университета, 1985. – С. 126 – 131.
180. Fratiello A. A nuclear magnetic resonance solvent-exchange study of N,N – dimethylformamide complexes with aluminum chloride, bromide and iodide / A. Fratiello, R. Schuster // *Journal of Physical Chemistry*. – 1967. – Vol. 71, № 6. – P. 1948 – 1950.
181. Thomas S. Solvation Number and Solvent Exchange Rate of  $\text{Al}(\text{DMSO})_n^{3+}$  in DMSO / S. Thomas, W. L. Reynolds // *Journal of Chemical Physics*. – 1966. – Vol. 44, № 8. – P. 3148 – 3149.
182. Афанасьев В. Н. Гидратация L-треонина и N-ацетил-L-треониламида в растворах / В. Н. Афанасьев, Е. Ю. Тюнина, В. В. Рябова // *Журнал физической химии*. – 2003. – Т. 77, № 7. – С. 1200 – 1205.
183. Робинсон Р. Растворы электролитов / Р. Робинсон, Р. Стокс; под ред. А. Н. Фрумкина. – Москва: Издательство иностранной литературы, 1963. – 646 с.

184. Padova J. Solvation Approach to Ion Solvent Interaction / J. Padova // Journal of Chemical Physics. – 1964. – Vol. 40, № 3. – С. 691 – 694.
185. Чебаевский А. И. Исследование водных растворов аминокислот изопиестическим методом / А. И. Чебаевский, Н. А. Смирнова // Химия и термодинамика растворов. – Ленинград : ЛГУ, 1968. – № 2. – С. 77 – 84.
186. Бакеев М. И. Основы теории гидратации и растворения солей / М. И. Бакеев. – Алма-Ата : Наука, 1990. – 136 с.
187. Lehninger A. L. Principles of Biochemistry / A. L. Lehninger, D. L. Nelson, M. M. Cox. – New York : Worth Bull., 1993. – 1012 p.
188. Шатаева Л. К. Пептидная саморегуляция живых систем (факты и гипотезы) / Л. К. Шатаева, В. Х. Хавинсон, И. Ю. Ряднова. – Санкт-Петербург : Наука, 2003. – 222 с.
189. Кесслер Ю. М. Сольфобные эффекты. Теория, эксперимент, практика / Ю. М. Кесслер, А. Л. Зайцев. – Ленинград : Химия, 1989. – 312 с.
190. Nozaki Y., Tanford C. The Solubility of Amino Acids and Two Glycine peptides in Aqueous Ethanol and Dioxane Solutions / Y. Nozaki, C. Tanford // Journal of Biological Chemistry. – 1971. – Vol. 246, № 7. – P. 2211 – 2217.
191. Hecht D. Correlating hydration shell structure with amino acid hydrophobicity / D. Hecht, L. Tadesse, L. Walters // Journal of the American Chemical Society. – 1993. – Vol. 115, № 8. – P. 3336 – 3337.
192. Исследование механизмов гидратации аминокислот и их влияние на диэлектрические свойства воды / Ю. А. Гусев [и др.] // Физико-химическая механика и лиофильность дисперсных систем. – Киев : Наукова Думка, 1974. – № 6. – С. 20 – 24.
193. Котова Д. Л. Особенности гидратации алифатических аминокислот / Д. Л. Котова, О. А. Виноградова, Л. М. Калинина // Журнал физической химии. – 2002. – Т. 76, №12. – С. 2247 – 2250.
194. Тюнина Е. Ю. Энтальпийные характеристики гидратации аминокислот в растворах / Е. Ю. Тюнина, В. Г. Баделин // Биофизика. – 2005. – Т. 50, вып.6. – С. 965 – 973.

195. Воробьев М. М. Оценка гидратации полярных групп  $\alpha$ -аминокислот методом дифференциальной сканирующей калориметрии / М. М. Воробьев, А. Н. Даниленко // Известия АН СССР. Серия Химия. – 1996. – № 9. – С. 2237 – 2242.
196. Hakin A. W. Apparent and partial molar heat capacities and volumes of the amino acids L-lysine monohydrochloride and L-arginine monohydrochloride in aqueous solution at temperatures from T=288.15K to T=328.15K / A. W. Hakin, G. R. Gavin // Journal of Chemical Thermodynamics. – 2001. – № 12. – С. 1709 – 1723.
197. Биологически активные вещества в растворах : структура, термодинамика, реакционная способность / В. К. Абросимов [и др.]. – Москва : Наука, 2001. – 403 с.
198. The volumetric and thermochemical properties of aqueous solutions of L-valine, L-leucine, and L-isoleucine at 288.15, 298.15, 313.15 and 328.15K / M. Michell [et al.] // Canadian Journal of Chemistry. – 1994. – Vol. 72, № 6. – P.1489 – 1494.
199. Igbal M. Partial molar volumes and expansibilities of some amino acids in water at 35°C / M. Igbal, Tariq Ahmed // Indian Journal of Chemistry A. – 1993. – Vol. 32, №2. – P.119 – 123.
200. Kikuchi M. Partial molar volumes and adiabatic compressibilities of amino acids in dilute aqueous solutions at 5, 15, 25, 35, 45°C / M. Kikuchi, M.Sakurai, K. Nitta // Journal of Chemical and Engineering Data. – 1995. – Vol. 40, №4. – P.935 – 942.
201. Karmas E. Dehydration termoprofiles of amino acids and proteins / E. Karmas, G. Dimarco // Journal of Physical Chemistry. – 1970. – Vol. 35, №5. – P.78 – 84.
202. Баделин В. Г. Зависимость энтальпий гидратации аминокислот и олигопептидов от их молекулярной структуры / В. Г. Баделин, В. И. Смирнов, И. Н. Межевой // Журнал физической химии. – 2002. – Т.76, № 7. – С.1229 – 1302.

203. Наберухин Ю. И. Структура водных растворов неэлектролитов / Ю. И. Наберухин, В. А. Рогов // Журнал структурной химии. – 1971. – Т. 40, № 3. – С. 369 – 384.
204. Крестов Г. А. О взаимосвязи структуры и сольватации в растворах / Г. А. Крестов, Б. Д. Березин // Известия вузов. Серия : Химия и химическая технология. – 1973. – Вып. 16. – С. 1789 – 1793.
205. Крестов Г. А. Термодинамика ионных процессов в растворах / Г. А. Крестов. – Ленинград : Химия, 1973. – 304 с.
206. Гордон Дж. Органическая химия растворов электролитов / Дж. Гордон. – Москва : Мир, 1979. – 239 с.
207. Hydrophobic hydration analysis on amino acid solutions by the microwave dielectric method / Suzuki Macoto [et al.] // Journal of Physical Chemistry. – 1997. – № 19 – P. 3839 – 3845.
208. Новые методы анализа аминокислот, пептидов и белков / Под ред. Ю. А. Овчинникова. – Москва : Мир, 1974. – 462 с.
209. Девени Т. Аминокислоты, пептиды, белки / Т. Девени, Я. Гергей. – Москва : Мир, 1976. – 364 с.
210. Остерман Л. А. Хроматография белков и нуклеиновых кислот / Л. А. Остерман. – Москва : Наука, 1985. – 536 с.
211. Бородина В. Л. Экспресс-метод количественного определения аминокислот с помощью газожидкостной хроматографии / В. Л. Бородина, А. И. Крылов, В. А. Рогозкин // Лабораторное дело. – 1984, № 7. – С. 395 – 397.
212. Бауэр Г. Высокоэффективная жидкостная хроматография в биохимии / Г. Бауэр, Х. Энгельгард, А. Хеншен. – Москва : Мир, 1988. – 688 с.
213. Brown P.R. High pressure liquid chromatography : biochemical and biomedical applications / P.R. Brown. – New York, USA : Academic Press, 1973. – 2002 p.
214. High Performance Liquid Chromatography : Fundamental Principles and Practice / Edited by W. J. Lough, I. W. Wainer. – London, Glasgow,

Weinheim, New York, Tokyo, Melbourne, Madras : Blackie Academic & Professional, 1996. – 276 p.

215. Fitznar H. P. Determination of enantiomeric amino acids with high-performance liquid chromatography and pre-column derivatisation with o-phthaldialdehyde and N-isobutyrylcysteine in seawater and fossil samples (mollusks) / H. P. Fitznar, J. M. Lobbes, G. Kattner // *Journal of Chromatography A*. – 1999. – Vol. 832, № 1 – 2. – P. 123 – 132.
216. Automated capillary liquid chromatography for simultaneous determination of neuroactive amines and amino acids / A.M. Jacinth McKenzie [et al.] // *Journal of Chromatography A*. – 2002. – Vol. 962, № 1 – 2. – P. 105 – 115.
217. Определение аминокислот в лекарственных препаратах методом обращенно-фазовой ВЭЖХ с амперометрическим детектированием / М. Г. Чернобровкин [и др.] // *Заводская лаборатория. Диагностика материалов*. – 2007. – Т. 73, № 4. – С. 23 – 28.
218. Facile enantiomer analysis by combination of N-dansyl amino acid as diastereomerizer and molecular-shape recognitive PR-HPLC using comb-shaped polymer-immobilized silica / H. Ihara [et al.] // *Journal Liquid Chromatography and Related Technologies*. – 2004. – Vol. 27, № 16. – P. 2561 – 2572.
219. Березкин В. Г. Количественная тонкослойная хроматография инструментальные методы / В. Г. Березкин, А. С. Бочков. – Москва : Наука, 1980. – 186 с.
220. Кирхнер Ю. Тонкослойная хроматография. : в 2-х т. / Ю. Кирхнер ; пер. с англ. Д. Н. Соколова, М. И. Яновского ; под ред. В. Г. Березкина. – Москва : Мир, 1981. – Т. 1. – 616 с.
221. Сумина Е. Г. Тонкослойная хроматография : теоретические основы и практическое применение / Е. Г. Сумина, С. Н. Штыков, Н. В. Тюрина. – Саратов : Издательство Саратовского университета, 2006. – 112 с.
222. Thin-Layer Chromatography : Reagents and Detection Methods : in 3 vol. / Hellmut Jork [et al.]. – Weinheim (Germany), Basel (Switzerland),



Cambridge (England), New York, USA : VCH Publishers, 1990. – Vol. 1 : Physical and Chemical Detection Methods. – 496 p.

223. Основы аналитической химии : учеб. для вузов / Ю. А. Золотов [и др.] ; под ред. Ю. А. Золотова. – Москва : Высшая школа, 1999. – Кн. 1 : Общие вопросы. Методы разделения. – 351 с.
224. Шпак А. В. Определение аминокислот методом капиллярного электрофореза без предварительной дериватизации / А. В. Шпак, А. В. Пирогов, О. А. Шпигун // Журнал аналитической химии. – 2003. – Т. 58, № 7. – С. 729 – 730.
225. Манаенков О. В. Экспресс-определение аминокислот методом капиллярного электрофореза без их предварительной дериватизации / О. В. Манаенков, А. И. Сидоров, Э. М. Сульман // Журнал аналитической химии. – 2003. – Т. 58, № 10. – С. 1093 – 1096.
226. Качественное и количественное определение аминокислот в зерновых культурах методом капиллярного электрофореза / В. Ф. Селеменев [и др.] // Сорбционные и хроматографические процессы. – 2004. – Т. 4. Вып. 2. – С. 159 – 169.
227. Тихонов Б. Б. Применение метода капиллярного электрофореза для исследования аминокислотного состава белков амаранта / Б. Б. Тихонов // Вестник Тверского государственного технического университета. – 2002. – № 2. – С. 128 – 130.
228. Chiral separation of several amino acid derivatives by capillary zone electrophoresis with selectively acetylated  $\beta$ -cyclodextrin derivatives / Masaru Miura [et al.] // Analytica Chimica Acta. – 1998. – Vol. 373, № 1. – P. 47 – 56.
229. Yang Lili. Comparison of enantioseparation of amino acid derivatives in aqueous and mixed aqueous-organic media by capillary zone electrophoresis / Yang Lili, Yuan Zhuobin // Fresenius Journal of Analytical Chemistry. – 1999. – Vol. 365, № 6. – P. 541 – 544.
230. Terabe S. On-line preconcentration strategies for trace analysis of metabolites by capillary electrophoresis / S. Terabe, P. Britz-Mckibbin // Journal of Chromatography A. – 2003. – Vol. 1000, № 1 – 2. – P. 917 – 934.

231. Mikus P. Derivatizacne reakcie v kapilarnej elektroforeze aminokyselin / P. Mikus, D. Kaniansky // *Chemicke Listy*. – 2000. – Vol. 94, № 6. – P. 347 – 354.
232. Hoegger D. Investigation of mixed-mode monolithic stationary phases for the analysis of charged amino acids and peptides by capillary electrochromatography / D. Hoegger, R. Freitag // *Journal of Chromatography A*. – 2003. – Vol. 1004, № 1 – 2. – P. 195 – 208.
233. Continuous on-line derivatization and determination of amino acids by a microfluidic capillary electrophoresis system with a continuous sample introduction interface / Fan Liu-Yin [et al.] // *Analytica Chimica Acta*. – 2004. – Vol. 501, № 2. – P. 129 – 135.
234. Capillary electrophoresis of phosphoamino acids with indirect photometric detection / M. W. Crowder [et al.] // *Analytica Chimica Acta*. – 1999. – Vol. 384, № 2. – P. 127 – 133.
235. Zhang Hua. Determination of amino acids in an individual erythrocyte by capillary electrophoresis with intracellular FITC-derivatization and laser-induced fluorescence detection / Hua Zhang, Wen Rui Jin // *Chinese Chemical Letters*. – 2003. – Vol. 14, № 9. – P. 952 – 954.
236. Ptolemy A. S. Single-step analysis of low abundance phosphoamino acids via on-line sample preconcentration with chemical derivatization by capillary electrophoresis / A. S. Ptolemy, P. Britz-McKibbin // *Analyst*. – 2005. – Vol. 130, № 9. – P. 1263 – 1270.
237. Novatchev N. Evaluation of amino sugar, low molecular peptide and amino acid impurities of biotechnologically produced amino acids by means of CE / N. Novatchev, U. Holzgrabe // *Journal Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. – 2002. – Vol. 28, № 3 – 4. – P. 475 – 486.
238. Choice of different dyes to label tyrosine and nitrotyrosine / C. Massip [et al.] // *Journal of Chromatography A*. – 2002. – Vol. 979, № 1 – 2. – P. 209 – 215.
239. Munro N. J. Indirect fluorescence detection of amino acids on electrophoretic microchips / N. J. Munro, Z. Huang, D. N. Finegold // *Analytical Chemistry*. – 2000. – Vol. 72, № 13. – P. 2765 – 2773.

240. Weng Qianfeng. Assay of amino acids in individual human lymphocytes by capillary zone electrophoresis with electrochemical detection / Qianfeng Weng, Wenrui Jin / *Analytica Chimica Acta*. – 2003. – Vol. 478, № 2. – P. 199 – 207.
241. Amino acid and peptide analysis using derivatization with p-nitrophenol-2,5-dihydroxyphenylacetate bis-tetrahydropyranyl ether and capillary electrophoresis with electrochemical detection / M. Rose [et al.] // *Journal Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. – 2003. – Vol. 30, № 6. – P. 1851 – 1859.
242. Fang Cheng. Nafion membrane electrophoresis with direct and simplified end-column pulse electrochemical detection of amino acids / Cheng Fang, Bingliang Wu, Xingyao Zhou // *Electrophoresis*. – 2004. – Vol. 25, № 2. – P. 375 – 380.
243. Soga T. Amino acid analysis by capillary electrophoresis electrospray ionization mass spectrometry / T. Soga, D. N. Heiger // *Analytical Chemistry*. – 2000. – Vol. 72, № 6. – P. 1236 – 1241.
244. Yeh Ching-Fen. Determination of sulfur-containing amino acids by capillary electrophoresis dynamic reaction cell inductively coupled plasma mass spectrometry / Ching-Fen Yeh, Shiuh-Jen Jiang, Tai-Sung Hsi // *Analytica Chimica Acta*. – 2004. – Vol. 502, № 1. – P. 57 – 63.
245. Хроматография : практическое приложение метода. В 2 ч. Ч. 1. / пер. с англ. ; под ред. Э. Хефтмана. – Москва : Мир, 1986. – 336 с.
246. Спутник хроматографиста / О.Б. Рудаков [и др.]. – Воронеж : Водолей, 2004. – 528 с.
247. Molna-Perl I. Quantitation of amino acids and amines in the same matrix by high-performance liquid chromatography, either simultaneously or separately / I. Molna-Perl // *Journal of Chromatography A*. – 2003. – Vol. 987, № 1 – 2. – P. 291 – 309.
248. Wallworth D. New chromatographic techniques for amino acid analysis and purification / D. Wallworth, T. Beesley // *Spec. Chem.* – 2002. – Vol. 22, № 11. – P. 10 – 12.

249. N-hydroxysuccinimidyl-fluorescein-O-acetate for precolumn fluorescence derivatization of amino acids and oligopeptides in liquid chromatography / Hong Wang [et al.] // *Journal of Chromatographic Science*. – 2001. – Vol. 39, № 9. – P.365 – 369.
250. Iwata Tetsuharu. Fluorescence derivatization of amino acids with 4-(5",6"-dimethoxybenzothiazolyl)phenylisothiocyanate in liquid chromatography / Tetsuharu Iwata, Hirofumi Mitoma, Masatoshi Yamaguchi // *Analytica Chimica Acta*. – 2000. – Vol. 416, № 1. – P. 69 – 75.
251. You Jinmao. Fluorescence properties of carbazole-N-(2-methyl)acetyl chloride and determination of amino compounds via high-performance liquid chromatography with pre-column fluorescence derivatization / Jinmao You, Wenjian Lao, Qingyu Ou, Xuejun Sun // *Journal of Chromatography A*. – 1999. – Vol. 848, № 1 – 2. – P. 117 – 130.
252. Чернобровкин М. Г. Определение энантиомеров аминокислот в фармацевтических препаратах методом обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии / М. Г. Чернобровкин, И. А. Ананьева, Е. Н. Шаповалова, О. А. Шпигун // *Журнал аналитической химии*. – 2004. – Т.59, № 1. – С. 64 – 72.
253. Simultaneous determination of amino acids and carbohydrates by anion-exchange chromatography with integrated pulsed amperometric detection / Hong Yu [et al.] // *Journal of Chromatography A*. – 2002. – Vol. 966, № 1 – 2. – P. 89 – 97.
254. Yu H. Some factors affecting separation and detection of amino acids by high-performance anion-exchange chromatography with integrated pulsed amperometric detection / H. Yu, S.-F. Mou, Y.-S. Ding // *Journal of Chromatography A*. – 2003. – Vol. 997, № 1 – 2. – P. 145 – 153.
255. Ding Y. Off-line elimination of carbohydrates for amino acid analysis of samples with high carbohydrate content by ion-exchange chromatography / Y. Ding, H. Yu, S. Mou // *Journal of Chromatography A*. – 2003. – Vol. 997, № 1 – 2. – P. 155 – 160.

256. Casella Innocenzo. Isocratic ion chromatographic determination of underivatized amino acids by electrochemical detection / Innocenzo Casella, Michela Contursi // *Analytica Chimica Acta*. – 2003. – Vol. 478, № 2. – P. 179 – 189.
257. Zakrzewski R. Application of the iodine-azide procedure for the detection of glycine, alanine, and aspartic acid in planar chromatography / R. Zakrzewski, W. Ciesielski, D. Kazmierczak // *Journal Liquid Chromatography and Related Technologies*. – 2002. – Vol. 25, № 10 – 11. – P. 1599 – 1614.
258. Мохаммад А. Новая анионная мицелярная подвижная фаза для нормально-фазной тонкослойной хроматографии аминокислот : одновременное разделение изомеров аминофенола / А. Мохаммад, Я. Х. Сирвал // *Журнал аналитической химии*. – 2003. – Т. 58, № 8. – С. 819 – 828.
259. Singh D.K. Chromatographic separation of amino acids on paper impregnated with zirconium (IV) / D.K. Singh, Bhavana Srivastava, Puspa Yadav // *Journal of the Indian Chemical Society*. – 2003. – Vol. 80, № 9. – P. 866 – 867.
260. Бондаренко Б. Н. Количественное определение аминокислот при хроматографии в тонком слое / Б. Н. Бондаренко // *Лабораторное дело*. – 1984, № 2. – С. 118 – 120.
261. Асатиани В. С. Биохимическая фотометрия / В. С. Асатиани. – Москва : Изд-во АН СССР, 1957. – 836 с.
262. Silverstein R. M. Spectrometric Identification of Organic Compounds / R. M. Silverstein, F.X. Webster. – New York : John Wiley & Sons, Inc., 1997. – 326 p.
263. Свердлова О. В. Электронные спектры в органической химии / О. В. Свердлова. – Ленинград : Химия, 1985. – 248 с.
264. Котова Д. Л. Спектрофотометрическое определение аминокислот в водных растворах : учебное пособие / Д. Л. Котова, Т. А. Крысанова, Т. В. Елисеева. – Воронеж : ЛОП ВГУ, 2004. – 55 с.
265. Браун Д. Спектроскопия органических веществ / Д. Браун, А. Флойд, М. Сейнзбери ; пер. с англ. А.А. Кирюшкина. – Москва : Мир, 1992. – 300 с.
266. Спектрофотометрическое и флуориметрическое определение аминокислот по реакции с о-фталевым альдегидом в присутствии

- сульфит- и цианид-ионов / В. И. Бекетов [и др.] // Журнал аналитической химии. – 2000. – Т.55, № 12. – С. 1277 – 1280.
267. Fang Guozhen. Determination of eight essential amino acids in mixtures by chemometrics-spectrophotometry without separation / Fang Guozhen, Liu Nie // *Analytica Chimica Acta*. – 2001. – Vol. 445, № 2. – P. 245 – 253.
268. Спектрофотометрическое определение цистеина в водном растворе / О. И. Рожнова [и др.] // Журнал аналитической химии. – 1999. – Т. 54, № 12. – С. 1265 – 1267.
269. Спектрофотометрическое определение пролина в водном растворе / Е. Г. Давыдова [и др.] // Журнал аналитической химии. – 2005. – Т.60, № 8. – С. 802 – 805.
270. Евгеньев М. И. Избирательное спектрофотометрическое определение пролина и триптофана в присутствии других аминокислот в виде 4,6-динитробензофуроксановых производных / М. И. Евгеньев, И. И. Евгеньева // Журнал аналитической химии. – 2000. – Т.55, №8. –С.825–829.
271. Шабаров Ю. С. Органическая химия : в 2 ч. / Ю. С. Шабаров. – Москва : Химия, 1994. – Ч. 2. Нециклические соединения. – 496 с.
272. Шрайнер Е. Идентификация органических соединений / Е. Шрайнер [и др.] ; пер. с англ. С. С. Юфита ; под ред. Б.А. Руденко. – Москва : Мир, 1983. – 704 с.
273. Наканиси К. Инфракрасная спектроскопия и строение органических соединений / К. Наканиси ; пер. с англ. Н. Б. Куплетской, Л. М. Эпштейн ; под ред. А. А. Мальцева. – Москва : Мир, – 1965. – 216 с.
274. Infrared spectra of amino acids and peptides / I.G. Orlov [et al.] // *Chemistry of Natural Compounds*. – 1968. – Vol. 3, № 3. – P. 163 – 166.
275. Определение ионных форм ароматических аминокислот, осажденных на кремниевой пластине методом ИКФТ-спектроскопии / В. Ф. Селеменев [и др.] // Сорбционные и хроматографические процессы. – 2002. – Т. 2. Вып. 2. – С. 236 – 242.
276. Lesnik J. Fourier transform infrared spectroscopic characterization of complexes of carbamoylated quinidine chiral selector and N-derivatized

- leucine enantiomers in solution evidence for stereoselective intermolecular interactions / J. Lesnik, M. Lammerhofer, W. Lindner // *Analytica Chimica Acta*. – 1999. – Vol. 401, № 1 – 2. – P. 3 – 10.
277. Tran C.D. Determination of enantiometric compositions of amino acids by near-infrared spectrometry through complexation with carbohydrate / C.D. Tran, V.I. Grischko, D. Oliveira // *Analytical Chemistry*. – 2003. – Vol. 75, № 23. – P. 6455 – 6462.
278. Podstawka E. Surface-enhanced Raman scattering of amino acids and their homodipeptide monolayers deposited onto colloidal gold surface / E. Podstawka, Y. Ozaki, L.M. Proniewicz // *Applied Spectroscopy*. – 2005. – Vol. 59, № 12, – P. 1516 – 1526.
279. Reference database of Raman spectra of biological molecules / Joke De Gelder [et al.] // *Journal of Raman Spectroscopy*. – 2007. – Vol. 38, № 9. – P. 1133 – 1147.
280. Structural study of  $\alpha$ -amino-acid crystals by  $^1\text{H}$  CRAMPS NMR spectroscopy / Hideaki Kimura [et al.] // *Journal of Molecular Structure*. – 1998. – Vol. 447. – P. 247 – 255.
281. Marchon J. Analysis of mixtures of amino acid enantiomers by  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy using cobalt(III) and rhodium(III) chirophyrins as chiral shift reagents / J. Marchon, M. Claeys-Bruno, Pecaut Jacques // *International Journal of Astrobiology*. – 2004. – Vol. 3, № 2. – P. 104 – 107.
282. 7th International Congress on Amino Acids and Proteins : abstracts / *Amino Acids*, 2001. – Vol. 21. – P. 1 – 90.
283. Вульфсон Н. С. Масс-спектрометрия органических соединений / Н. С. Вульфсон, В. Г. Заикин, А. И. Микая. – Москва : Химия, 1986. – 312 с.
284. A mass spectrometry method for the determination of enantiomeric excess in mixtures of D,L-amino acids / Grigorean Gabriela [et al.] // *Analytical Chemistry*. – 2000. – Vol. 72, № 18. – P. 4275 – 4281.
285. Quantitation of undervatized free amino acids in mammalian cell culture media using matrix assisted laser desorption ionization time-of-flight mass

- spectrometry / Dally Jennifer E. [et al.] // *Analytical Chemistry*. – 2003. – Vol. 75, № 19. – P. 5046 – 5053.
286. Quantitative submonolayer spatial mapping of Arg-Gly-Asp-containing peptide organomeraptan gradients on gold with matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry / Q. Wang [et al.] // *Analytical Chemistry*. – 2004. – Vol. 76, № 1. – P. 1 – 8.
287. Rapid determination of underivatized pyroglutamic acid, glutamic acid, glutamine and other relevant amino acids in fermentation media by LC-MS-MS / Qu Jun [et al.] // *Analyst*. – 2002. – Vol. 127, № 1. – P. 66 – 69.
288. Заикин В. Г. Использование циклоалкилкарбонильных производных для определения метиловых эфиров аминокислот методом газовой хроматографии/масс-спектрометрии / В. Г. Заикин, В. В. Лужнов // *Журнал аналитической химии*. – 2002. – Т. 57, № 6. – С. 605 – 613.
289. Desai M. J. Analysis of native amino acid and peptide enantiomers by high-performance liquid chromatography/atmospheric pressure chemical ionization mass spectrometry / M. J. Desai, D. W. Armstrong // *Journal Mass Spectrometry*. – 2004. – Vol. 39, № 2. – P. 177 – 187.
290. Chirality determination of unusual amino acids using precolumn derivatization and liquid chromatography-electrospray ionization mass spectrometry / S. Hess [et al.] // *Journal of Chromatography A*. – 2004. – Vol. 1035, № 2. – P. 211 – 219.
291. Magi E. Study of amino acids by means of liquid chromatography mass spectrometry: Optimization of the particle-beam interface / E. Magi, C. Ianni, M. Grotti // *Analytica Chimica Acta*. – 1999. – Vol. 401, № 1 – 2. – С. 55 – 64.
292. Derivatization and fluorescence detection of amino acids and peptides with 9-fluorenylmethyl chloroformate on the surface of a solid adsorbent / Shangguan Dihua [et al.] // *Analytical Chemistry*. – 2001. – Vol. 73, № 9. – P. 2054 – 2057.
293. Fluorescent molecular sensing of amino acids bearing an aromatic residue / Fabbrizzi Luigi [et al.] // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions*. – 2001. – Vol. 2, № 11. – P. 2108 – 2118.



294. Fluorescence probes for thiol-containing amino acids and peptides in aqueous solution / Y. Fu [et al.] // *Chemical Communications*. – 2005. – № 25. – P. 3189 – 3191.
295. Tanaka Fujie. Determination of cysteine concentration by fluorescence increase: reaction of cysteine with a fluorogenic aldehyde / Tanaka Fujie, Mase Nobuyuki, Barbas Carlos F. (III) // *Chemical Communications*. – 2004. – № 15. – P. 1762 – 1763.
296. Hanaoka Soichi. Chemiluminescence behavior of the decomposition of hydrogen peroxide catalyzed by copper(II)-amino acid complexes and its application to the determination of tryptophan and phenylalanine / Hanaoka Soichi, Lin Jin-Ming, Yamada Masaaki // *Analytica Chimica Acta*. – 2000. – Vol. 409, № 1–2. – P. 65 – 73.
297. Chemiluminometric branched chain amino acids determination with immobilized enzymes by flow-injection analysis / Kiba Nobutoshi [et al.] // *Analytica Chimica Acta*. – 1998. – Vol. 375, № 1–2. – P. 65 – 70.
298. Цветометрия – новый метод контроля качества пищевой продукции / О. В. Байдичева [и др.] // *Пищевая промышленность*. – 2008. – № 5. – С. 20 – 24.
299. Байдичева О. В. Определение биологически активных веществ и контроль качества продукции методами, основанными на цифровом видеосигнале : автореф. дисс.... канд. хим. наук / О. В. Байдичева. – Воронеж, 2009. – 18 с.
300. Определение аминокислот, витаминов и лекарственных веществ в водных растворах с использованием новых потенциометрических сенсоров, аналитическим сигналом которых является потенциал Доннана / О. В. Бобрешова [и др.] // *Электрохимия*. – 2010. – Т. 46, № 11. – С. 1338 – 1349.
301. Бобрешова О. В. Потенциометрическая мультисенсорная система для совместного определения ионов лизина, натрия, калия и магния в водных растворах / О. В. Бобрешова, А. В. Паршина, Е. А. Рыжкова // *Заводская лаборатория. Диагностика материалов*. – 2011. – Т. 77, № 10. – С. 22 – 25.

302. Бобрешова О. В. Потенциометрические сенсоры на основе ионообменников для анализа в водных растворах / О. В. Бобрешова, А. В. Паршина. – Воронеж : Издательско-полиграфический центр ВГУ, 2012. – 154 с.
303. Ивановская А. М. Полярографическое определение метионина при анодной поляризации // А. М. Ивановская. Ю. Е. Орлов. В. А. Агилов // Фармация. – 1992. – Т. 41, № 1. – С. 72 – 73.
304. Непрямое полярографическое определение триптофана, триптамина и серотонина в водно-органических растворах формальдегида / И.И. Левина [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 1997. – Т. 31, № 10. – С. 50 – 51.
305. Abbaspour A. Determination of L-histidine by modified carbon paste electrode using tetra-3,4-pyridinoporphirazinatocopper (II) / A. Abbaspour, A. Ghaffarinejad, E. Safaei // Talanta. – 2004. – Vol.64, № 4. – P.1036 – 1040.
306. Шайдарова Л. Г. Электрокаталитическое окисление цистеина и цистина на угольно-пастовом электроде, модифицированном оксидом рутения(4+) / Л. Г. Шайдарова, С. А. Зиганшина, Г. К. Будников // Журнал аналитической химии. – 2003. – Т.58, № 6. – С. 640 – 645.
307. Алиева Э. Ш. Вольтамперометрическое исследование поведения цистеина на ртутно-пленочном электроде / Э. Ш. Алиева, Т. Г. Цюпко, З. А. Темердашев, О. Е. Рувинский // Заводская лаборатория. Диагностика материалов. – 2004. – Т. 70, № 1. – С. 9 – 12.
308. Yosypchuk B. Cathodic stripping voltammetry of cysteine using silver and copper solid amalgam electrodes / B. Yosypchuk, L. Novotny // Talanta. – 2002. – Т. 56, № 5. – С. 971 – 976.
309. Voltammetric determination of L-cysteine at conductive diamond electrodes / N. Spataru [et al.] // Analytical Chemistry. – 2001. – Т. 73, № 3. – С. 514 – 519.
310. Analysis of amino acids in complex samples by using voltammetry and multivariate calibration methods / L. Moreno [et al.] // Analytica Chimica Acta. – 2004. – Vol. 507, № 2. – P. 247 – 253.

311. Кучеренко Н. Е. Биохимия : учебник / Н. Е. Кучеренко, Ю. Д. Бабенюк, А. Н. Васильев. – Киев : Высшая школа. Издательство Киевского университета, 1988. – 432 с.
312. Каррер П. Курс органической химии / П. Каррер ; пер. с нем. В. Э. Вассерберга, Э. М. Левиной, Л. Д. Родионовой ; под ред. М. Н. Колосова. – Ленинград : ГосНТИ химической литературы, 1962. – 1241 с.
313. Amino acids, peptides and proteins in organic chemistry, Volume 3, Building Blocks, Catalysis and Coupling Chemistry / Edited by A. V. Hughes. – Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2010. – 604 p.
314. Гурская Г. В. Структуры аминокислот / Г. В. Гурская. – Москва : Наука, 1966. – 159 с.
315. Гринштейн Дж. Химия аминокислот и пептидов / Дж. Гринштейн, М. Виноц ; под ред. М. М. Шемякина. – Москва : Мир, 1965. – 821 с.
316. Уайт А. Основы биохимии / А. Уайт [и др.] ; пер. с англ. В. П. Скулачева, Л. М. Гиномана, Т. В. Марченко ; под ред. Ю. А. Овчинникова. – Москва : Мир, – 1981. – Т.2. – 617 с.
317. Мецлер Д. Биохимия / Д. Мецлер. – Москва : Мир, 1980. – Т.1. – 428 с.
318. Химическая энциклопедия : В 5т. : Т.1. Ред-кол. : И. Л. Кнунянц [и др.]. – Москва : 1988. – 623 с.
319. Ленинджер А. Основы биохимии / А. Ленинджер ; пер. с англ. под ред А. А. Баева, Я. В. Варшавского. – Москва : Мир, 1985. – Т.1. – 365 с.
320. Гаммет Л. Основы физической органической химии. Скорости равновесия и механизмы реакций / Л. Гаммет ; пер. с англ. Ю. Л. Каминского ; под ред: Л. С. Эфроса. – Москва : Мир, 1972. – 534 с.
321. Машковский М. Д. Лекарственные средства : В 2 т. / М. Д. Машковский. – Т. 2. – Москва : ООО «Издательство Новая Волна», 2002. – 608 с.
322. Бюллер К.-У. Тепло- и термостойкие полимеры / К.-У. Бюллер. – Москва : Химия, 1984. – 1056 с.
323. Исследование реакции образования полиамидокислот / М. М. Котон [и др.] // Высокомолекулярные соединения. – 1974. – Т. 16, № 9. – С. 2081 – 2085.

324. О температурах переходов ароматических полиимидов и физических основах их химической классификации / М. И. Бессонов [и др.] // Высокомолекулярные соединения. – 1978. – Т. А20, № 2. – С. 347 – 353.
325. О связи физических свойств полиамидов с их химическим строением / А. П. Рудаков [и др.] // Доклады АН СССР. – 1967. – Т. 172, № 4. – С. 889 – 902.
326. Полиимиды – класс термостойких полимеров / М. И. Бессонов [и др.] ; под ред. М. Н. Бессонова. – Ленинград : Наука, 1983. – 328 с.
327. Коршак В. В. Разновидности полимеров / В. В. Коршак. – Москва : Наука, 1977. – 302 с.
328. Реакционная способность ароматических диаминов в реакции образования полиамидокислот / В. М. Светличный [и др.] // Журнал органической химии. – 1974. – Т. 10, № 9. – С. 1896 – 1900.
329. Изучение реакции поликонденсации ароматических диаминов с пиромелитовым диангидридом / К. К. Калниньш [и др.] // Доклады АН СССР. – 1970. – Т. 195, № 2. – С. 364 – 367.
330. Структура и физико-механические свойства полимеров, полученных на основе ди-ангидрида пиромеллитовой кислоты / Ю. Г. Баклагина [и др.] // Доклады АН СССР. – 1975. – Т. 221. – № 1. – С. 609 – 612.
331. Структура жесткоцепных полиимидов на основе диангидрида пиромеллитовой кислоты / Ю. Г. Баклагина [и др.] // Высокомолекулярные соединения. – 1976. – Т. 18., № 2. – С. 1235 – 1242.
332. Особенность межмолекулярной укладки цепей полимеров полиаримидного класса / Ю. Г. Баклагина [и др.] // Доклады АН СССР. – 1976. – Т. 231, № 3. – С. 1354 – 1357.
333. Дьяконова О. В. Структура и электрохимические свойства частично имидизированных полиамидокислотных мембран : дисс.... канд. хим. наук / О. В. Дьяконова. – Воронеж, 1999. – 158 с.
334. Исследование состояния поверхности мембран на основе полиамидокислоты / О. В. Дьяконова, А.Н. Зяблов [и др.] //

Сорбционные и хроматографические процессы. – 2005. – Т.5. – Вып. 6. – С.824 – 831.

335. Ионообменные свойства полиамидокислотных пленок с различной степенью имидизации / О. В. Дьяконова [и др.] // Журнал физической химии. – 1998. – Т. 72, № 7. – С. 1275 – 1279.
336. Пат. 102264 Российская Федерация, МПК(51) G01N27/12. Пьезосенсор на основе полимеров с молекулярным отпечатком аминокислот / Зяблов А.Н. [и др.]: заявитель и патентообладатель Воронежский госуниверситет. – № 2010142819/28 ; заявл. 19.10.2010 ; опубл. 20.02.2011, Бюл. №5.
337. Meader D. Cellulose trinitrate: molecular conformation and packing considerations / D. Meader, E. D. T. Atkins, F. Happey // Polymer. – 1980. – V.19, № 12, – P. 1331 – 1374.
338. Молекулярно-кристаллическая структура целлюлозы // О. К. Нугманов [и др.] // Успехи химии. – 1987. – Т. 56, №8. – С. 1339 – 1359.
339. Стоддарт Дж. Стереохимия углеводов / Дж. Стоддарт. – М. : Мир, 1975, – 304 с.
340. Панов В. П. Внутри- и межмолекулярные взаимодействия в углеводах / В. П. Панов, Р. Г. Жбанков. – Минск : Наука и техника, 1988. – 186 с.
341. Polysaccharide elasticity governed by chair-boat transition of the glucopyranose ring / P. E. Marszalek [et al.] // Nature. – 1998. – Vol. 396. – P. 661 – 664.
342. Winkler D. A. Molecular conformational studies of cellulose nitrate / D. A. Winkler // Polymer. – 1986. – Vol. 25, № 5. – P. 765 – 768.
343. Шестаков А. С. Высокомолекулярные соединения : практикум / А. С. Шестаков. – Воронеж : БРЭ, 2004. – 48 с.
344. Шрамм Г. Основы практической реологии и реометрии / Г. Шрам ; пер. с англ. И. А. Лавыгина ; под ред. В. Г. Куличихина. – Москва : КолосС, 2003. – 312 с.

345. Экспериментальные методы химии растворов: денситометрия, вискозиметрия, кондуктометрия и другие методы / В. К. Абросимов [и др.]. – Москва : Наука, 1997. – 351 с.
346. Общие сведения. Строение вещества. Свойства важнейших веществ. Лабораторная техника / Справочник химика. – Москва–Ленинград : Химия, 1966. – Т.1. – 1702 с.
347. Воскресенский П. И. Техника лабораторных работ / П. И. Воскресенский. – Москва : Химия, 1973. – 717 с.
348. Казарновский Д. М. Испытания электроизоляционных материалов / Д. М. Казарновский, Б. М. Тареев. – Москва – Ленинград : Госэнергоиздат, 1963. – 316 с.
349. Неручев Ю. А. Исследование скорости звука в органических жидкостях на линии насыщения / Ю. А. Неручев, М. Ф. Болотников, В. В. Зотов // Теплофизика высоких температур. – 2005. – Т. 43, № 2. – С. 274 – 316.
350. Лопатин Б. А. Теоретические основы электрохимических методов анализа : учеб. пособие для ун-тов / Б. А. Лопатин. – Москва : Высшая школа, 1975. – 295 с.
351. Справочник по электрохимии / под ред. А. М. Сухотина. – Ленинград : Химия, 1981. – 488 с.
352. Комарова Н. В. Практическое руководство по использованию систем капиллярного электрофореза «КАПЕЛЬ» / Н. В. Комарова, Я. С. Каменцев. – Санкт-Петербург : ООО «Веда», 2006. – 212 с.
353. Хроматография на бумаге / под ред. И. И. Хайса, И. К. Мацека. – Москва : Издательство иностранной литературы, 1962. – 851 с.
354. Мелешко В.П. Инфракрасные спектры поглощения ионитов / В. П. Мелешко, В. А. Углянская, Т. А. Завьялова. – Воронеж : Издательство ВГУ, 1972. – 79 с.
355. Кросс А. Введение в практическую инфракрасную спектроскопию / А. Кросс ; пер. с англ. Ю. А. Пентина. – Москва : Издательство иностранной литературы, 1961. – 110 с.

356. Инфракрасная спектроскопия ионообменных материалов / В. А. Углянская [и др.]. – Воронеж : Издательство ВГУ, 1989. – 208 с.
357. Цундель Г. Гидратация и межмолекулярное взаимодействие / Г. Цундель ; пер. с англ. Ше Мидона ; под ред. Ю.Н. Чиргадзе. – Москва : Мир., 1972. – 406 с.
358. Беллами Л. Инфракрасные спектры молекул / Л. Беллами ; пер. с англ. В. М. Акимова, Ю. А. Пентина, Э. Г. Тетерина ; под ред. Д. Н. Шигорина. – Москва : Издательство иностранной литературы, 1957. – 444 с.
359. Беллами Л. Новые данные по ИК спектрам сложных молекул / Л. Беллами ; пер. В. М. Акимова, Э. Г. Тетерина ; под ред. Ю. А. Пентина. – Москва : Издательство иностранной литературы, 1971. – 318 с.
360. Накамото К. Инфракрасные спектры неорганических и координационных соединений / К. Накамото ; пер. с англ. А. И. Григорьева, Э. Г. Тетерина ; под ред. Ю. А. Пентина. – Москва : Мир, 1966. – 411 с.
361. Чиргадзе Ю. Н. Инфракрасные спектры и структура полипептидов и белков / Ю. Н. Чиргадзе. – Москва : Наука, 1965. – 135 с.
362. Workman J. The Handbook of organic compounds : NIR, IR, R, and UV-Vis spectra featuring polymers and surfactants / J. Workman. – Academic Press, 2000. – 1493 p.
363. Литтл Л. Инфракрасные спектры адсорбированных молекул / Л. Литтл ; пер. с англ. А. А. Слинкина, В. И. Якерсона, Т. И. Титовой ; под ред. В. И. Лыгина. – Москва : Мир, 1969. – 514 с.
364. Mistry B. D. Handbook of spectroscopic data : Chemistry – UV, IR, PMR, CNMR and Mass Spectroscopy / B. D. Mistry. – Jaipur, India : Oxford book company, 2009. – 242 p.
365. Методы спектрального анализа / А. А. Бабушкин [и др.]. – Москва : Наука, 1962. – 510 с.
366. Stuart B. Infrared spectroscopy : fundamentals and applications / B. Stuart. – John Wiley & Sons, Ltd : 2004. – 203 p

367. Noel P. G. Roeges. A guide to the complete interpretation of infrared spectra of organic structures / Noel P. G. Roeges. – John Wiley & Sons, Inc., 1994. – 339 p.
368. Коваленко В. И. Структурно-кинетические особенности получения и термодеструкции нитратов целлюлозы. / В. И. Коваленко, В. Ф. Сопин, Г. М. Храпковский. – Москва : Наука., 2005. – 213 с.
369. Жбанков Р. Г. Инфракрасные спектры и структура углеводов / Р. Г. Жбанков. – Минск : Наука и техника, 1972. – 456 с.
370. Шляпочников В. А. Колебательные спектры алифатических нитросоединений / В. А. Шляпочников. – Москва : Наука, 1989. – 134 с.
371. Геньш К. В. Количественный анализ нитратов целлюлозы методом ИК-Фурье-спектроскопии / К. В. Геньш, П. В. Колосов, Н. Г. Базарнова // Химия растительного сырья. – 2010. – №1. – С. 63 – 66.
372. Fowler A.H.K. Cellulose and its derivatives: chemistry, biochemistry and applications / A.H.K. Fowler, H.S. Munro, D.T. Clark // Cellulose and its derivatives / Edited by J.F. Kennedy [et al.]. – Chichester, England : Ellis Horwood, 1985. – P. 345 – 357.
373. Saunders C. W. Solution Infrared and Nuclear Magnetic Resonance Studies of Cellulose Nitrates / C. W. Saunders, L. T. Taylor // Applied Spectroscopy. – 1991. – Vol. 45, № 4. – P 604 – 610.
374. Панов В. П. Внутри- и межмолекулярные взаимодействия в углеводах / В. П. Панов, Р. Г. Жбанков. – Минск : Наука и техника, 1988. – 235 с.
375. Мухамадеева Р. М. Низкочастотная ИК-спектроскопия в исследовании структуры целлюлозы и нитратов целлюлозы / Р. М. Мухамадеева, Р. Г. Жбанков, В. Ф. Сопин, Г. Н. Марченко // Успехи химии. – 1993. – Т. 62, № 4. – С. 351 – 364.
376. Магонов С. Н. Сканирующая туннельная микроскопия полимеров и родственных материалов / С. Н. Магонов // Высокомолекулярные соединения. – 1996. – Т.38, № 6. – С. 143 – 182.
377. Сканирующая зондовая микроскопия биополимеров / под ред. И. В. Яминского. – Москва : Научный мир, 1997. – 88 с.



378. Scanning Probe Microscopy Image Processing Software "FemtoScan Online"  
– Moscow : Advanced Technologies Center, [spm@nanoscopy.org](mailto:spm@nanoscopy.org)
379. Эллисометрия – метод исследования поверхности / отв. ред.  
А. В. Ржанов. – Новосибирск : Наука, 1983. – 180 с.
380. Хмельницкий Р. А. Хромато-масс-спектрометрия / Р. А. Хмельницкий,  
Е. С. Бродский. – Москва : Химия, 1984. – 216 с.
381. Практикум по ионному обмену : учебное пособие / В. Ф. Селеменев [и др.].  
– Воронеж : Издательство Воронежского государственного  
университета, 2004. – 160 с.
382. Синтез и исследование сорбционных свойств полимеров с отпечатками  
4-гидроксibenзойной кислоты / С. Г. Дмитриенко [и др.] // Журнал  
аналитической химии. – 2006. – Т. 61, № 1. – С. 18 – 23.
383. Закономерности взаимодействия алифатических аминокислот с водой /  
Ю. А. Черенкова [и др.] // Сорбционные и хроматографические  
процессы. – 2008. – Т.8. Вып. 2. – С. 314 – 319.
384. Черенкова Ю. А. Состояние воды в клиноптилолитовом туфе,  
содержащем алифатическую аминокислоту / Ю. А. Черенкова, Д. Л.  
Котова, Т. А. Крысанова // Сорбционные и хроматографические  
процессы. – 2009. – Т. 9. – Вып. 4. – С. 515 – 520.
385. Теория и практика компьютерного моделирования нанообъектов:  
Справочное пособие / Т. А. Романова [и др.]. – Красноярск : ИПЦ КГТУ,  
2002. – 223 с.
386. Теория неоднородного электронного газа / Н. Марч [и др.]. – Москва :  
Мир, 1987. – 400 с.
387. Parr R. G. Density functional theory of atoms and molecules. / R. G. Parr, W.  
Yang. –New York : Oxford University Press, 1989. – 302 p.
388. Handbook of solvents / Editor by G. Wyrych. – Chem. Tec. Publishing, 2001.  
– 1675 p.
389. Mulliken R. S. A new electroaffinity scale: together with data on valence states  
and on valence ionization potentials and electron affinities / R. S. Mulliken //  
Journal of Chemical Physics. – 1934. – Vol. 2, № 11. – P. 782 – 793.

390. Заводов И. А. Оптимизация геометрии и расчет нормальных колебаний метил – N – метилуретана и метил – N –  $\alpha$  –нафтилуретана различными методами квантовой химии / И. А. Заводов, В. В. Зверев, Л. И. Маклаков // Журнал структурной химии. – 2003. – Т.44, №3. – С. 437 – 445.
391. Свойства элементов : справочник / М. Е. Дриц [и др.] ; под ред. М. Е. Дрица. – Москва : Metallurgia, 1985. – 671 с.
392. Кребс Г. Основы кристаллохимии неорганических соединений / Г. Кребс ; пер. с немец. Э. Г. Жукова [и др.]; под ред. Н. П. Лужной, А. А. Левина. – Москва : Мир, 1971. – 394 с.
393. Физико-химические свойства окислов : справочник / сост. Г. В. Самсонов [и др.] ; под ред. Г. В. Самсонова. – Москва : Metallurgia, 1978. – 471 с.
394. Мастеров В. А. Серебро, сплавы и биметаллы на его основе / В. А. Мастеров, Ю. В. Саксонов. – Москва : Metallurgia, 1979. – 293 с.
395. Использование нингидриновой реакции для количественного определения  $\alpha$ -аминокислот в различных объектах : Методические рекомендации / А. В. Симонян [и др.]. – Волгоград, 2007. – 106 с.
396. Пат.2282185 Российская Федерация, МПК G01N 31/00 G01N 27/00 C07C 229/08. Способ определения глицина в водных растворах / Калач А.В., Шульгин В.А., Селеменев В.Ф., Ситников А.И., Зяблов А.Н. : заявитель и патентообладатель Воронежская гостехнологическая академия. – № 2005121883/04 ; заявл. 11.07.2005 ; опубл. 20.08.2006, Бюл №23.
397. Пат. 111674 Российская Федерация, МПК(51) G01N30/64. Установка для определения аминокислот после ионообменного разделения технологических растворов / Зяблов А.Н. [и др.] : заявитель и патентообладатель Воронежский госуниверситет. – №2011133804/28 ; заявл. 11.08.2011 ; опубл. 20.12.2011, Бюл. № 35.
398. Дерфель К. Статистика в аналитической химии / К. Дерфель ; пер. с нем. Л. Н. Петровой ; под ред. Ю. П. Адлера. – М. : Мир, 1994. – 268 с.
399. Гмурман В. Е. Теория вероятностей и математическая статистика : учебное пособие для вузов / В. Е. Гмурман.– Москва : Высшая школа, 2003. - 479 с.

400. Кристиан Г. Аналитическая химия : в 2 томах. / Г. Кристиан ; пер. с англ. А. В. Гармаша, Н. В. Колычевой, Г. В. Прохоровой. – Москва : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2009. – Т.1. – 623 с.
401. Дворкин В. И. Метрология и обеспечение качества количественного химического анализа / В. И. Дворкин. – Москва : Химия, 2001. – 263 с.
402. Смагунова А. Н. Методы математической статистики в аналитической химии : учебное пособие / А. Н. Смагунова, О. М. Карпукова. – Ростов-на-Дону : Феникс, 2012. – 346 с.
403. Хемометрика / М. А. Шараф, Д. Л. Иллмэн, Б. Р. Ковальски ; пер. с англ. А. Н. Мариничева, А. К. Чарыкова ; под ред. И. А. Ибрагимова и А. Н. Чарыкова. – Ленинград : Химия, 1989. – 272 с.
404. РМГ 61-2010. Рекомендации по межгосударственной стандартизации. Государственная система обеспечения единства измерений. Показатели точности, правильности, прецизионности методик количественного химического анализа. Методы оценки. – Введены в действие Приказом Росстандарта от 13.12.2011 № 1064-ст. – Москва : Стандартинформ, 2012. – 59 с.
405. Kanazawa K. Quartz crystal microbalance as a sensor to characterize macromolecular assembly dynamics / K. Kanazawa, Nam-Joon Cho // *Journal of Sensors*. – 2009. – Vol. 2009. – P. 1 – 17.
406. Svilainis L. Power amplifier for ultrasonic transducer excitation / L. Svilainis, G. Motiejūnas // *Ultragarsas*. – 2006. – Vol. 58, № 1. – P. 30 – 36.
407. A Study of Depletion Layer Effects on Equivalent Circuit Parameters Using an Electrochemical Quartz Crystal Impedance System / Qingji Xie [et al.] // *Analytical Chemistry*. – 1999. – Vol. 71, № 20. – P. 4649 – 4656.
408. Muramatsu H. Computation of equivalent circuit parameters of quartz crystals in contact with liquids and study of liquid properties / H. Muramatsu, E. Tamiya, I. Karube // *Analytical Chemistry*. – 1988. – Vol. 60, № 19. – P. 2142 – 2146.

409. Rodahl M. QCM operation in liquids: an explanation of measured variations in frequency and q factor with liquid conductivity / M. Rodahl, F. Höök, B. Kasemo // *Analytical Chemistry*. – 1996. – Vol. 68, № 13. – P. 2219 – 2227.
410. Jouko Kankare. Method for measuring the losses and loading of a quartz crystal microbalance / Jouko Kankare, Kari Loikas, Mikko Salomäki // *Analytical Chemistry*. – 2006. – Vol. 78, № 6. – P. 1875 – 1882.
411. Duncan-Hewitt W.C. Four-layer theory for the acoustic shear wave sensor in liquids incorporating interfacial slip and liquid structure / W.C. Duncan-Hewitt, M. Thompson // *Analytical Chemistry*. – 1992. – Vol. 64, № 1. – P. 94 – 105.
412. Effects of interface slip and viscoelasticity on the dynamic response of droplet quartz crystal microbalances / Han Zhuang [et al.] // *Analytical Chemistry*. – 2008. – Vol. 80, № 19. – P. 7347 – 7353.
413. Resonator/oscillator response to liquid loading / S. J. Martin [et al.] // *Analytical Chemistry*. – 1997. – Vol. 69, № 11. – P. 2050 – 2054.
414. Voinova M. V. Internal and interfacial friction in the dynamics of soft/solid interfaces / M. V. Voinova, M. Jonson, B. Kasemo // *Physica Scripta*. – 1999. – Vol. 59. – P. 391 – 396.
415. Mengsu Yang. Multiple chemical information from the thickness shear mode acoustic wave sensor in the liquid phase / Mengsu Yang, Michael Thompson // *Analytical Chemistry*. – 1993. – Vol. 65, № 9. – P. 1158 – 1168.
416. Seok-Won Lee. Determination of the viscoelastic properties of polymer films using a compensated phase-locked oscillator circuit / Seok-Won Lee, W. D. Hinsberg, K. K. Kanazawa // *Analytical Chemistry*. – 2002. – Vol. 74, № 1. – P. 125 – 131.
417. Electroacoustic polymer microchip as an alternative to quartz crystal microbalance for biosensor development / J. Gamby [et al.] // *Analytical Chemistry*. – 2008. – Vol. 80, № 23. – P. 8900 – 8907.
418. Real-time detection of organic compounds in liquid environments using polymer-coated thickness shear mode quartz resonators / Rupa Patel [et al.] // *Analytical Chemistry*. – 2000. – Vol. 72, № 20. – P. 4888 – 4898.

419. Ультразвук : маленькая энциклопедия / И. П. Голямина. – Москва : Издательство «Советская энциклопедия», 1979. – 400 с.
420. Лепендин Л. Ф. Акустика / Л. Ф. Лепендин. – Москва : Высшая школа, 1978. – 448 с.
421. Акустика : справочник / А. П. Ефимов [и др.] ; под ред. М. А. Сапожкова. – Москва : Радио и связь, 1989. – 336 с.
422. Красильников В. А. Введение в акустику / В. А. Красильников. – Москва : Издательство МГУ, 1992. – 152 с.
423. Зяблов А.Н. Импедансная модель функционирования пьезокварцевого сенсора в системе «сенсор–селективное покрытие–жидкая фаза» / А.Н. Зяблов, В.Ф. Селеменев // Сорбционные и хроматографические процессы. – 2013. – Т.13, Вып.5. – С. 695 – 703.
424. Пьезоэлектрические резонаторы : справочник / В. Г. Андросова [и др.] ; под ред. П. Е. Кандыбы, П. Г. Позднякова. – Москва : Радио и связь, 1992. – 392 с.
425. Глюкман Л. И. Пьезоэлектрические кварцевые резонаторы / Л. И. Глюкман. – Москва : Радио и связь, 1981. – 232 с.
426. Гутин Л. Я. Избранные труды / Л. Я Гутин. – Ленинград : Судостроение, 1977. – 537 с.
427. Чедд Г. Звук / Г. Чедд ; пер. с англ. Г. И. Кузнецова ; под ред. С. Б. Гуревича. – Москва : Мир, 1975. – 206 с.
428. Римский-Корсаков А.В. Электроакустика / А.В. Римский-Корсаков. – Москва : Связь, 1973. – 272 с.
429. Фурдуев В. В. Электроакустика / В. В. Фурдуев. – Москва–Ленинград : Издательство Технико-теоретичой литературы, 1948. – 515 с.
430. Шарапов В. М. Пьезоэлектрические датчики / В. М. Шарапов, М. П. Мусиенко, Е. В. Шарапова ; под ред. В. М. Шарапова. – Москва : Техносфера, 2006. – 632 с
431. Иофе В. К. Бытовые акустические системы / В. К. Иофе, М. В. Лизунков. – Москва : Радио и связь, 1984. – 96 с.

432. Мэзон У. Пьезоэлектрические кристаллы и их применения в ультраакустике / У. Мэзон. Пер. с англ. ; под ред. А. В. Шубникова, С. И. Ржевкина. – Москва : Издательство иностранной литературы, 1952. – 447 с.
433. Альтшуллер Г. Б. Кварцевая стабилизация частоты / Г. Б. Альтшуллер. – Москва : Связь, 1974. – 272 с.
434. Пейн Г. Физика колебаний и волн / Г. Пейн ; пер. с англ. А. А. Колоколова ; под ред. Г. В. Скродского. – Москва : Мир, 1979. – 389 с.
435. Крылов В. В. Основы теории излучения и рассеяния звука / В. В. Крылов. – Москва : Издательство МГУ, 1989. – 118 с.
436. Михайлов И. Г. Поглощение ультразвуковых волн в жидкостях / И. Г. Михайлов, С. Б. Гуревин // Успехи физических наук, 1948. – Т. XXXV, – Вып. 1. – С. 1 – 34.
437. Бреховских Л. М. Акустика слоистых сред / Л. М. Бреховских, О. А. Годин. – Москва : Наука. Главная редакция физико-математической литературы, 1989. – 416 с.
438. Шендеров Е. Л. Излучение и рассеяние звука / Е. Л. Шендеров. – Ленинград : Судостроение, 1989. – 304 с.
439. Ландау Л. Д. Теоретическая физика : учебное пособие : в 10 т. / Л. Д. Ландау, Е. М. Лифшиц. – Москва : Наука. Главная редакция физико-математической литературы, 1986. – Т. VI. : Гидродинамика. – 736 с.
440. Шутилов В. А. Основы физики ультразвука : учебное пособие / В. А. Шутилов. – Ленинград : Издательство Ленинградского университета, 1980. – 280 с.
441. Рейнер М. Реология / М. Рейнер ; пер. с англ. Н. И. Малинина ; под ред. Э. И. Григолюка. – Москва : Наука, 1965. – 223 с.
442. Малкин А. Я. Реология : концепции, методы, приложения / А. Я. Малкин, А.И. Исаев. – Санкт-Петербург : Профессия, 2007. – 560 с.
443. Лазарев А. Н. Колебательные спектры и строение силикатов / А. Н. Лазарев. – Ленинград : Наука, 1968. – 347 с.

444. Young G. J. Immersion calorimetry studies of the interaction of water with silica surfaces / G. J. Young, T. P. Bursh // *Journal of Colloid Science*. – 1960. – Vol. 15, № 4. – P. 361 – 369.
445. Айлер Р. Химия кремнезема : в 2-х частях / Р. Айлер ; пер. с англ. Л. Т. Журавлева ; под ред. В. П. Прянишникова. – Москва : Мир, 1982. – Ч. 2. – 712 с.
446. Салем Р. Р. Теория двойного слоя / Р. Р. Салем. – Москва : ФИЗМАТЛИТ, 2003. – 104 с.
447. Дамаскин Б. Б. Введение в электрохимическую кинетику : учеб. пособие для студентов хим. спец. ун-тов. / Б. Б. Дамаскин, О. А. Петрий. – Москва : Высшая школа, 1983. – 400 с.
448. Егорова Е. В. Поверхностные явления и дисперсные системы / Е. В. Егорова, Ю. В. Поленов. – Иваново : Ивановский государственный химико-технологический университет, 2008. – 84 с.
449. Beranek L. L. Acoustics / L. L. Beranek. – Woodbury, New York : Acoustical Society of America, 1993. – 491 p.
450. Алешин Н. П. Ультразвуковая дефектоскопия : справочное пособие / Н. П. Алешин, В. Г. Лупачев. – Минск : Высшая школа, 1987. – 271 с
451. Boldyreva E. V. Structural distortion of the  $\alpha$ ,  $\beta$ , and  $\gamma$ -polymorphs of glycine on cooling / E. V. Boldyreva, T. N. Orebushehak, E. S. Shutova // *Z. Kristallogr.* – 2003. – V. 218. – S. 366 – 376.
452. Meindert Boij. Hydrophobicity of amino-acid molecules / Meindert Boij, Gus Somsen // *Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions*. – 1982. – V. 78, № 1. – P. 2851 – 2860.
453. Абросимов В. К. Объемные свойства  $\alpha$ -аминокислот в предельно разбавленных водных растворах при различных температурах / В. К. Абросимов, Г. В. Сибрина // *Известия АН СССР. Серия. Химия*. – 1989. – № 6. – С. 1256 – 1260.
454. Афанасьев В. Н. Структурные характеристики гидратных комплексов аминокислот в водных растворах / В. Н. Афанасьев, Е. Ю. Тюнина, В. В. Рябова // *Журнал структурной химии*. – 2004. – Т. 45, № 5. – С. 883 – 888.

455. Гидрофобная гидратация аминокислот / А. Г. Захаров [и др.] // Журнал физической химии. – 1991. – Т. 65, №2. – С.316 – 321.
456. Bhattacharyya M. M. Ion-solvent interaction of amino acids. The role of the «zwitterionic» and the «ionic» forms in the modification of water structure over the temperature range 25–45°C / M. M. Bhattacharyya, M. Sengupta // Bulletin of the Chemical Society of Japan. –1990. – V. 61. – P. 4107 – 4112.
457. Stokes R. H. Viscosity of Electrolytes and Related Properties / R. H. Stokes, R. Mills. – New York : Pergamon Press, 1965. – 212 с.
458. Харнед Г. Физическая химия растворов электролитов / Г. Харнед, Б. Оуэн. - Москва : Издательство иностранной литературы, 1952. – 628 с.
459. Devine W. Viscosity B-Coefficients at 15 and 25°C for Glycine,  $\beta$ -Alanine, 4-Amino-n-butyric Acid, and  $\gamma$ -Amino-n-hexanoic Acid in Aqueous Solution / W. Devine, B. M. Lowe // Journal of the Chemical Society. (A), 1997. – P. 2113 – 2116.
460. Apparent molar volumes and viscosity B-coefficients of some  $\alpha$ -amino acids in aqueous solutions from 278.15 to 308.15 K / Zhenning Yan [et al.] // Thermochemica Acta, 1999. – Vol. 334. – P. 17 – 27.
461. Глесстон С. Теория абсолютных скоростей реакций / С. Глесстон, К. Лейдлер, Г. Эйринг – Москва : Издательство иностранной литературы, 1948. – 583 с.
462. Studies in the physical chemistry of amino acids, peptides and related substances. I. The apparent molal volume and the electrostriction of the solvent / E. J. Cohn [et al.] // Journal of the American Chemical Society. – 1934. – Vol. 56. – P. 784 – 794.
463. Padova J. Densities and molar volumes of electrolytes in mixed solvents / J. Padova // Journal of Chemical Physics.– 1963. – Vol.39, №10. – С.2599 – 2602.
464. Padova J. Solvation Approach to Ion Solvent Interaction / J. Padova // Journal of Chemical Physics. – 1964. – Vol. 40, №3. – С. 691 – 694.
465. Зяблов А. Н. Кажущиеся молярные объемы и реологические свойства аминокислот в водных растворах / А. Н Зяблов, Т. В. Елисеева, В. Ф. Селеменев // Журнал физической химии.–2003.–Т.77, №12. –С.2175–2177.



466. The volumetric and thermochemical properties of aqueous solutions of L-valine, L-leucine and L-isoleucine of 288.15, 298.15, 313.15 and 328.15 K / M. M. Duke [et al.] // *Canadian Journal of Chemistry*. – 1992. – V.70, № 6. – P. 1489 – 1494.
467. Millero F. J. The molal volumes of electrolytes / F. J. Millero // *Chemical Reviews*. – 1971. – Vol. 71, № 2. – P. 147 – 176.
468. Theoretical study for partial molar volume of amino acids and polypeptides by the three-dimensional reference interaction site model / Yuichi Harano [et al.] // *Journal of Chemical Physics*. – 2001. – Vol. 114, № 21. – P. 9506 – 9511.
469. Awadhesh K. Mishra. Apparent molal volumes of amino acids, N-acetylamino acids, and peptides in aqueous solutions / Awadhesh K. Mishra, Jagdish C. Ahluwalia // *Journal of Physical Chemistry*. – 1984. – Vol. 88. – P. 86 – 92.
470. Tarlok S. Banipal. Apparent molar volumes and viscosities of some amino acids in aqueous sodium acetate solutions at 298.15 K / Tarlok S. Banipal, Damanjit Kaur, Parampaul K. Banipal // *Journal of Chemical and Engineering Data*. – 2004. – Vol. 49. – P. 1236 – 1246.
471. Замятнин А. А. Дилатометрия растворов белков / А. А. Замятнин. – Москва : Наука, 1973. – 101 с.
472. Cohn E. J. Proteins, amino acids and peptides as ions and dipolar ions / E. J. Cohn, J. T. Edsall. – New York : Reinhold Publ. Corp., 1943. – 686 p.
473. Шахпаронов М. И. Введение в современную теорию растворов / М. И. Шахпаронов. – Москва : Высшая школа, 1976. – 296 с.
474. Филиппов Л. П. Явления переноса / Л. П. Филиппов. – Москва : Издательство МГУ, 1986. – 120 с.
475. Гиршфельдор Дж. Молекулярная теория газов и жидкостей / Дж. Гиршфельдор, Ч. Кертисс, Р. Берд ; пер. с англ. ; под ред. Е. В. Ступоченко. – Москва : Издательство иностранной литературы, 1961. – 928 с.
476. Рид Р. Свойства газов и жидкостей / Р. Рид, Т. Шервуд ; пер. с англ. Б. И. Соколова, Е. И. Нортмана ; под ред. В. Б. Когана – Ленинград : Химия, 1971. – 704 с.

477. Столяров Е. А. Расчет физико-химических свойств жидкостей / Е. А. Столяров, Н. Г. Орлова. – Ленинград : Химия, 1976. – 112 с.
478. Бретшнайдер С. Свойства газов и жидкостей : инженерные методы расчета / С. Бретшнайдер ; пер. с польск. П. Г. Романкова. – Москва : Химия, 1966. – 535 с.
479. Энергии активации вязкого течения и коэффициенты диффузии дипептидов и аминокислот в водных растворах / Зяблов А. Н. [и др.] // Журнал физической химии. – 2008. – Т.82, №2. – С. 384 – 386.
480. Надь Ш. Б. Диэлектрометрия / Ш. Б. Надь. – М. : Энергия, 1976. – 200 с.
481. Диэлектрическая релаксация аминокислот в водных растворах. / Ю. А. Гусев [и др.] // Физико-химическая механика и лиофильность дисперсных систем. – Киев : Наукова думка, 1974. – № 6. – С.24 – 27.
482. Михайлов И. Г. Основы молекулярной акустики / И. Г. Михайлов, В. А. Соловьев, Ю. П. Сырников. – Москва : Наука, 1964. – 460 с.
483. Афанасьев В. Н. Адиабатическая сжимаемость и некоторые особенности гидратации дипептидов в растворах / В. Н. Афанасьев, Е. Ю Тюнина, В. В. Рябова // Журнал физической химии. – 2004. – Т. 78, № 6. – С. 1045 – 1049.
484. Чекунова М. Д. Адиабатическая сжимаемость и гидрофобная гидратация амидов N-ацетилпроизводных аминокислот / М. Д. Чекунова, В. Н. Афанасьев // Известия вузов. Серия : Химия и химическая технология. – 2005. – Т. 48. – Вып. 5. – С. 17 – 20.
485. Дакар Г. М. Исследование акустическим методом межмолекулярных взаимодействий в разбавленных водных растворах неэлектролитов / Г. М. Дакар, П. А. Хакимов, М. Л. Корицова // Журнал физической химии. – 1992. – Т. 66, № 1. – С. 200 – 203.
486. Ragouramane D. Ultrasonic studies on the influence of some amino acids on molecular interactions in aqueous solutions of ethanol / Ragouramane D., Rao A. S. // Indian Journal of Chemistry. – 1998. – Vol. 37, № 7. – P. 659 – 662.
487. Балдев Р. Применение ультразвука / Р. Балдев, В. Раджендран, П. Паланичами. – Москва : Техносфера, 2006. – 576 с.

488. Onsager L. Irreversible processes in electrolytes. Diffusion, conductance, and viscous flow in arbitrary mixtures of strong electrolytes / L. Onsager, R.M. Fuoss // *Journal of Physical Chemistry*. – 1932. – Vol. 36. – P. 2689 – 2778.
489. Стрельникова О. Ю. Исследование концентрационных зависимостей и энергий активации молярных электропроводностей водных растворов аминокислот / О. Ю. Стрельникова, И. В. Аристов // *Труды молодых ученых*. – 2000. – № 2. – С. 92 – 95.
490. Бутырская Е. В. Компьютерная химия : основы теории и работа с программами Gaussian и Gauss View / Е. В. Бутырская. – Москва : СОЛОН-ПРЕСС, 2011. – 224 с.
491. Молекулярное моделирование : теория и практика / Х.-Д. Хельтье [и др.]. – Москва : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2010. – 318 с.
492. Theoretical study of solvent effect on intermolecular proton transfer of glycine / E. Kassab [et al.] // *Journal of Molecular Structure : Teochem*. – 2000. – Vol. 531. – P. 267 – 282.
493. Prabhakar R. A density functional theory study of concerted mechanism for proton exchange between amino acid side chains water/ R. Prabhakar, M. R. A. Blomberg, P. E. M. Siegbahn // *Theoretical Chemistry Accounts*. – 2000. – Vol. 104. – P.461 – 470.
494. Ab initio исследование ассоциатов анилина и н-пропиламина с диметилсульфоксидом, изобутиронитрилом и N-метилпиперидином / Н. А. Новаков [и др.]// *Журнал структурной химии*. – 2005. – Т.46, №1. – С.161–165.
495. Alizaden R. Theoretical study of structure, stability and infrared spectra of hydrogen bonding complexes pairing N-nitrosodietanolamine and one to five water molecules / R. Alizaden, N. M. Najafi // *Journal of Structural Chemistry*. – 2008. – Vol. 49, № 4 – С. 649 – 654.
496. Структурная самоорганизация в растворах и на границе раздела фаз / Отв.ред. А. Ю. Цивадзе. – Москва : Издательство ЛКИ, 2008. – 544 с.
497. Гидратация нейтральных аминокислот в разных ионных формах / А. Н. Зяблов [и др.] // *Журнал физической химии*. – 2001. – Т. 75, № 3. – С.545 – 548.

498. Карякин А. В. Состояние воды в органических и неорганических соединениях / А. В. Карякин, Г. А.Кривенцова. – М. : Наука, 1973. – 176 с.
499. Юхневич Г. В. Инфракрасная спектроскопия воды / Г. В. Юхневич. – Москва : Наука, 1973. – 116 с.
500. Пиментел Дж. Водородная связь / Дж. Пиментел, О. Мак-Клеллан : пер. с англ. М. О. Буланина, Г. С. Денисова, Д. Н. Щепкина ; под ред. В. М. Чулановского. – Москва : Мир, 1964. – 462 с.
501. Иогансен А. В. Инфракрасная спектроскопия и спектральное определение энергии водородной связи / А. В. Иогансен // Водородная связь. – Москва : Наука, 1981. – С. 112 – 155.
502. Piezoelectric crystal thermogravimetric analyzer for temperature-programmed analysis of deposited films / D. E. Henderson [et al.] // Analytical Chemistry. – 1982. – Vol. 54, № 12. – P. 2067 – 2072.
503. Проблемы аналитической химии / Научный совет по аналитической химии ОХНМ РАН. – Москва : Наука, 2010. – Т. 14 : Химические сенсоры / под ред. Ю. Г. Власова. – 2011. – 399 с.
504. Полиимиды – новый класс термостойких полимеров / Н. А. Адрова [и др.]. – Ленинград : Наука, 1968. – 211 с.
505. Котова Д. Л. Термический анализ ионообменных материалов / Д. Л. Котова, В. Ф. Селеменев. – Москва : Наука, 2002. – 156 с.
506. Термогравиметрический анализ полимеров с молекулярным отпечатком валина / Е. С. Семилетова [и др.] // Сорбционные и хроматографические процессы. – 2012. – Т.12, Вып. 5. – С.734 – 738.
507. Polymer networks / M. Gordon, T.C. Ward, R.S. Whytncy ; ed. A.J. Chomppff, S. Newman. – New York : Plenum Press., 1974. – 493 p.
508. Соколова С. А. Особенности структуры ионообменных полиамидокислотных мембран, синтезированных при различных температурах / С. А. Соколова, О. В. Дьяконова, А. Н. Зяблов // Сорбционные и хроматографические процессы. – 2009. – Т.9. – Вып.6. – С.1002 – 1007.

509. Анохина А. П. Физико-химические свойства водно-этанольных растворов аминокислот / А. П. Анохина, А. Н. Зяблов, В. Ф. Селеменев // Материалы III Всеросс. научно-методич. конференции «Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Создание новых физиологически активных веществ». – Воронеж, 2007. – Ч. 1. – С.38 – 40.
510. Колегов В. И. Влияние побочных реакций на молекулярно-массовые характеристики полиамидокислот / В. И. Колегов // Высокомолекулярные соединения. – 1976. – Т. А18, № 8. – С.1689 –1695.
511. Казицына Л. А. Применение УФ-, ИК- и ЯМР-спектроскопии в органической химии / Л. А. Казицына, Н. Б. Куплетская. – Москва : Высшая школа, 1977. – С. 42 – 48.
512. Целлюлоза и ее производные / под ред. Н. Байклза, Л. Сегала ; пер. с англ. З. А. Роговина. – Москва : Мир, 1974. – Т. 1. – 499 с.
513. Рейтлингер С. А. Проницаемость полимерных материалов / С. А. Рейтлингер. – Москва : Химия, 1974. – 272 с.
514. Состояние поверхности частично и полностью имидизированных мембран на основе полиамидокислоты / А. Н. Зяблов [и др.] // Сорбционные и хроматографические процессы. – 2004. – Т.4. – Вып. 4. – С. 244 – 248.
515. Дьяконова О. В. Особенности структуры полиамидокислотных мембран в зависимости от температуры синтеза / О. В. Дьяконова, С. А. Соколова, А. Н. Зяблов, Ю. А. Жиброва // Сорбционные и хроматографические процессы. – 2007. – Т.7. – Вып.5. – С.873 – 877.
516. Дьяконова О. В. Структурные характеристики поверхностей мембранных материалов различной химической природы по данным сканирующей зондовой микроскопии / О. В. Дьяконова, С. А. Соколова, А. Н. Зяблов // Вестник Воронежского аграрного университета. – 2011 – Вып. 4 (31). – С.55 – 58.
517. Исследование состояния поверхности мембранных материалов методом сканирующей зондовой микроскопии / О. В. Дьяконова [и др.] //

- Сорбционные и хроматографические процессы. – 2008. – Т.8. – Вып.5. – С.863 – 868.
518. Жиброва Ю. А. Гидратация слабоосновного ионообменника MG-1 в основной и цитратной формах / Ю. А. Жиброва, А. Н. Зяблов, В. Ф. Селеменев // Журнал физической химии.– 2008. –Т.82, №5. – С.996 – 998.
519. Роговин З. А. Химия целлюлозы / З. А. Роговин. – Москва : Химия, 1972. – 520 с.
520. Зяблов А. Н. Локальный анализ аминокислот методом зондовой микроскопии с нанометровым пространственным разрешением / А.Н. Зяблов, Т. В. Елисеева, А. В. Калач, В. Ф. Селеменев // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2006. – Т.5, №4. – С. 936 – 938.
521. Зяблов А. Н. Сканирующая туннельная микроскопия в исследовании структуры молекулы лизина / А. Н. Зяблов, Д. С. Долгих, Т. В. Елисеева, В. Ф. Селеменев, Л. А. Битюцкая, И. С. Суровцев // Журнал структурной химии. – 2001. – Т. 42, № 3. – С.601 – 604.
522. Полимеры с молекулярными отпечатками для пьезокварцевых сенсоров. Сообщение 2. Анализ морфологии поверхности пленки коллоксилина / Ю. А. Жиброва, А. Н. Зяблов [и др.] // Сорбционные и хроматографические процессы. – 2008. – Т.8. – Вып. 5. – С.853 – 857.
523. Анализ морфологии поверхности модифицированного пьезокварцевого резонатора / А. Н. Зяблов [и др.] // Сорбционные и хроматографические процессы. –2006. – Т.6. – Вып.5. – С.869 – 874.
524. Зяблов А. Н. Анализ поверхности пьезокварцевого резонатора методом сканирующей зондовой микроскопии / А. Н. Зяблов // Сорбционные и хроматографические процессы. – 2006. – Т.6. – Вып.6. – С.1419 – 1423.
525. Моделирование структуры и стабильности комплексов глицина с полимером на основе полиамидокислоты / А. Н. Зяблов [и др.] // Сорбционные и хроматографические процессы. – 2008. – Т.8. – Вып.6. – С.1002 – 1007.
526. Мишина А. А. Моделирование полимеров с молекулярными отпечатками глицина на основе полиамидокислоты и коллоксилина /

- А. А. Мишина, А. Н. Зяблов, В. Ф. Селеменев // Известия Вузов. Серия: Химия и химич.технология. – 2010. – Т.53. – Вып. 4. – С. 20 – 24.
527. Kowalska A. A computational investigation of the interactions between harmane and the functional monomers commonly used in molecular imprinting / A. Kowalska, A. Stobiecka, S. Wysocki // Journal of Molecular Structure : Teochem. – 2009. – Vol. 901, № 1 – 3. – С. 88 – 95.
528. Атамась А. А. Расчет методом Монте-Карло энергетических и структурных характеристик водных растворов этанола / А. А. Атамась, Н. А. Атамась, Л. А. Булавин // Журнал физической химии. – 2004. – Т. 78, №6. – С. 1062 – 1067.
529. Dong C. Development of a model rational design of molecular imprinted polymer: computational approach for combined molecular dynamics/quantum mechanics calculations/ Dong C., Guo Z., Qi J.// Analytica Chimica Acta. – 2009. – Vol. 908, №3. – С. 1023 – 1027.
530. Chao Y. Structure and spectra of the hydrogen bonding complexes formed by 2-pyridone / Y. Chao, S. Ninghai, W. Shi // Journal of Physical Chemistry. – 2007. – Т.81, №12. – С. 2198 – 2204.
531. Брык М. Т. Вода в полимерных мембранах / М. Т. Брык, И. Д. Атаманенко // Химия и технология воды. – 1990. – Т.12, № 5. –С. 398 – 435.
532. Кудринская В. А. Синтез и исследование сорбционных свойств полимеров с молекулярными отпечатками кверцетина / В. А. Кудринская, С. Г. Дмитриенко, Ю. А. Золотов // Вестник Московского университета. Серия 2. Химия, 2009. – Т. 50, № 3. – С. 156 – 163.
533. Кудринская В. А. Влияние растворителя на сорбционные свойства полимеров с молекулярными отпечатками кверцетина / В. А. Кудринская, С. Г. Дмитриенко // Сорбционные и хроматографические процессы. – 2009. – Т. 9. – Вып. 6. – С. 824 – 829.
534. Зяблов А. Н. Определение глицина и глицил-глицина в водных и спиртовых растворах с применением пьезорезонансного сенсора / А. Н. Зяблов, А. В. Калач, В. Ф. Селеменев // Журнал аналитической химии. – 2006. – Т.61, №12. – С.1313 – 1316.

535. Применение полимера с молекулярным отпечатком фенилаланина в анализе крови потенциометрическим методом / Л. М. Захарова, О. П. Красникова, А. Н. Зяблов [и др.] // Сорбционные и хроматографические процессы. – 2008. – Т.8. – Вып.3. – С.530 – 532.
536. Калач А. В. Возможность использования пьезорезонансного сенсора для определения глицина в водных растворах / А. В. Калач, В. Ф. Селеменев, А. Н. Зяблов // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2006. – Т.5, № 1. – С.169 – 170.
537. Калач А. В. Введение в сенсорный анализ / А. В. Калач, А. Н. Зяблов, В. Ф. Селеменев. – Воронеж : Научн.книга, 2007. – 164 с.
538. Калач А. В. Сенсоры в анализе газов и жидкостей / А. В. Калач, А. Н. Зяблов, В. Ф. Селеменев. – Воронеж : ЛИО, 2011. – 240 с.
539. Пьезорезонатор как детектор  $\alpha$ - и  $\beta$ -аланина в водных растворах / А. Н. Зяблов [и др.] // Журнал аналитической химии. – 2009. – Т. 64, № 9. – С. 988 – 990.
540. Dual quartz crystal microbalance oscillator circuit. Minimizing effects due to liquid viscosity, density, and temperature / S. Bruckenstein [et al.] // Analytical Chemistry. – 1994. – Vol. 66, № 11. – P. 1847–1852.
541. Локтева И. А. Определение аминокислот в водных растворах по изменению частоты колебаний пьезосенсора / И. А. Локтева, А. Н. Зяблов, А. В. Калач, В. Ф. Селеменев // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2006. – Т.5, № 4. – С.933 – 935.
542. Селеменев В. Ф. Определение глицина и глицил-глицина в водных и спиртовых растворах с использованием акустического сенсора / В. Ф. Селеменев, А. Н. Зяблов, А. В. Калач // Заводская лаборатория. Диагностика материалов. – 2007. – Т.73, № 7. – С. 17 – 20.
543. Определение глицина в водных растворах пьезосенсором, модифицированным полимером с молекулярным отпечатком / А.Н. Зяблов [и др.] // Журнал аналитической химии. – 2010. – Т. 65, № 1. – С.93 – 95.



544. Тенденции развития медицинской промышленности / В. И. Дорофеев [и др.] // Фармацевтические производители. – 2001. – №4 (18). – С. 172 – 175.
545. Проблемы аналитической химии / Научный совет по аналитической химии ОХНМ РАН. – Москва : АГРАМАК-МЕДИА, 2013. – Т. 16 : Фармацевтический анализ / под ред. Г. К. Будникова, С. Ю. Гармонова. – 2013. – 778 с.
546. Полимеры с молекулярными отпечатками для пьезокварцевых сенсоров  
Сообщение 1. Анализ лекарственных препаратов, содержащих глицин / Ю. А. Жиброва, А. Н. Зяблов [и др.] // Сорбционные и хроматографические процессы. – 2008. – Т.8. – Вып. 4. – С.686 – 688.
547. Зяблов А. Н. Детектирование аминокислот в препарате «ВСАА» пьезокварцевыми сенсорами, модифицированными полимерами с молекулярными отпечатками / А. Н. Зяблов, Т. С. Моничева, В. Ф. Селеменев // Аналитика и контроль. – 2012. – Т. 16, № 4. – С. 406 – 409.
548. Садовникова М. С. Пути применение аминокислот в промышленности / М. С. Садовникова, В. М. Беликов // Журнал аналитической химии. – 1978. – Т.47, № 2. – С. 357–379.
549. Детектирование валина модифицированным пьезосенсором при ионообменном выделении / А. Н. Зяблов [и др.] // Журнал аналитической химии. – 2013. – Т.68, № 4. – С.331 – 333.
550. Шпигун Л. К. Проточно-инжекционный анализ / Л. К. Шпигун, Ю. А. Золотов. – Москва : Знание, 1990. – 42 с.
551. Микробиологическое производство биологически активных веществ и препаратов / В. А.Быков [и др.]. – Москва : Высшая школа, 1987. – 143 с.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ**

Результаты статистической обработки вискозиметрических измерений  
водных растворов аминокислот

$C$ , моль/дм <sup>3</sup>	$T$ , К	$\eta_s$ , мПа·с	$S$	$Sr$ , %	$\pm\Delta$
Глицин					
0,100	293,15	1,0252	0,0003	0,03	0,0005
0,050		1,0150	0,0001	0,01	0,0002
0,025		1,0110	0,0003	0,03	0,0005
0,010		1,0077	0,0002	0,02	0,0003
0,100	298,15	0,9085	0,0002	0,02	0,0003
0,050		0,9021	0,0003	0,03	0,0004
0,025		0,8982	0,0003	0,04	0,0006
0,010		0,8955	0,0003	0,04	0,0005
0,100	303,15	0,8122	0,0003	0,04	0,0005
0,050		0,8071	0,0002	0,02	0,0003
0,025		0,8043	0,0003	0,03	0,0004
0,010		0,8019	0,0002	0,02	0,0003
$\alpha$ -Аланин					
0,100	293,15	1,0290	0,0001	0,01	0,0002
0,050		1,0182	0,0002	0,02	0,0004
0,025		1,0120	0,0002	0,02	0,0004
0,010		1,0081	0,0003	0,03	0,0006
0,100	298,15	0,9121	0,0002	0,02	0,0005
0,050		0,9044	0,0003	0,03	0,0006
0,025		0,8986	0,0002	0,02	0,0004
0,010		0,8956	0,0002	0,02	0,0005
0,100	303,15	0,8155	0,0003	0,04	0,0007
0,050		0,8083	0,0004	0,04	0,0009
0,025		0,8048	0,0003	0,03	0,0006
0,010		0,8021	0,0003	0,03	0,0006
Валин					
0,100	293,15	1,0406	0,0003	0,03	0,0005
0,050		1,0252	0,0002	0,02	0,0003
0,025		1,0157	0,0003	0,03	0,0004
0,010		1,0095	0,0003	0,03	0,0005
0,100	298,15	0,9213	0,0002	0,02	0,0003
0,050		0,9098	0,0003	0,03	0,0004
0,025		0,9015	0,0004	0,05	0,0007
0,010		0,8966	0,0004	0,05	0,0006
0,100	303,15	0,8210	0,0004	0,05	0,0006
0,050		0,8114	0,0003	0,04	0,0005
0,025		0,8063	0,0003	0,03	0,0004
0,010		0,8027	0,0003	0,04	0,0005

## Продолжение таблицы 1.

$C$ , моль/дм <sup>3</sup>	$T$ , К	$\eta_s$ , мПа·с	$S$	$Sr$ , %	$\pm\Delta$
Лейцин					
0,100	293,15	1,0536	0,0002	0,02	0,0004
0,050		1,0328	0,0002	0,02	0,0005
0,025		1,0195	0,0003	0,03	0,0007
0,010		1,0114	0,0002	0,02	0,0005
0,100	298,15	0,9299	0,0003	0,03	0,0006
0,050		0,9154	0,0003	0,03	0,0006
0,025		0,9042	0,0003	0,04	0,0007
0,010		0,8975	0,0002	0,02	0,0004
0,100	303,15	0,8317	0,0003	0,03	0,0006
0,050		0,8176	0,0002	0,02	0,0004
0,025		0,8088	0,0003	0,03	0,0006
0,010		0,8039	0,0004	0,04	0,0009
Изолейцин					
0,100	293,15	1,0520	0,0003	0,02	0,0006
0,050		1,0308	0,0002	0,02	0,0004
0,025		1,0183	0,0004	0,03	0,0009
0,010		1,0113	0,0002	0,02	0,0005
0,100	298,15	0,9291	0,0002	0,02	0,0005
0,050		0,9131	0,0003	0,03	0,0006
0,025		0,9046	0,0004	0,04	0,0009
0,010		0,8971	0,0003	0,03	0,0008
0,100	303,15	0,8286	0,0002	0,02	0,0004
0,050		0,8152	0,0003	0,03	0,0006
0,025		0,8084	0,0003	0,04	0,0008
0,010		0,8034	0,0003	0,03	0,0006

Результаты статистической обработки денситометрических измерений  
водных растворов аминокислот

$C$ , моль/дм <sup>3</sup>	$T$ , К	$\rho$ , г/см <sup>3</sup>	$S$	$Sr$ , %	$\pm\Delta$
Глицин					
0,100	293,15	1,0012	0,0002	0,02	0,0003
0,050		0,9997	0,0003	0,03	0,0004
0,025		0,9989	0,0003	0,03	0,0003
0,010		0,9985	0,0004	0,04	0,0005
0,100	298,15	0,9997	0,0003	0,03	0,0004
0,050		0,9985	0,0003	0,03	0,0004
0,025		0,9978	0,0002	0,02	0,0003
0,010		0,9973	0,0004	0,04	0,0005
0,100	303,15	0,9983	0,0003	0,03	0,0004
0,050		0,9970	0,0002	0,02	0,0003
0,025		0,9963	0,0004	0,04	0,0005
0,010		0,9959	0,0003	0,03	0,0003
$\alpha$ -Аланин					
0,100	293,15	1,0012	0,0002	0,02	0,0003
0,050		0,9997	0,0002	0,02	0,0004
0,025		0,9989	0,0003	0,03	0,0004
0,010		0,9985	0,0004	0,04	0,0006
0,100	298,15	1,0000	0,0002	0,02	0,0004
0,050		0,9985	0,0003	0,03	0,0005
0,025		0,9978	0,0005	0,05	0,0007
0,010		0,9973	0,0003	0,03	0,0004
0,100	303,15	0,9985	0,0003	0,03	0,0004
0,050		0,9971	0,0002	0,02	0,0003
0,025		0,9963	0,0003	0,03	0,0005
0,010		0,9959	0,0002	0,02	0,0003
Валин					
0,100	293,15	1,0015	0,0003	0,03	0,0006
0,050		0,9999	0,0001	0,01	0,0003
0,025		0,9991	0,0002	0,02	0,0004
0,010		0,9986	0,0003	0,03	0,0007
0,100	298,15	1,0002	0,0002	0,02	0,0006
0,050		0,9988	0,0003	0,03	0,0006
0,025		0,9979	0,0002	0,02	0,0005
0,010		0,9974	0,0003	0,03	0,0007
0,100	303,15	0,9987	0,0002	0,02	0,0005
0,050		0,9973	0,0002	0,02	0,0006
0,025		0,9965	0,0002	0,02	0,0006
0,010		0,9960	0,0001	0,02	0,0004

## Продолжение таблицы 2.

$C$ , моль/дм <sup>3</sup>	$T$ , К	$\rho$ , г/см <sup>3</sup>	$S$	$Sr$ , %	$\pm\Delta$
Лейцин					
0,100	293,15	1,0022	0,0002	0,02	0,0003
0,050		1,0002	0,0002	0,02	0,0004
0,025		0,9992	0,0002	0,02	0,0003
0,010		0,9986	0,0003	0,03	0,0005
0,100	298,15	1,0009	0,0003	0,03	0,0004
0,050		0,9990	0,0002	0,02	0,0003
0,025		0,9980	0,0003	0,03	0,0005
0,010		0,9974	0,0002	0,02	0,0004
0,100	303,15	0,9993	0,0003	0,03	0,0004
0,050		0,9975	0,0003	0,03	0,0005
0,025		0,9966	0,0004	0,04	0,0006
0,010		0,9960	0,0003	0,03	0,0004
Изолейцин					
0,100	293,15	1,0021	0,0003	0,03	0,0004
0,050		1,0002	0,0002	0,02	0,0003
0,025		0,9992	0,0002	0,02	0,0004
0,010		0,9986	0,0003	0,03	0,0005
0,100	298,15	1,0008	0,0002	0,02	0,0003
0,050		0,9989	0,0003	0,03	0,0004
0,025		0,9980	0,0002	0,02	0,0004
0,010		0,9974	0,0003	0,03	0,0005
0,100	303,15	0,9991	0,0003	0,03	0,0004
0,050		0,9974	0,0002	0,02	0,0003
0,025		0,9966	0,0003	0,03	0,0005
0,010		0,9960	0,0002	0,02	0,0003

Результаты статистической обработки диэлькометрических измерений  
водных растворов аминокислот

$C$ , моль/дм <sup>3</sup>	$T$ , К	$\varepsilon$	$S$	$S_r$ , %	$\pm\Delta$
Глицин					
0,100	293	81,41	0,020	0,018	0,014
0,050		80,99	0,003	0,003	0,007
0,025		80,60	0,020	0,027	0,014
0,010		80,37	0,009	0,011	0,005
0,100	298	79,46	0,027	0,032	0,022
0,050		78,66	0,009	0,011	0,014
0,025		78,40	0,008	0,010	0,010
0,010		78,12	0,014	0,018	0,011
0,100	303	77,82	0,010	0,013	0,010
0,050		77,06	0,012	0,015	0,008
0,025		76,95	0,008	0,010	0,020
0,010		76,78	0,016	0,021	0,041
$\alpha$ -Аланин					
0,100	293	82,69	0,017	0,021	0,011
0,050		81,69	0,009	0,011	0,023
0,025		81,22	0,011	0,014	0,008
0,010		80,68	0,026	0,035	0,014
0,100	298	79,98	0,018	0,023	0,028
0,050		79,43	0,007	0,009	0,007
0,025		78,94	0,008	0,011	0,020
0,010		78,74	0,032	0,045	0,019
0,100	303	78,27	0,014	0,020	0,018
0,050		77,81	0,019	0,026	0,012
0,025		77,47	0,017	0,024	0,027
0,010		77,26	0,029	0,046	0,017
Валин					
0,100	293	83,39	0,017	0,022	0,043
0,050		82,20	0,014	0,018	0,035
0,025		81,60	0,015	0,020	0,009
0,010		81,00	0,011	0,014	0,028
0,100	298	80,83	0,014	0,018	0,022
0,050		79,77	0,020	0,027	0,021
0,025		79,39	0,008	0,011	0,005
0,010		79,25	0,023	0,030	0,016
0,100	303	79,01	0,015	0,021	0,014
0,050		78,24	0,006	0,008	0,006
0,025		77,78	0,015	0,020	0,010
0,010		77,66	0,029	0,041	0,072

## Продолжение таблицы 3.

$C$ , моль/дм <sup>3</sup>	$T$ , К	$\varepsilon$	$S$	$Sr$ , %	$\pm\Delta$
Изолейцин					
0,100	293	84,29	0,013	0,016	0,009
0,050		82,65	0,011	0,014	0,008
0,025		81,97	0,009	0,012	0,012
0,010		81,58	0,012	0,015	0,015
0,100	298	81,69	0,012	0,015	0,011
0,050		80,33	0,008	0,010	0,007
0,025		79,89	0,010	0,013	0,007
0,010		79,45	0,012	0,016	0,011
0,100	303	79,78	0,011	0,015	0,012
0,050		79,03	0,004	0,005	0,003
0,025		78,60	0,009	0,012	0,009
0,010		78,10	0,011	0,015	0,013



Результаты статистической обработки кондуктометрических измерений  
удельной и молярной электропроводностей щелочных растворов

аминокислот

$C, M$	$R, Ом$	$S$	$Sr, \%$	$\Delta X$	$\chi, Ом^{-1} см^{-1}$	$S$	$Sr, \%$	$\pm \Delta$
Глицин								
$T = 293 K ; k = 0,474$								
0,025	110,33	0,005	0,004	0,003	0,00430	1,9E-07	0,0046	1,2E-07
0,0125	76,60	0,001	0,001	0,0003	0,00619	4,1E-08	0,0007	2,5E-08
0,005	65,00	0,0007	0,001	0,0004	0,00729	8,1E-08	0,0011	4,9E-08
0,0025	61,56	0,001	0,001	0,0006	0,00770	1,2E-07	0,0016	7,5E-08
$T = 298 K ; k = 0,457$								
0,025	101,61	0,003	0,003	0,002	0,00450	1,7E-07	0,0037	1,1E-07
0,013	69,05	0,001	0,002	0,0008	0,00662	1,4E-07	0,0020	8,1E-08
0,006	60,37	0,001	0,001	0,001	0,00757	1,2E-07	0,0015	7,0E-08
0,003	56,93	0,001	0,002	0,001	0,00803	1,6E-07	0,0020	9,9E-08
$T = 303 K ; k = 0,448$								
0,025	92,84	0,002	0,002	0,001	0,00483	9,3E-08	0,0019	5,6E-08
0,013	64,47	0,002	0,002	0,001	0,00695	1,6E-07	0,0024	9,5E-08
0,006	55,88	0,001	0,003	0,001	0,00802	1,9E-07	0,0025	1,1E-07
0,003	53,05	0,003	0,005	0,002	0,00844	4,5E-07	0,0053	3,0E-07
$\alpha$ -Аланин								
$T = 293 K ; k = 0,474$								
0,025	114,31	0,002	0,001	0,001	0,00415	6,1E-08	0,0015	3,5E-08
0,013	77,13	0,002	0,002	0,001	0,00615	1,3E-07	0,0023	8,1E-08
0,006	67,93	0,001	0,002	0,001	0,00698	1,6E-07	0,0022	8,9E-08
0,003	64,24	0,001	0,003	0,002	0,00738	1,7E-07	0,0024	2,8E-07
$T = 298 K ; k = 0,457$								
0,025	104,66	0,005	0,004	0,003	0,00437	1,9E-07	0,0044	1,1E-07
0,013	69,60	0,004	0,006	0,002	0,00657	3,8E-07	0,0059	2,0E-07
0,006	61,58	0,002	0,003	0,001	0,00742	2,6E-07	0,0035	1,4E-07
0,003	58,60	0,002	0,003	0,001	0,00780	2,2E-07	0,0028	1,5E-07
$T = 303 K ; k = 0,448$								
0,025	93,83	0,005	0,005	0,003	0,00477	2,6E-07	0,0054	1,5E-07
0,013	62,99	0,003	0,004	0,001	0,00711	3,2E-07	0,0045	1,7E-07
0,006	54,89	0,003	0,005	0,002	0,00816	4,1E-07	0,0050	2,4E-07
0,003	52,58	0,003	0,006	0,002	0,00852	4,9E-07	0,0058	3,3E-07

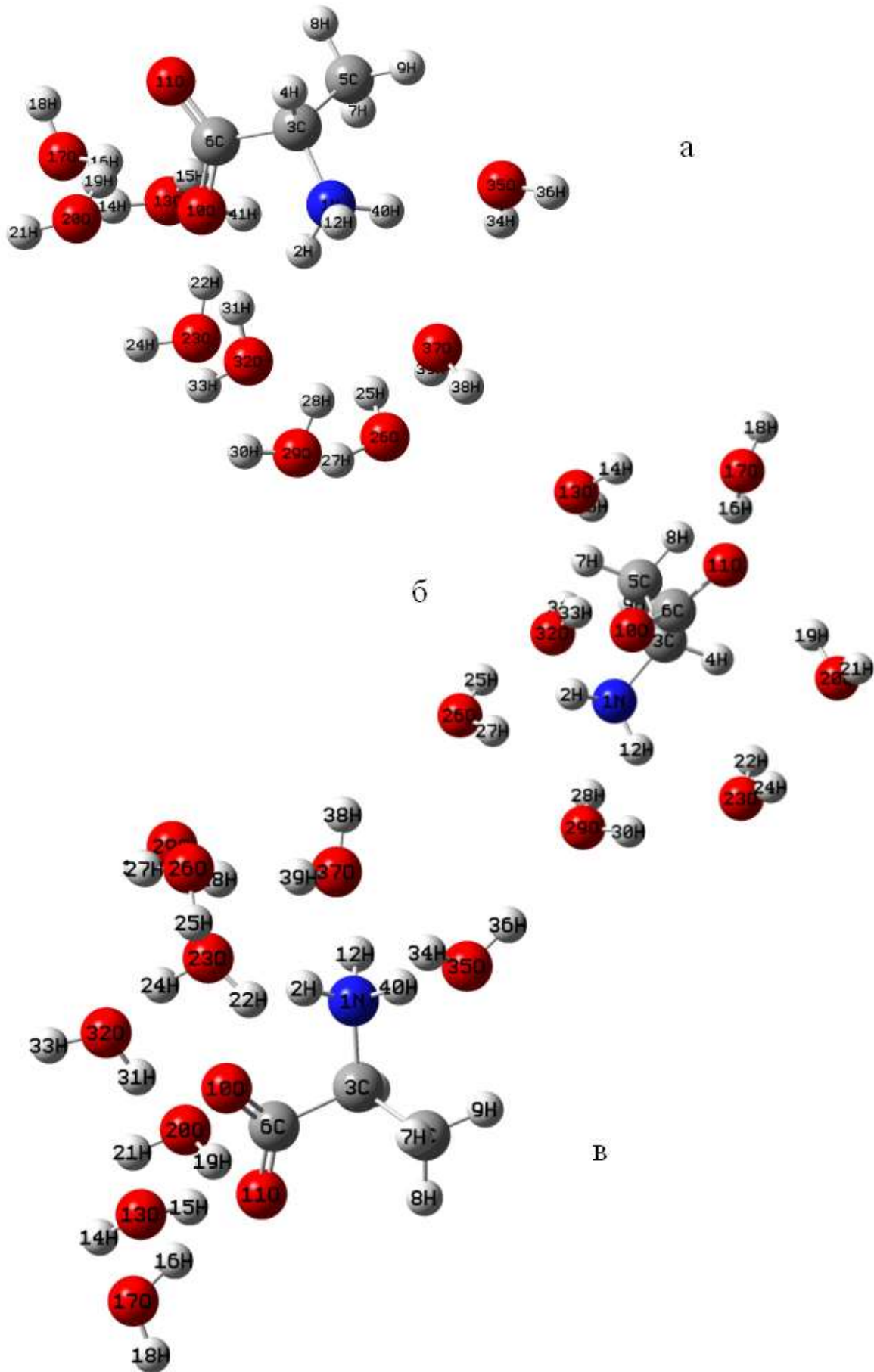
$C, M$	$R, Ом$	$S$	$Sr, \%$	$\Delta X$	$\chi, Ом^{-1} см^{-1}$	$S$	$Sr, \%$	$\pm \Delta$
Валин								
$T = 293 K ; k = 0,474$								
0,025	87,86	0,003	0,004	0,002	0,00539	2,9E-07	0,0041	1,8E-07
0,013	91,58	0,002	0,002	0,001	0,00518	1,5E-07	0,0024	9,2E-08
0,006	100,53	0,002	0,002	0,001	0,00472	1,4E-07	0,0024	8,2E-08
0,003	103,01	0,002	0,003	0,004	0,00460	1,5E-07	0,0027	2,4E-07
$T = 298 K ; k = 0,457$								
0,025	79,105	0,002	0,002	0,001	0,00578	1,3E-07	0,0022	6,9E-08
0,013	81,97	0,003	0,003	0,001	0,00558	1,7E-07	0,0030	9,1E-08
0,006	90,69	0,001	0,002	0,001	0,00504	7,7E-08	0,0015	4,1E-08
0,003	94,68	0,002	0,002	0,001	0,00483	8,4E-08	0,0018	5,7E-08
$T = 303 K ; k = 0,448$								
0,025	66,4	0,006	0,007	0,003	0,00675	3,4E-07	0,0067	1,9E-07
0,013	73,79	0,003	0,003	0,001	0,00607	1,4E-07	0,0029	7,6E-08
0,006	79,68	0,004	0,004	0,003	0,00562	1,9E-07	0,0043	1,1E-07
0,003	84,89	0,005	0,005	0,004	0,00528	2,2E-07	0,0052	1,5E-07
Изолейцин								
$T = 293 K ; k = 0,474$								
0,025	80,93	0,016	0,020	0,012	0,00586	1,2E-06	0,020	8,3E-07
0,013	90,1	0,062	0,069	0,035	0,00526	3,6E-06	0,0691	2,0E-06
0,006	95,94	0,002	0,002	0,001	0,00494	1,2E-07	0,002	6,4E-08
0,003	100,35	0,003	0,003	0,001	0,00472	1,3E-07	0,0026	6,6E-08
$T = 298 K ; k = 0,457$								
0,025	76,8	0,005	0,006	0,003	0,00595	3,6E-07	0,0060	2,1E-07
0,013	83,66	0,003	0,003	0,002	0,00546	1,9E-07	0,0034	1,1E-07
0,006	91,03	0,003	0,003	0,002	0,00502	1,6E-07	0,0032	9,1E-08
0,003	95,16	0,003	0,003	0,0044	0,00480	1,4E-07	0,0029	2,2E-07
$T = 303 K ; k = 0,448$								
0,025	66,91	0,003	0,004	0,002	0,00670	2,9E-07	0,0043	1,5E-07
0,013	73,91	0,003	0,004	0,002	0,00606	2,4E-07	0,0039	1,5E-07
0,006	80,42	0,004	0,004	0,006	0,00557	2,5E-07	0,004	1,8E-07
0,003	85,16	0,002	0,003	0,002	0,00526	1,5E-07	0,0028	1,1E-07

Результаты статистической обработки кондуктометрических измерений  
удельной и молярной электропроводностей солянокислых растворов

## аминокислот

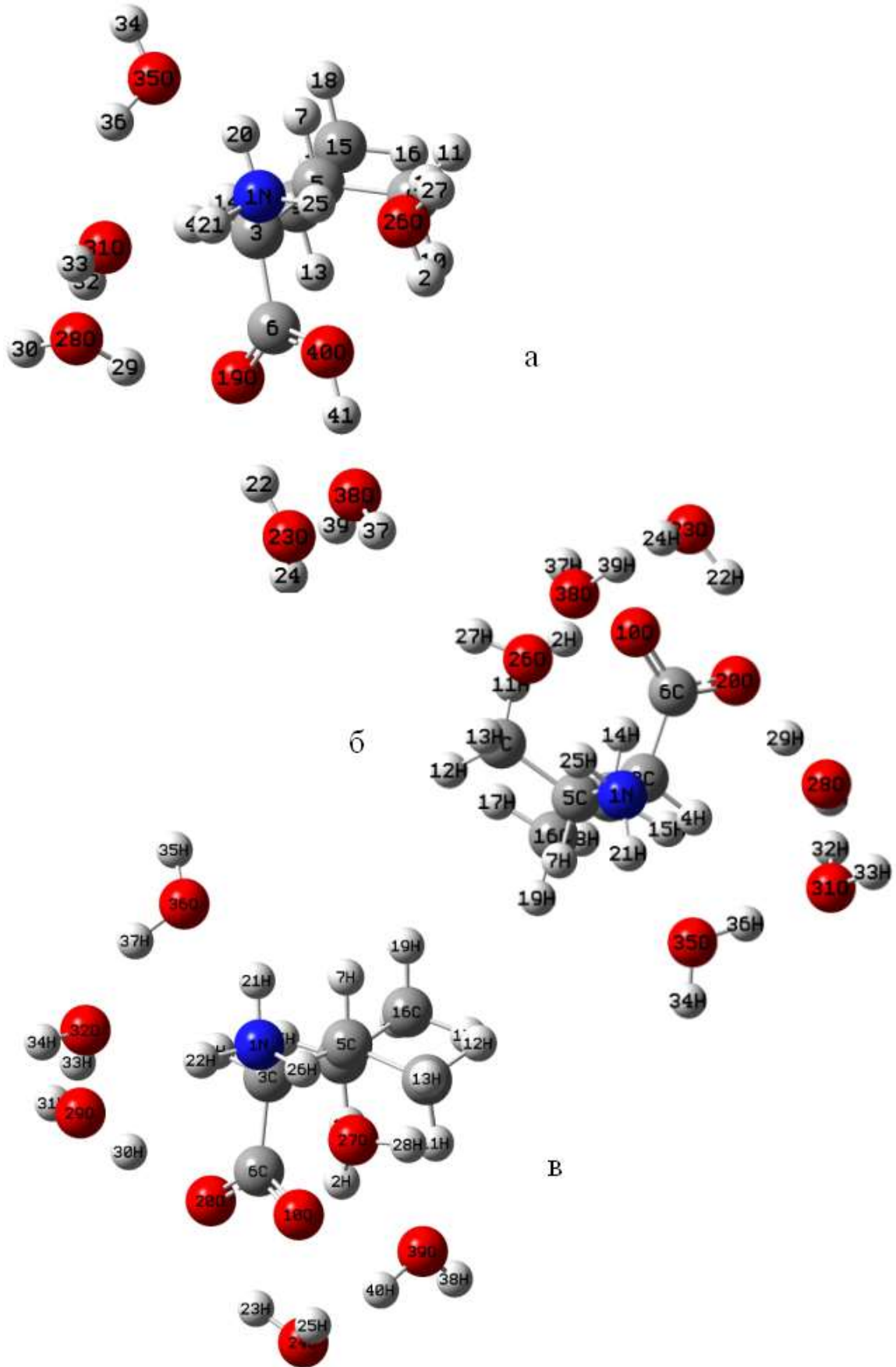
$C, M$	$R, Ом$	$S$	$Sr, \%$	$\Delta X$	$\chi, Ом^{-1}см^{-1}$	$S$	$Sr, \%$	$\pm\Delta$
Глицин								
$T = 293 K ; k = 0,474$								
0,025	33,76	0,001	0,004	0,001	0,01404	5,8E-07	0,0041	3,2E-07
0,0125	37,69	0,001	0,004	0,001	0,01258	4,5E-07	0,0036	2,8E-07
0,005	40,55	0,001	0,003	0,001	0,01169	3,9E-07	0,0033	2,3E-07
0,0025	42,50	0,002	0,004	0,001	0,01115	4,7E-07	0,0042	2,6E-07
$T = 298 K ; k = 0,457$								
0,025	30,64	0,001	0,003	0,001	0,01492	5,1E-07	0,0034	2,9E-07
0,013	34,42	0,001	0,003	0,001	0,01328	4,6E-07	0,003	2,7E-07
0,006	37,41	0,001	0,004	0,001	0,01222	4,8E-07	0,0039	2,7E-07
0,003	39,36	0,002	0,004	0,001	0,01161	4,4E-07	0,0038	2,5E-07
$T = 303 K ; k = 0,448$								
0,025	28,33	0,001	0,004	0,001	0,01581	7,1E-07	0,0045	4,3E-07
0,013	32,15	0,001	0,004	0,001	0,01393	5,6E-07	0,0040	3,4E-07
0,006	34,75	0,002	0,004	0,001	0,01289	5,9E-07	0,0043	3,1E-07
0,003	36,46	0,001	0,004	0,001	0,01229	4,8E-07	0,0039	2,6E-07
$\alpha$ -Аланин								
$T = 293 K ; k = 0,474$								
0,025	33,96	0,001	0,003	0,001	0,01396	4,8E-07	0,0034	3,4E-07
0,013	37,55	0,002	0,004	0,001	0,01262	5,3E-07	0,0042	2,9E-07
0,006	40,21	0,002	0,006	0,001	0,01179	6,6E-07	0,006	3,5E-07
0,003	42,47	0,002	0,004	0,001	0,01116	5,3E-07	0,0042	2,9E-07
$T = 298 K ; k = 0,457$								
0,025	30,95	0,001	0,005	0,001	0,01477	7,2E-07	0,0048	4,1E-07
0,013	35,24	0,002	0,005	0,001	0,01297	6,7E-07	0,0051	3,7E-07
0,006	37,22	0,002	0,006	0,001	0,01228	6,9E-07	0,0057	3,9E-07
0,003	39,58	0,002	0,005	0,001	0,01155	6,7E-07	0,0051	3,7E-07
$T = 303 K ; k = 0,448$								
0,025	28,41	0,001	0,004	0,001	0,01577	6,4E-07	0,0041	3,4E-07
0,013	32,37	0,001	0,002	0,0004	0,01384	3,4E-07	0,0025	2,1E-07
0,006	34,54	0,001	0,004	0,001	0,01297	6,3E-07	0,0049	4,5E-07
0,003	36,36	0,001	0,002	0,0005	0,01232	3,4E-07	0,0025	2,1E-07

$C, M$	$R, Ом$	$S$	$Sr, \%$	$\Delta X$	$\chi, Ом^{-1} см^{-1}$	$S$	$Sr, \%$	$\pm \Delta$
<b>Валин</b>								
$T = 293 K ; k = 0,474$								
0,025	34,14	0,001	0,004	0,001	0,01388	5,0E-07	0,0036	3,0E-07
0,013	37,29	0,001	0,004	0,001	0,01271	4,6E-07	0,0038	2,8E-07
0,006	39,09	0,001	0,004	0,001	0,01213	4,6E-07	0,0038	2,7E-07
0,003	42,74	0,001	0,003	0,002	0,01109	3,6E-07	0,0032	5,7E-07
$T = 298 K ; k = 0,457$								
0,025	31,4	0,002	0,005	0,001	0,01455	7,9E-07	0,0054	4,2E-07
0,013	34,79	0,001	0,004	0,001	0,01314	5,2E-07	0,0040	2,8E-07
0,006	36,01	0,002	0,004	0,001	0,01269	5,5E-07	0,0043	2,9E-07
0,003	40,6	0,001	0,003	0,001	0,01126	3,6E-07	0,0032	2,4E-07
$T = 303 K ; k = 0,448$								
0,025	28,85	0,001	0,004	0,001	0,01553	5,8E-07	0,0037	3,3E-07
0,013	31,39	0,001	0,004	0,001	0,01427	5,7E-07	0,0042	3,1E-07
0,006	33,2	0,001	0,002	0,0004	0,01349	3,2E-07	0,0024	1,9E-07
0,003	36,67	0,001	0,003	0,001	0,01222	4,3E-07	0,0035	2,9E-07
<b>Изолейцин</b>								
$T = 293 K ; k = 0,474$								
0,025	33,62	0,001	0,004	0,001	0,01410	5,9E-07	0,0042	4,2E-07
0,013	37,55	0,001	0,003	0,001	0,01262	3,9E-07	0,0032	2,2E-07
0,006	40,47	0,002	0,004	0,001	0,01171	4,5E-07	0,0038	2,4E-07
0,003	42,42	0,002	0,004	0,001	0,01117	4,1E-07	0,0036	2,2E-07
$T = 298 K ; k = 0,457$								
0,025	31,07	0,002	0,005	0,001	0,01471	7,3E-07	0,0049	4,2E-07
0,013	34,99	0,002	0,006	0,001	0,01306	7,6E-07	0,0058	4,2E-07
0,006	37,78	0,002	0,004	0,001	0,01210	4,9E-07	0,0041	2,8E-07
0,003	39,31	0,001	0,003	0,002	0,01163	3,7E-07	0,0032	5,9E-07
$T = 303 K ; k = 0,448$								
0,025	29,13	0,001	0,003	0,0005	0,01538	4,7E-07	0,0031	2,5E-07
0,013	32,88	0,001	0,003	0,001	0,01363	4,4E-07	0,0031	2,6E-07
0,006	34,93	0,001	0,004	0,001	0,01283	4,9E-07	0,0038	3,5E-07
0,003	36,56	0,001	0,003	0,001	0,01225	3,4E-07	0,0028	2,4E-07

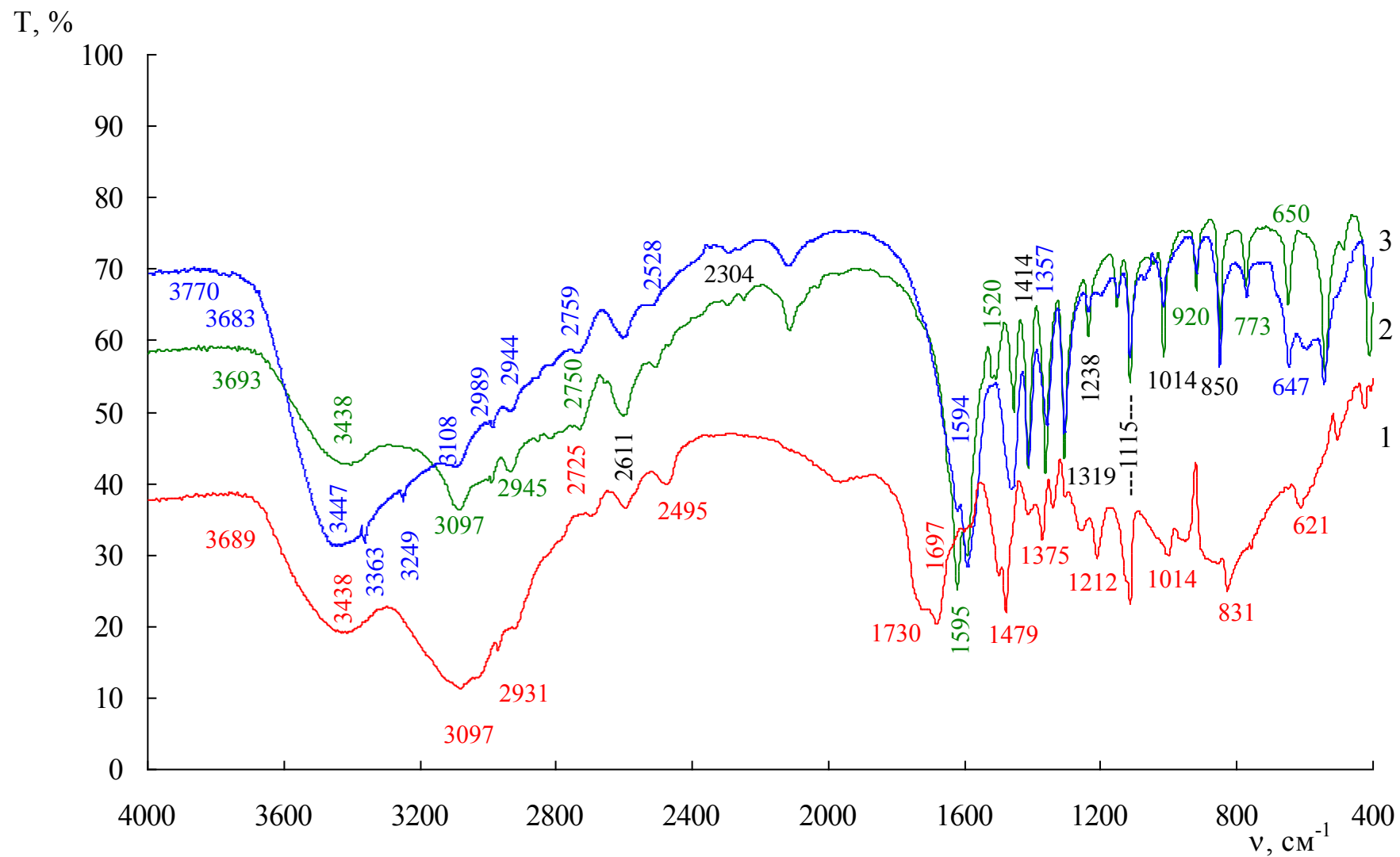


**Рис. 1.** Структуры ассоциатов различных ионных форм  $\alpha$ -аланина

а) катион; б) анион; в) биполярный ион

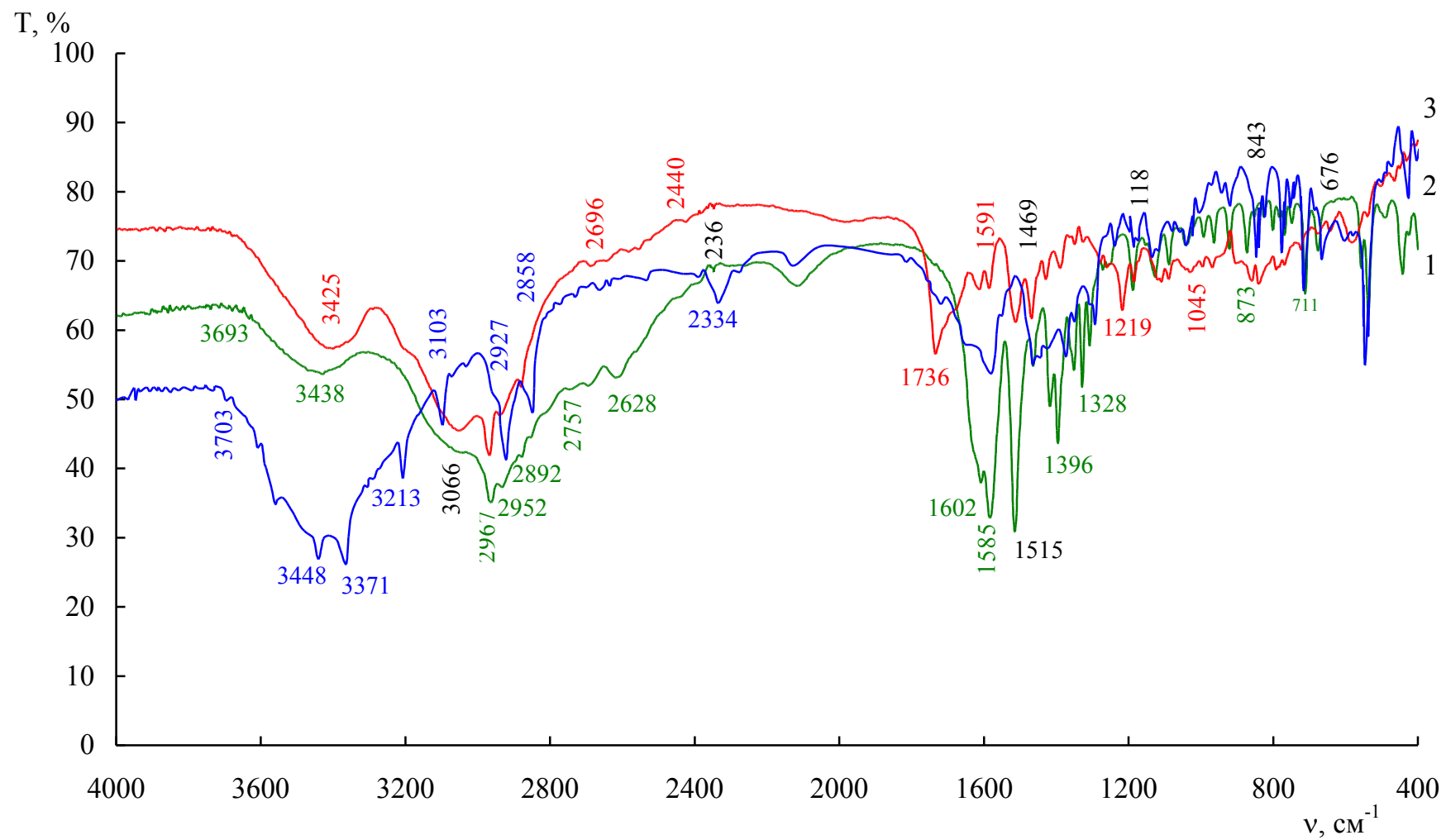


**Рис. 2.** Структуры ассоциатов различных ионных форм изолейцина  
 а) катион; б) анион; в) биполярный ион



**Рис. 3.** ИК-спектры  $\alpha$ -аланина в различных ионных формах

1 – катион; 2 – биполярный ион; 3 – анион



**Рис. 4.** ИК-спектры изолейцина в различных ионных формах

1 – биполярный ион; 2 – анион; 3 – катион



Отнесение колебаний для различных ионных форм аминокислот

	$\alpha\text{-Ala}^{\pm}$	$\alpha\text{-Ala}^+$	$\alpha\text{-Ala}^-$	$\text{Ile}^{\pm}$	$\text{Ile}^+$	$\text{Ile}^-$
Вал.С – Н	2945	2931	2947	2967; 2952	2972; 2954	2927
деф. С – Н	1414;1456	1414;1479	1414	1469; 1328	1469	1469
Деф. С – С	1115	1115	1115	1188; 1089	1188	1188
Вал.асс $\text{NH}_3^+$	3097	3097		3066	3066	
Вал.сим $\text{NH}_3^+$	2611	2611		2366	2366	
Деф.асс $\text{NH}_3^+$	1535	1620		1608	1647	
Деф.сим $\text{NH}_3^+$	1487	1558		1481	1491	
Вал.асс $\text{COO}^-$	1595		1594	1585		1585
Вал.сим $\text{COO}^-$	1363	1375	1357	1396		1375
Вал.С=О		1730			1736	1730
ОН в $\text{COOH}$	2750	2725		2757		
Вал. $\text{NH}_2$ св.			3447			3448
Вал. асс. $\text{NH}_2$			3108			3103
$\text{H}_2\text{O}$ адс	3693	3689	3683	3693		3703
Вал. С – С	920; 850	831	920; 850	873	843	849
Деф. $\text{CH}_2$	650	621	647	711	725	717
$\text{COO}^- \dots \text{NH}_3^+$	2117		2129	2129		2129
$\text{H}_2\text{O} \dots \text{H}_2\text{O}$	3438	3438		3438	3425	3431
$\text{H}_2\text{O} \dots \text{NH}_2$			3363			3371
$\text{COOH} \dots \text{H}_2\text{O}$		3473			3452	
$\text{H}_2\text{O} \dots \text{COO}^-$	3097		1393	3141		3213

Таблица 7.

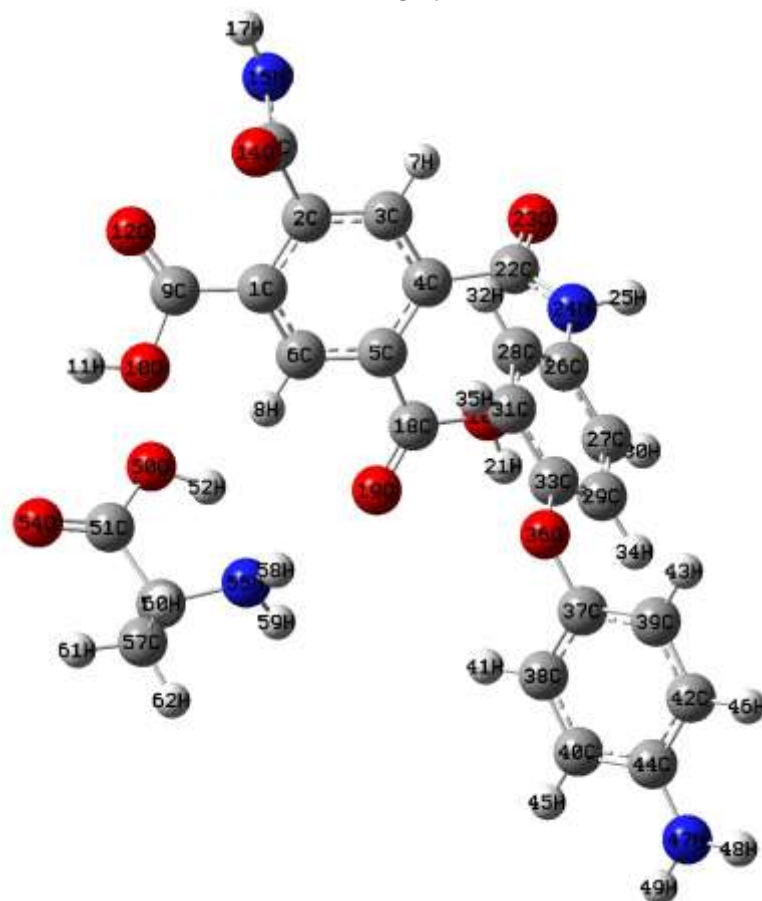
Энергии водородных связей ( $E_n$ , кДж/моль) и  
энтальпии гидратации ( $-\Delta H$ , кДж/моль) в системе аминокислота–вода

Ионная форма АК	3450 – 3500 $\text{см}^{-1}$ COOH...H <sub>2</sub> O		3440 – 3400 $\text{см}^{-1}$ H <sub>2</sub> O...H <sub>2</sub> O		3380 – 3360 $\text{см}^{-1}$ H <sub>2</sub> O...NH <sub>2</sub>		3100 – 3046 $\text{см}^{-1}$ H <sub>2</sub> O...COO <sup>-</sup>		3200 – 3120 $\text{см}^{-1}$ H <sub>2</sub> O...NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>	
	$-\Delta H$	$E_n$	$-\Delta H$	$E_n$	$-\Delta H$	$E_n$	$-\Delta H$	$E_n$	$-\Delta H$	$E_n$
$\alpha\text{-Ala}^\pm$	–		4,90	9,95	–		7,12	24,83	7,74	21,04
$\alpha\text{-Ala}^+$	4,5	8,42	4,90	9,95	–		–		8,04	24,83
$\alpha\text{-Ala}^-$	–		4,90	9,95	5,64	13,22	7,04	20,6	–	
Ile <sup>±</sup>	–	–	4,90	9,95	–	–	7,43	22,91	7,94	26,19
Ile <sup>+</sup>	4,74	19,34	5,03	10,52	–	–	–		7,94	26,19
Ile <sup>-</sup>	–	–	4,97	10,26	5,57	12,88	6,90	19,77	–	–

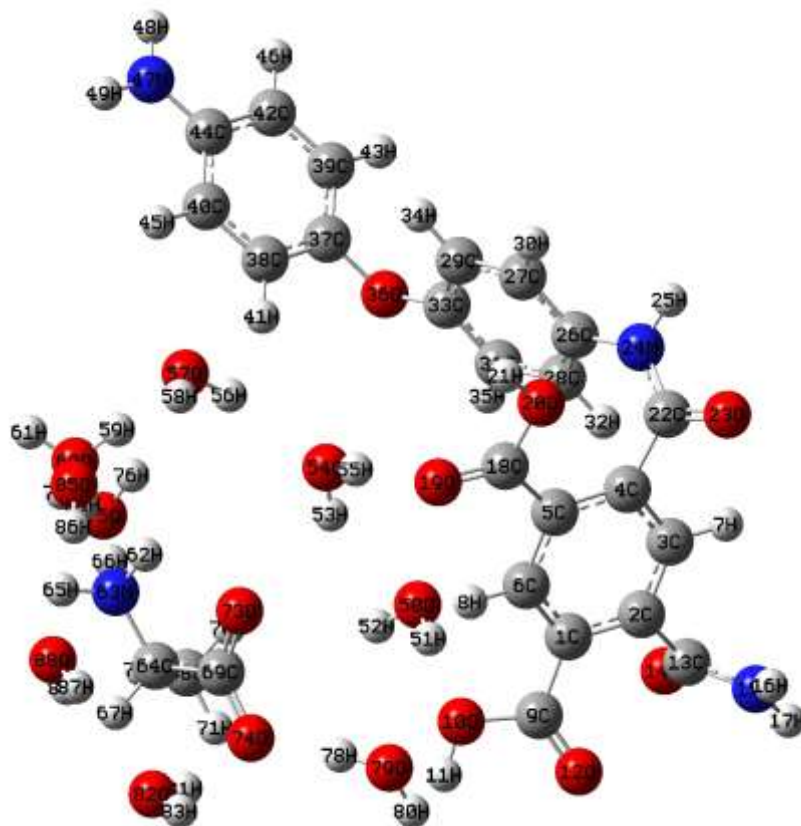
Таблица 8.

Частоты ( $\nu, \text{см}^{-1}$ ) и энергия водородных связей ( $E_n$ , кДж/моль) в  
оптимизированных структурах ассоциатов аминокислот

Ионная форма АК	Колебания COOH...H <sub>2</sub> O		Колебания H <sub>2</sub> O...H <sub>2</sub> O		Колебания H <sub>2</sub> O...NH <sub>2</sub>		Колебания H <sub>2</sub> O...COO <sup>-</sup>		Колебания H <sub>2</sub> O...NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>	
	$\nu$	$E_n$	$\nu$	$E_n$	$\nu$	$E_n$	$\nu$	$E_n$	$\nu$	$E_n$
$\alpha\text{-Ala}^\pm$	–	–	3448	9,26	–	–	3158	19,16	3184	18,72
$\alpha\text{-Ala}^+$	3530	8,58	3457	9,10	–	–	–	–	3265	17,34
$\alpha\text{-Ala}^-$	–	–	3381	9,39	3325	12,33	3171	18,94	–	–
Ile <sup>±</sup>	–	–	3446	9,75	–	–	3117	22,91	3168	16,17
Ile <sup>+</sup>	3498	10,34	3443	9,52	–	–	–	–	3210	15,19
Ile <sup>-</sup>	–	–	3442	9,26	3384	11,88	3214	19,77	–	–



а



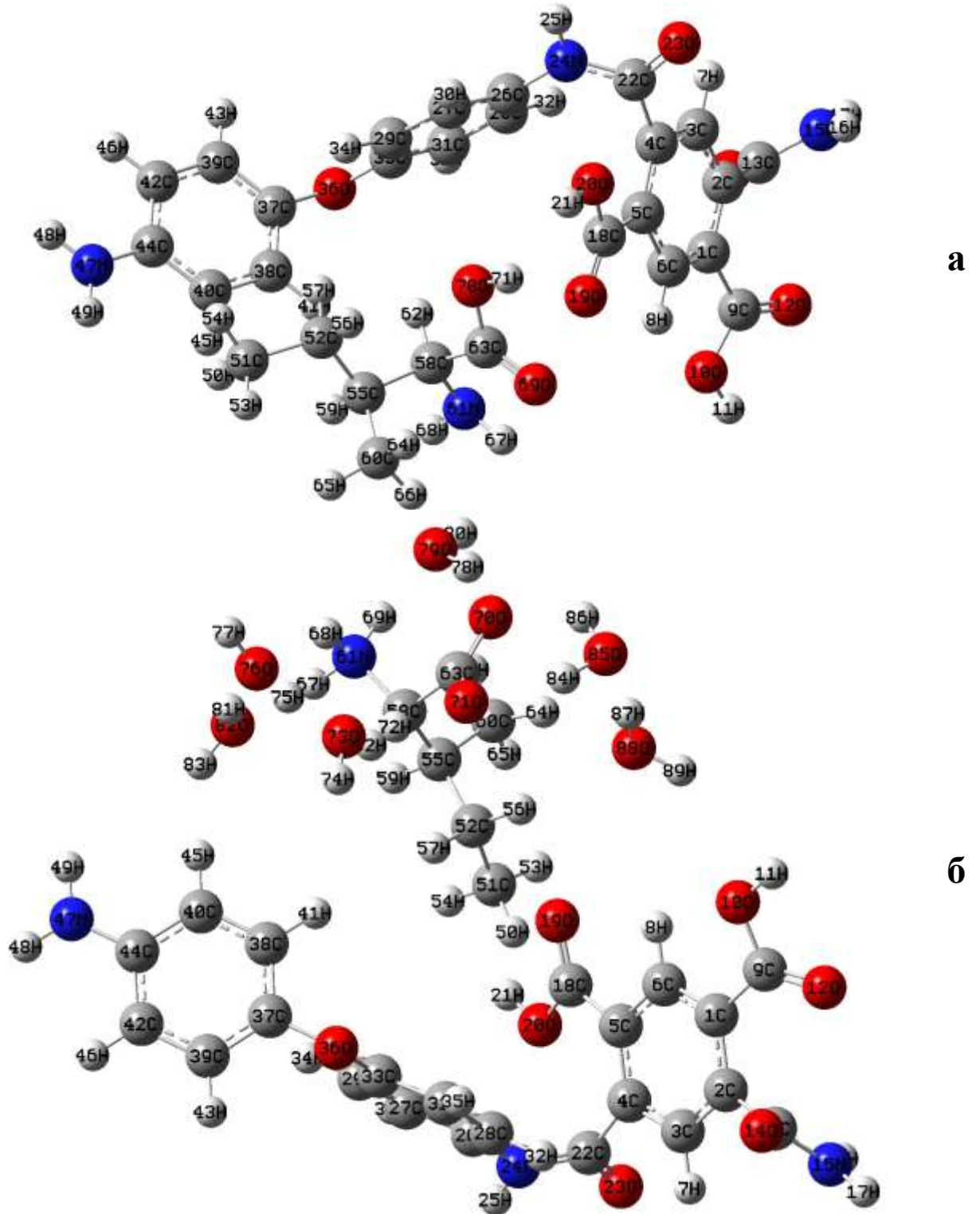
б

Рис. 5. Оптимизированная структура комплексов функционального мономера полиамидокислоты с  $\alpha$ -аланином  
а – без молекул воды; б – с молекулами воды

## Структурные характеристики оптимизированных комплексов

полиамидокислоты с  $\alpha$ -аланином и рассчитанные заряды Малликена

Группы атомов	Расстояние, нм		Атом	Заряды	
	а	б		а	б
C <sub>13</sub> – N <sub>15</sub>	0,1366	0,1350	C <sub>9</sub>	0,543	0,529
C <sub>22</sub> – N <sub>24</sub>	0,1369	0,1379	C <sub>13</sub>	0,516	0,527
C <sub>44</sub> – N <sub>47</sub>	0,1401	0,1392	C <sub>18</sub>	0,575	0,558
C <sub>9</sub> – O <sub>10</sub>	0,1354	0,1315	C <sub>22</sub>	0,502	0,503
C <sub>9</sub> – O <sub>12</sub>	0,1213	0,1229	C <sub>44</sub>	0,278	0,295
C <sub>13</sub> – O <sub>14</sub>	0,1219	0,1229	N <sub>15</sub>	–0,592	–0,619
C <sub>18</sub> – O <sub>19</sub>	0,1225	0,1223	N <sub>24</sub>	–0,591	–0,597
C <sub>18</sub> – O <sub>20</sub>	0,1333	0,1344	N <sub>47</sub>	–0,658	–0,658
C <sub>22</sub> – O <sub>23</sub>	0,1225	0,1221	O <sub>10</sub>	–0,488	–0,511
O <sub>10</sub> – H <sub>11</sub>	0,0972	0,1019	O <sub>12</sub>	–0,468	–0,516
O <sub>20</sub> – H <sub>21</sub>	0,0986	0,972	O <sub>14</sub>	–0,475	–0,516
N <sub>15</sub> – H <sub>16</sub>	0,1009	0,1019	O <sub>19</sub>	–0,521	–0,505
N <sub>15</sub> – H <sub>17</sub>	0,1011	0,1009	O <sub>20</sub>	–0,514	–0,479
N <sub>24</sub> – H <sub>25</sub>	0,1013	0,1013	O <sub>23</sub>	–0,488	–0,476
N <sub>47</sub> – H <sub>48</sub>	0,1011	0,1010	H <sub>11</sub>	0,328	0,396
N <sub>47</sub> – H <sub>49</sub>	0,1011	0,1010	H <sub>16</sub>	0,278	0,314
C <sub>54</sub> – O <sub>57</sub>	0,1357	0,1249	H <sub>17</sub>	0,282	0,272
C <sub>54</sub> – O <sub>58</sub>	0,1207	0,1278	H <sub>21</sub>	0,360	0,333
O <sub>57</sub> – H <sub>59</sub>	0,1003	–	H <sub>25</sub>	0,271	0,272
C <sub>52</sub> – N <sub>51</sub>	0,1471	0,1491	H <sub>48</sub>	0,254	0,261
N <sub>51</sub> – H <sub>50</sub>	0,1018	0,1034	H <sub>49</sub>	0,254	0,263
N <sub>51</sub> – H <sub>53</sub>	0,1015	0,1047	C <sub>54</sub>	0,619	0,629
N <sub>51</sub> – H <sub>63</sub>	–	0,1067	C <sub>52</sub>	–0,024	–0,063
			O <sub>57</sub>	–0,532	–0,632
			O <sub>58</sub>	–0,455	–0,578
			N <sub>51</sub>	–0,665	–0,612
			H <sub>50</sub>	0,352	0,319
			H <sub>53</sub>	0,258	0,339
			H <sub>59</sub>	0,299	0,346



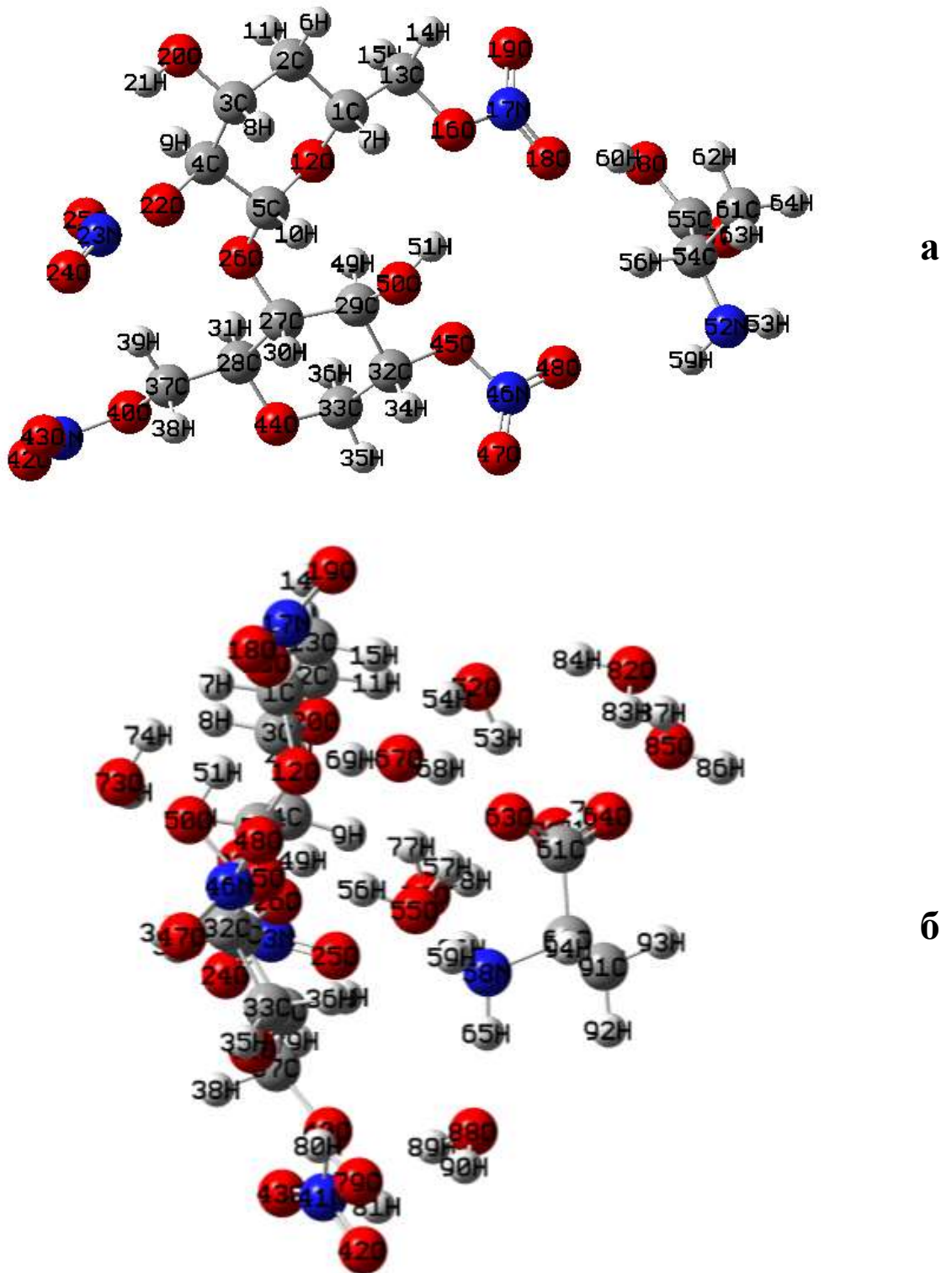
**Рис. 6.** Оптимизированная структура комплексов функционального мономера полиамидокислоты с изолейцином

а – без молекул воды; б – с молекулами воды

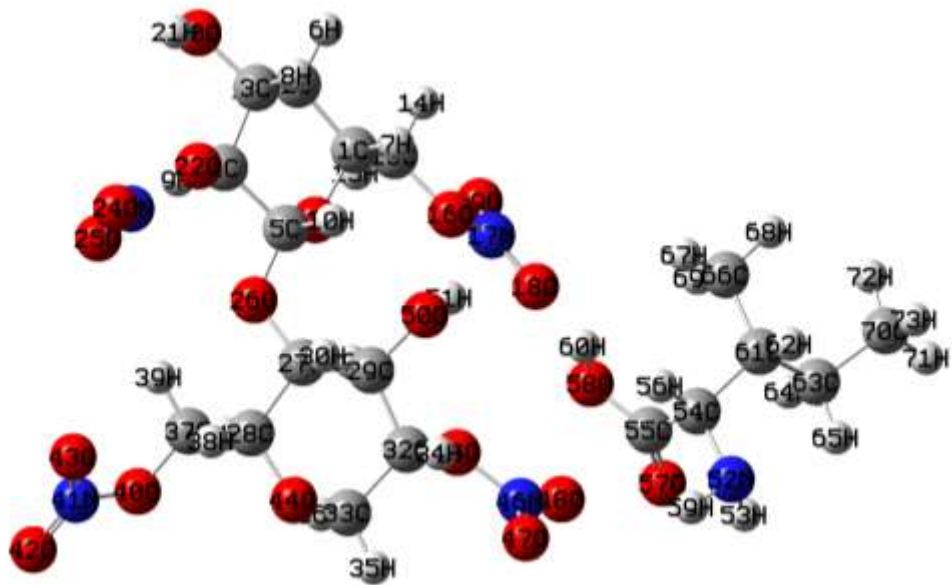
## Структурные характеристики оптимизированных комплексов

полиамидокислоты с изолейцином и рассчитанные заряды Малликена

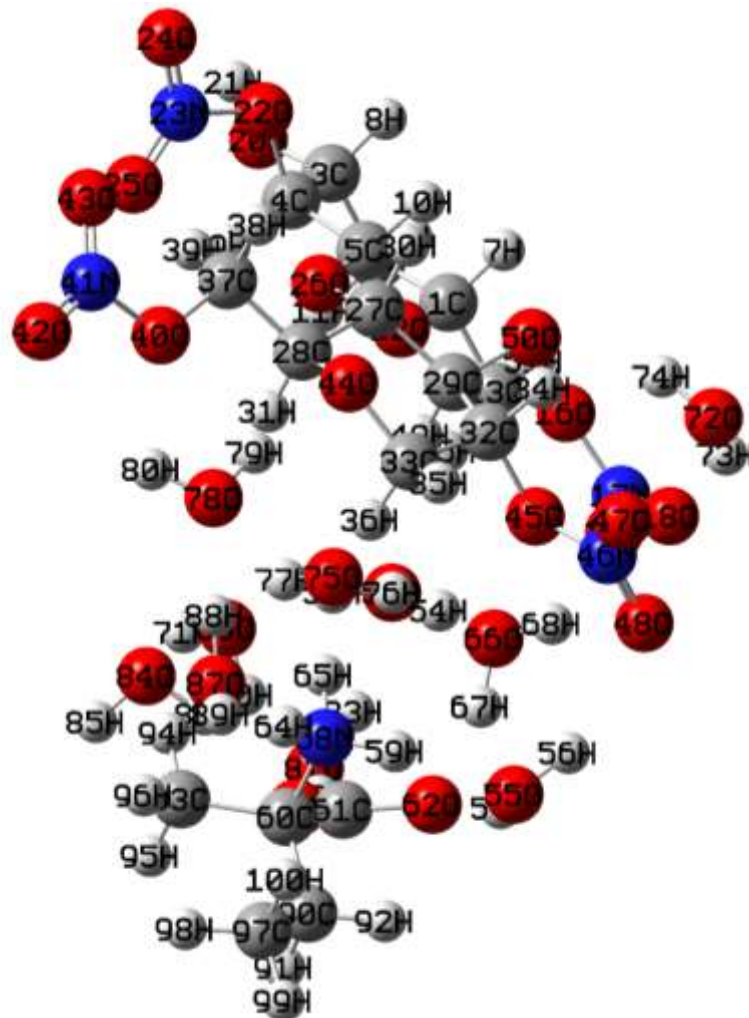
Группы атомов	Расстояние, нм		Атом	Заряды	
	а	б		а	б
C <sub>13</sub> – N <sub>15</sub>	0,1366	0,1349	C <sub>9</sub>	0,545	0,521
C <sub>22</sub> – N <sub>24</sub>	0,1370	0,1378	C <sub>13</sub>	0,514	0,524
C <sub>44</sub> – N <sub>47</sub>	0,1401	0,1392	C <sub>18</sub>	0,580	0,549
C <sub>9</sub> – O <sub>10</sub>	0,1354	0,1318	C <sub>22</sub>	0,501	0,502
C <sub>9</sub> – O <sub>12</sub>	0,1214	0,1226	C <sub>44</sub>	0,276	0,295
C <sub>13</sub> – O <sub>14</sub>	0,1219	0,1230	N <sub>15</sub>	–0,591	–0,615
C <sub>18</sub> – O <sub>19</sub>	0,1225	0,1223	N <sub>24</sub>	–0,592	–0,600
C <sub>18</sub> – O <sub>20</sub>	0,1332	0,1344	N <sub>47</sub>	–0,658	–0,658
C <sub>22</sub> – O <sub>23</sub>	0,1225	0,1222	O <sub>10</sub>	–0,489	–0,526
O <sub>10</sub> – H <sub>11</sub>	0,0972	0,1030	O <sub>12</sub>	–0,470	–0,505
O <sub>20</sub> – H <sub>21</sub>	0,0986	0,0972	O <sub>14</sub>	–0,474	–0,518
N <sub>15</sub> – H <sub>16</sub>	0,1009	0,1020	O <sub>19</sub>	–0,520	–0,502
N <sub>15</sub> – H <sub>17</sub>	0,1011	0,1010	O <sub>20</sub>	–0,517	–0,476
N <sub>24</sub> – H <sub>25</sub>	0,1013	0,1013	O <sub>23</sub>	–0,487	–0,475
N <sub>47</sub> – H <sub>48</sub>	0,1011	0,1010	H <sub>11</sub>	0,328	0,396
N <sub>47</sub> – H <sub>49</sub>	0,1011	0,1010	H <sub>16</sub>	0,278	0,318
C <sub>54</sub> – O <sub>57</sub>	0,1358	0,1250	H <sub>17</sub>	0,282	0,278
C <sub>54</sub> – O <sub>58</sub>	0,1207	0,1273	H <sub>21</sub>	0,362	0,333
O <sub>57</sub> – H <sub>59</sub>	0,1004	–	H <sub>25</sub>	0,270	0,271
C <sub>52</sub> – N <sub>51</sub>	0,1480	0,1502	H <sub>48</sub>	0,254	0,261
N <sub>51</sub> – H <sub>50</sub>	0,1019	0,1034	H <sub>49</sub>	0,253	0,262
N <sub>51</sub> – H <sub>53</sub>	0,1015	0,1043	C <sub>54</sub>	0,638	0,639
N <sub>51</sub> – H <sub>63</sub>	–	0,1064	C <sub>52</sub>	0,061	0,033
			O <sub>57</sub>	–0,544	–0,628
			O <sub>58</sub>	–0,462	–0,590
			N <sub>51</sub>	–0,665	–0,613
			H <sub>50</sub>	0,353	0,320
			H <sub>53</sub>	0,257	0,349
			H <sub>59</sub>	0,295	0,343



**Рис. 7.** Оптимизированные структуры комплекса коллоксиллина с  $\alpha$ -аланином  
а – без молекул воды; б – с молекулами воды



а



б

**Рис. 8.** Оптимизированные структуры комплекса коллоксиллина с  
изолейцином

а – без молекул воды; б – с молекулами воды



Структурные характеристики оптимизированных комплексов коллоксилина с  
α-аланином

Группы атомов	Расстояние, нм		Торсионные углы	Градусы	
	а	б		а	б
N <sub>(46)</sub> – O <sub>(47)</sub>	0,1212	0,1206	C <sub>29</sub> – C <sub>32</sub> – O <sub>45</sub> – N <sub>46</sub>	154,7	155,5
N <sub>(46)</sub> – O <sub>(48)</sub>	0,1207	0,1216	C <sub>32</sub> – O <sub>45</sub> – N <sub>46</sub> – O <sub>48</sub>	–179,3	–177,2
N <sub>(41)</sub> – O <sub>(42)</sub>	0,1206	0,1212	C <sub>28</sub> – C <sub>37</sub> – O <sub>40</sub> – N <sub>41</sub>	178,6	170,8
N <sub>(41)</sub> – O <sub>(43)</sub>	0,1215	0,1209	C <sub>37</sub> – O <sub>40</sub> – N <sub>41</sub> – O <sub>43</sub>	–0,8	5,7
N <sub>(23)</sub> – O <sub>(24)</sub>	0,1203	0,1204	C <sub>5</sub> – C <sub>4</sub> – O <sub>22</sub> – N <sub>23</sub>	–96,8	–95,2
N <sub>(23)</sub> – O <sub>(25)</sub>	0,1210	0,1211	C <sub>4</sub> – O <sub>22</sub> – N <sub>23</sub> – O <sub>24</sub>	175,9	174,0
N <sub>(17)</sub> – O <sub>(18)</sub>	0,1216	0,1213	C <sub>1</sub> – C <sub>13</sub> – O <sub>16</sub> – N <sub>17</sub>	175,7	–179,8
N <sub>(17)</sub> – O <sub>(19)</sub>	0,1208	0,1206	C <sub>13</sub> – O <sub>16</sub> – N <sub>17</sub> – O <sub>19</sub>	2,4	8,8
O <sub>(20)</sub> – H <sub>(21)</sub>	0,0967	0,0967	C <sub>1</sub> – C <sub>2</sub> – C <sub>3</sub> – O <sub>20</sub>	–172,7	–174,1
O <sub>(50)</sub> – H <sub>(51)</sub>	0,0967	0,0970	C <sub>33</sub> – C <sub>32</sub> – C <sub>29</sub> – O <sub>50</sub>	166,9	165,1
N <sub>(52)</sub> – H <sub>(53)</sub>	0,1020	0,1047	N <sub>52</sub> – C <sub>54</sub> – C <sub>55</sub> – O <sub>59</sub>	162,8	49,5
N <sub>(52)</sub> – H <sub>(60)</sub>	0,1018	0,1046	N <sub>52</sub> – C <sub>54</sub> – C <sub>55</sub> – O <sub>58</sub>	–19,9	–129,2
N <sub>(52)</sub> – H <sub>(61)</sub>	–	0,1049	C <sub>55</sub> – C <sub>54</sub> – N <sub>52</sub> – H <sub>53</sub>	42,1	50,8
C <sub>(55)</sub> – O <sub>(58)</sub>	0,1209	0,1269	C <sub>55</sub> – C <sub>54</sub> – N <sub>52</sub> – H <sub>60</sub>	–71,2	–66,7
C <sub>(55)</sub> – O <sub>(59)</sub>	0,1355	0,1252	C <sub>55</sub> – C <sub>54</sub> – N <sub>52</sub> – H <sub>61</sub>	–	170,5
O <sub>(59)</sub> – H <sub>(61)</sub>	0,0972	–			
H <sub>(56)</sub> ... O <sub>(48)</sub>	–	0,2207			
H <sub>(57)</sub> ... O <sub>(58)</sub>	–	0,1777			
H <sub>(53)</sub> ... O <sub>(55)</sub>	–	0,1771			
H <sub>(69)</sub> ... O <sub>(58)</sub>	–	0,1704			
H <sub>(60)</sub> ... O <sub>(88)</sub>	–	0,1749			

Рассчитанные заряды Малликена оптимизированных комплексов  
коллоксилина с  $\alpha$ -аланином

Атом	Заряды		Атом	Заряды	
	а	б		а	б
N <sub>(46)</sub>	0,765	0,785	H <sub>(51)</sub>	0,332	0,354
N <sub>(41)</sub>	0,760	0,771	C <sub>(55)</sub>	0,574	0,599
N <sub>(23)</sub>	0,750	0,750	O <sub>(58)</sub>	-0,457	-0,609
N <sub>(17)</sub>	0,781	0,781	O <sub>(59)</sub>	-0,501	-0,565
O <sub>(47)</sub>	-0,354	-0,341	N <sub>(52)</sub>	-0,588	-0,630
O <sub>(48)</sub>	-0,353	-0,384	H <sub>(53)</sub>	0,249	0,324
O <sub>(42)</sub>	-0,354	-0,363	H <sub>(60)</sub>	0,252	0,355
O <sub>(43)</sub>	-0,366	-0,347	H <sub>(61)</sub>	0,331	0,347
O <sub>(24)</sub>	-0,333	-0,338	O <sub>(55)</sub>	–	-0,655
O <sub>(25)</sub>	-0,344	-0,347	H <sub>(56)</sub>	–	0,321
O <sub>(18)</sub>	-0,375	-0,388	H <sub>(57)</sub>	–	0,343
O <sub>(19)</sub>	-0,340	-0,331	O <sub>(67)</sub>	–	-0,669
O <sub>(20)</sub>	-0,541	-0,539	H <sub>(68)</sub>	–	0,364
O <sub>(50)</sub>	-0,562	-0,583	O <sub>(88)</sub>	–	-0,659
H <sub>(21)</sub>	0,321	0,319	H <sub>(89)</sub>	–	0,355

Структурные характеристики оптимизированных комплексов коллоксилина с  
изолейцином

Группы атомов	Расстояние, нм		Торсионные углы	Градусы	
	а	б		а	б
N <sub>(46)</sub> – O <sub>(47)</sub>	0,1212	0,1206	C <sub>29</sub> – C <sub>32</sub> – O <sub>45</sub> – N <sub>46</sub>	153,0	154,3
N <sub>(46)</sub> – O <sub>(48)</sub>	0,1208	0,1215	C <sub>32</sub> – O <sub>45</sub> – N <sub>46</sub> – O <sub>48</sub>	–177,8	–177,5
N <sub>(41)</sub> – O <sub>(42)</sub>	0,1206	0,1212	C <sub>28</sub> – C <sub>37</sub> – O <sub>40</sub> – N <sub>41</sub>	178,5	171,3
N <sub>(41)</sub> – O <sub>(43)</sub>	0,1215	0,1210	C <sub>37</sub> – O <sub>40</sub> – N <sub>41</sub> – O <sub>43</sub>	–0,8	5,7
N <sub>(23)</sub> – O <sub>(24)</sub>	0,1203	0,1204	C <sub>5</sub> – C <sub>4</sub> – O <sub>22</sub> – N <sub>23</sub>	–96,2	–95,7
N <sub>(23)</sub> – O <sub>(25)</sub>	0,1210	0,1211	C <sub>4</sub> – O <sub>22</sub> – N <sub>23</sub> – O <sub>24</sub>	175,5	174,4
N <sub>(17)</sub> – O <sub>(18)</sub>	0,1216	0,1213	C <sub>1</sub> – C <sub>13</sub> – O <sub>16</sub> – N <sub>17</sub>	174,2	179,6
N <sub>(17)</sub> – O <sub>(19)</sub>	0,1208	0,1206	C <sub>13</sub> – O <sub>16</sub> – N <sub>17</sub> – O <sub>19</sub>	3,1	9,2
O <sub>(20)</sub> – H <sub>(21)</sub>	0,0967	0,0967	C <sub>1</sub> – C <sub>2</sub> – C <sub>3</sub> – O <sub>20</sub>	–172,7	–174,3
O <sub>(50)</sub> – H <sub>(51)</sub>	0,0967	0,0970	C <sub>33</sub> – C <sub>32</sub> – C <sub>29</sub> – O <sub>50</sub>	167,2	165,7
N <sub>(52)</sub> – H <sub>(53)</sub>	0,1019	0,1044	N <sub>52</sub> – C <sub>54</sub> – C <sub>55</sub> – O <sub>59</sub>	–30,1	49,6
N <sub>(52)</sub> – H <sub>(60)</sub>	0,1018	0,1044	N <sub>52</sub> – C <sub>54</sub> – C <sub>55</sub> – O <sub>58</sub>	151,8	–129,4
N <sub>(52)</sub> – H <sub>(61)</sub>	–	0,1048	C <sub>55</sub> – C <sub>54</sub> – N <sub>52</sub> – H <sub>53</sub>	35,6	50,1
C <sub>(55)</sub> – O <sub>(58)</sub>	0,1210	0,1270	C <sub>55</sub> – C <sub>54</sub> – N <sub>52</sub> – H <sub>60</sub>	–77,9	–67,4
C <sub>(55)</sub> – O <sub>(59)</sub>	0,1355	0,1252	C <sub>55</sub> – C <sub>54</sub> – N <sub>52</sub> – H <sub>61</sub>	–	168,9
O <sub>(59)</sub> – H <sub>(61)</sub>	0,0971	–			
H <sub>(56)</sub> ···O <sub>(48)</sub>	–	0,2174			
H <sub>(57)</sub> ···O <sub>(58)</sub>	–	0,1784			
H <sub>(53)</sub> ···O <sub>(55)</sub>	–	0,1787			
H <sub>(69)</sub> ···O <sub>(58)</sub>	–	0,1695			
H <sub>(60)</sub> ···O <sub>(87)</sub>	–	0,1766			

Рассчитанные заряды Малликена оптимизированных комплексов  
коллоксилина с изолейцином

АТОМ	Заряды		АТОМ	Заряды	
	а	б		а	б
N <sub>(46)</sub>	0,766	0,785	H <sub>(51)</sub>	0,332	0,354
N <sub>(41)</sub>	0,760	0,771	C <sub>(55)</sub>	0,587	0,618
N <sub>(23)</sub>	0,752	0,750	O <sub>(58)</sub>	-0,464	-0,620
N <sub>(17)</sub>	0,779	0,780	O <sub>(59)</sub>	-0,501	-0,570
O <sub>(47)</sub>	-0,354	-0,340	N <sub>(52)</sub>	-0,600	-0,633
O <sub>(48)</sub>	-0,356	-0,384	H <sub>(53)</sub>	0,255	0,363
O <sub>(42)</sub>	-0,354	-0,364	H <sub>(60)</sub>	0,253	0,325
O <sub>(43)</sub>	-0,366	-0,348	H <sub>(61)</sub>	0,332	0,345
O <sub>(24)</sub>	-0,334	-0,338	O <sub>(55)</sub>	-	-0,655
O <sub>(25)</sub>	-0,344	-0,347	H <sub>(56)</sub>	-	0,322
O <sub>(18)</sub>	-0,370	-0,380	H <sub>(57)</sub>	-	0,343
O <sub>(19)</sub>	-0,340	-0,331	O <sub>(68)</sub>	-	-0,669
O <sub>(20)</sub>	-0,541	-0,539	H <sub>(69)</sub>	-	0,364
O <sub>(50)</sub>	-0,564	-0,583	O <sub>(89)</sub>	-	-0,663
H <sub>(21)</sub>	0,321	0,319	H <sub>(90)</sub>	-	0,354

Величины равновесных концентраций ( $\bar{C}$ , ммоль/г), степень извлечения ( $R$ ,%), импринтинг фактор ( $IF$ ) и коэффициенты распределения ( $D$ ) глицина на полимерах, полученных на основе частично имидизированной полиаминокислоты

Сорбент	$C$ , моль/дм <sup>3</sup>	$\bar{C}$ , ммоль/г	$Sr$ , %	$R$ , %	$D$	$IF =$ ДПМО / ДПС
ПС+Gly	0,250	38,8±0,1	0,3	30,9±0,2	0,22±0,01	
	0,200	20,8±0,2	0,8	30,0±0,4	0,22±0,05	
	0,150	16,4±0,2	0,8	36,3±0,3	0,28±0,02	
	0,100	15,0±0,2	1,0	41,4±0,2	0,35±0,01	
	0,050	13,8±0,1	0,8	49,9±0,1	0,50±0,03	
	0,025	6,4±0,2	2,1	44,3±0,3	0,39±0,03	
	0,010	3,5±0,1	3,3	35,0±0,2	0,26±0,02	
МИП-Gly + Gly	0,250	104,7±0,2	0,2	83,5±0,5	2,52±0,01	11,6
	0,200	54,2±0,5	0,7	78,2±0,2	1,80±0,02	8,4
	0,150	31,5±0,2	0,6	69,8±0,2	1,16±0,02	4,2
	0,100	26,2±0,4	1,1	72,7±0,7	1,32±0,03	3,8
	0,050	22,0±0,3	1,1	79,7±0,4	1,97±0,01	3,9
	0,025	12,2±0,3	2,1	84,7±0,4	2,78±0,02	7,1
	0,010	8,5±0,2	2,3	85,8±0,3	3,01±0,01	11,5
ПС+Val	0,200	19,7±0,2	0,8	46,6±0,3	0,17±0,02	
	0,150	17,9±0,5	2,2	49,6±0,5	0,20±0,03	
	0,100	10,8±0,2	1,8	57,5±0,7	0,26±0,01	
	0,050	3,0±0,4	9,6	39,3±0,5	0,13±0,02	
	0,025	0,9±0,3	26,8	21,6±0,7	0,06±0,03	
	0,010	1,0±0,3	25,9	29,5±0,4	0,08±0,02	
МИП-Gly + Val	0,200	11,7±0,2	1,5	27,7±0,2	0,08±0,02	0,4
	0,150	11,0±0,3	2,1	30,6±0,5	0,09±0,03	0,4
	0,100	6,8±0,1	1,7	35,9±0,2	0,11±0,02	0,4
	0,050	1,7±0,2	10,2	21,9±0,4	0,06±0,03	0,4
	0,025	1,0±0,2	17,1	25,0±0,3	0,06±0,01	1,2
	0,010	0,7±0,3	32,2	21,9±0,3	0,05±0,02	0,6

Величины равновесных концентраций ( $\bar{C}$ , ммоль/г), степень извлечения ( $R$ ,%), импринтинг фактор ( $IF$ ) и коэффициенты распределения ( $D$ ) глицина на полимерах, полученных на основе коллоксилина

Сорбент	$C$ , моль/дм <sup>3</sup>	$\bar{C}$ , ммоль/г	$Sr$ , %	$R$ , %	$D$	$IF =$ ДПМО / ДПС
ПС+Gly	0,200	23,3±0,2	0,7	46,8±0,3	0,21±0,02	
	0,150	17,8±0,3	1,3	48,5±0,2	0,23±0,02	
	0,100	10,9±0,2	1,6	48,4±0,4	0,23±0,03	
	0,050	4,5±0,4	6,4	39,2±0,2	0,16±0,02	
	0,025	0,8±0,3	30,4	15,3±0,1	0,04±0,01	
	0,010	0,5±0,1	24,7	15,2±0,2	0,04±0,01	
МИП-Gly + Gly	0,200	54,9±0,2	0,3	54,9±0,2	0,61±0,02	2,9
	0,150	54,4±0,2	0,3	73,4±0,2	1,38±0,04	5,9
	0,100	34,9±0,3	0,8	77,5±0,2	1,73±0,03	7,4
	0,050	13,0±0,2	1,8	56,3±0,4	0,64±0,01	4,0
	0,025	2,9±0,1	4,0	28,2±0,3	0,19±0,02	5,2
	0,010	0,9±0,2	17,9	15,2±0,1	0,08±0,02	2,2
ПС+Val	0,200	19,7±0,3	1,2	39,4±0,2	0,16±0,02	
	0,150	16,1±0,2	1,1	45,8±0,5	0,21±0,03	
	0,100	11,0±0,4	2,6	49,7±0,4	0,25±0,03	
	0,050	6,5±0,3	3,6	45,7±0,2	0,21±0,02	
	0,025	0,7±0,2	14,4	14,2±0,3	0,04±0,04	
МИП-Gly + Val	0,200	23,3±0,2	0,7	46,6±0,1	0,21±0,02	1,4
	0,150	18,4±0,3	1,3	52,1±0,2	0,28±0,05	1,3
	0,100	9,9±0,2	1,3	44,2±0,2	0,19±0,02	0,8
	0,050	3,4±0,2	4,3	24,2±0,2	0,07±0,04	0,3
	0,025	0,6±0,1	17,5	11,6±0,1	0,03±0,03	0,9

Экспериментальные и расчетные данные зависимости частот колебаний немодифицированного пьезоэлектрического сенсора (погружного типа) от концентрации растворов аминокислот

$C, M$	$\Delta F, \text{кГц}$	$S$	$Sr, \%$	$C, M$	$\Delta F, \text{кГц}$	$S$	$Sr, \%$
<i>Gly</i> ( $y=0,7515-0,1224 C_{Gly}$ ; $R^2 = 0,97$ )				<i>Val</i> ( $y=1,1038-0,1741 C_{Val}$ ; $R^2 = 0,97$ )			
0,1	0,66±0,06	0,11	6,05	0,1	1,02±0,02	0,04	1,77
0,05	0,62±0,08	0,14	7,38	0,05	0,86±0,03	0,05	2,44
0,025	0,54±0,04	0,07	4,07	0,025	0,77±0,01	0,02	0,88
$1,0 \cdot 10^{-2}$	0,49±0,05	0,08	4,76	$1,0 \cdot 10^{-2}$	0,71±0,01	0,01	0,61
$1,0 \cdot 10^{-3}$	0,35±0,08	0,16	10,01	$1,0 \cdot 10^{-3}$	0,58±0,01	0,01	0,67
$1,0 \cdot 10^{-4}$	0,22±0,02	0,03	2,50	$1,0 \cdot 10^{-4}$	0,45±0,04	0,07	4,24
$1,0 \cdot 10^{-5}$	0,19±0,05	0,09	6,61	$1,0 \cdot 10^{-5}$	0,23±0,04	0,06	4,29
$\alpha$ - <i>Ala</i> ( $y=0,9063-0,1471 C_{Ala}$ ; $R^2 = 0,95$ )				<i>Leu</i> ( $y=1,6788-0,2607 C_{Leu}$ ; $R^2 = 0,97$ )			
0,1	0,84±0,02	0,03	1,62	–	–	–	–
0,05	0,71±0,01	0,01	0,64	0,05	1,46±0,04	0,07	2,48
0,025	0,65±0,06	0,09	4,71	0,025	1,19±0,02	0,04	1,57
$1,0 \cdot 10^{-2}$	0,55±0,05	0,07	4,02	$1,0 \cdot 10^{-2}$	1,09±0,02	0,04	1,55
$1,0 \cdot 10^{-3}$	0,44±0,03	0,05	2,69	$1,0 \cdot 10^{-3}$	0,86±0,03	0,05	2,55
$1,0 \cdot 10^{-4}$	0,31±0,06	0,09	5,83	$1,0 \cdot 10^{-4}$	0,68±0,01	0,03	1,40
$1,0 \cdot 10^{-5}$	0,21±0,08	0,13	8,91	$1,0 \cdot 10^{-5}$	0,38±0,03	0,06	3,93
$\beta$ - <i>Ala</i> ( $y=0,4122-0,056 C_{Ala}$ ; $R^2 = 0,95$ )				<i>Ile</i> ( $y=1,3898-0,2158 C_{Ile}$ ; $R^2 = 0,96$ )			
0,1	0,39±0,02	0,03	1,67	–	–	–	–
0,05	0,33±0,03	0,05	3,12	0,05	1,18±0,02	0,04	1,77
0,025	0,31±0,03	0,04	2,56	0,025	1,04±0,02	0,04	1,98
$1,0 \cdot 10^{-2}$	0,28±0,03	0,04	2,64	$1,0 \cdot 10^{-2}$	0,86±0,01	0,01	0,53
$1,0 \cdot 10^{-3}$	0,22±0,05	0,07	4,87	$1,0 \cdot 10^{-3}$	0,73±0,02	0,03	1,74
$1,0 \cdot 10^{-4}$	0,19±0,02	0,03	1,97	$1,0 \cdot 10^{-4}$	0,58±0,05	0,09	5,36
$1,0 \cdot 10^{-5}$	0,14±0,03	0,04	3,12	$1,0 \cdot 10^{-5}$	0,29±0,01	0,02	1,32

Таблица 18.

Оценка статистически значимых различий между результатами определения глицина в водных растворах с использованием пьезорезонансного сенсора погружного типа ( $n = 3, P = 0,95, t = 3,183$ )

Введено $C$ , моль/дм <sup>3</sup>	$\Delta F_{cp}$ , кГц	Найдено $C_{cp}$ , моль/дм <sup>3</sup>	$S_{cp}$	$\pm t$
0,1	0,67	0,19	0,05427	2,839
0,05	0,62	0,07	0,01285	2,676
0,025	0,56	0,022	0,00470	1,272
$1,0 \cdot 10^{-2}$	0,49	0,01	0,00161	2,809
$1,0 \cdot 10^{-3}$	0,38	0,001	0,00039	1,575
$1,0 \cdot 10^{-4}$	0,28	0,0001	0,00010	0,220
$1,0 \cdot 10^{-5}$	0,19	0,00001	0,00001	1,224

Таблица 19.

Экспериментальные и расчетные данные зависимости частот колебаний немодифицированного пьезоэлектрического сенсора от концентрации растворов аминокислот

$C$ , М	$\Delta F$ , кГц	$S$	$Sr$ , %	$C$ , М	$\Delta F$ , кГц	$S$	$Sr$ , %
<i>Gly</i> ( $y=0,1997-0,0273 C_{Gly}$ ; $R^2 = 0,98$ )				<i>Leu</i> ( $y=0,4451-0,0413 C_{Leu}$ ; $R^2 = 0,96$ )			
0,1	0,18±0,01	0,01	0,14	–	–	–	–
0,05	0,17±0,01	0,01	0,21	0,05	0,52±0,06	0,05	1,16
0,025	0,16±0,05	0,07	1,52	$1,0 \cdot 10^{-2}$	0,46±0,02	0,02	0,50
$1,0 \cdot 10^{-2}$	0,14±0,04	0,06	1,20	$1,0 \cdot 10^{-3}$	0,42±0,03	0,03	0,63
$1,0 \cdot 10^{-3}$	0,12±0,01	0,00	0,10	$1,0 \cdot 10^{-4}$	0,41±0,02	0,02	0,51
$1,0 \cdot 10^{-4}$	0,08±0,01	0,02	0,44	$1,0 \cdot 10^{-5}$	0,37±0,03	0,03	0,58
$1,0 \cdot 10^{-5}$	0,06±0,02	0,03	0,65	$1,0 \cdot 10^{-6}$	0,30±0,05	0,05	0,99
$1,0 \cdot 10^{-6}$	0,04±0,01	0,02	0,38	–	–	–	–
$\alpha$ - <i>Ala</i> ( $y=0,2292-0,0261 C_{Ala}$ ; $R^2 = 0,97$ )				<i>Ile</i> ( $y=0,3565-0,0267 C_{Ile}$ ; $R^2 = 0,97$ )			
0,1	0,21±0,03	0,04	0,78	0,05	0,43±0,03	0,03	0,56
$1,0 \cdot 10^{-2}$	0,17±0,004	0,01	0,11	$1,0 \cdot 10^{-2}$	0,40±0,03	0,03	0,59
$1,0 \cdot 10^{-3}$	0,15±0,02	0,01	0,27	$1,0 \cdot 10^{-3}$	0,36±0,07	0,06	1,39
$1,0 \cdot 10^{-4}$	0,11±0,02	0,02	0,45	$1,0 \cdot 10^{-4}$	0,36±0,06	0,06	1,31
$1,0 \cdot 10^{-5}$	0,10±0,01	0,01	0,21	$1,0 \cdot 10^{-5}$	0,32±0,04	0,03	0,74
$1,0 \cdot 10^{-6}$	0,08±0,01	0,01	0,16	$1,0 \cdot 10^{-6}$	0,32±0,06	0,06	1,32



<i>C</i> , М	$\Delta F$ , кГц	<i>S</i>	<i>Sr</i> , %	<i>C</i> , М	$\Delta F$ , кГц	<i>S</i>	<i>Sr</i> , %
<i>Val</i> ( $y=0,2994-0,0305 C_{Val}$ ; $R^2 = 0,96$ )				<i>Ser</i> ( $y=0,3478-0,0501 C_{Ser}$ ; $R^2 = 0,96$ )			
0,1	0,28±0,02	0,03	0,73	0,1	0,32±0,06	0,05	1,06
1,0·10 <sup>-2</sup>	0,24±0,001	0,00	0,04	1,0·10 <sup>-2</sup>	0,23±0,01	0,01	0,13
1,0·10 <sup>-3</sup>	0,18±0,01	0,00	0,07	1,0·10 <sup>-3</sup>	0,18±0,04	0,03	0,55
1,0·10 <sup>-4</sup>	0,18±0,03	0,03	0,65	1,0·10 <sup>-4</sup>	0,15±0,05	0,06	1,39
1,0·10 <sup>-5</sup>	0,15±0,02	0,02	0,45	1,0·10 <sup>-5</sup>	0,10±0,03	0,03	0,65
1,0·10 <sup>-6</sup>	0,12±0,01	0,01	0,30	–	–	–	–
<i>Glu</i> ( $y=0,2382-0,0315 C_{Glu}$ ; $R^2 = 0,98$ )				<i>His</i> ( $y=0,185-0,0237 C_{His}$ ; $R^2 = 0,98$ )			
0,1	0,21±0,01	0,01	0,19	0,1	0,17±0,04	0,05	1,10
1,0·10 <sup>-2</sup>	0,17±0,01	0,00	0,09	1,0·10 <sup>-2</sup>	0,13±0,01	0,01	0,16
1,0·10 <sup>-3</sup>	0,14±0,02	0,01	0,22	1,0·10 <sup>-3</sup>	0,11±0,03	0,04	0,86
1,0·10 <sup>-4</sup>	0,12±0,01	0,01	0,14	1,0·10 <sup>-4</sup>	0,09±0,02	0,03	0,67
1,0·10 <sup>-5</sup>	0,07±0,02	0,02	0,42	1,0·10 <sup>-5</sup>	0,07±0,01	0,02	0,37
1,0·10 <sup>-6</sup>	0,05±0,05	0,06	1,37	1,0·10 <sup>-6</sup>	0,04±0,02	0,03	0,61
<i>Asp</i> ( $y=0,1475-0,0158 C_{Asp}$ ; $R^2 = 0,97$ )				<i>Phe</i> ( $y=0,1582-0,0323 C_{Phe}$ ; $R^2 = 0,98$ )			
0,1	0,14±0,01	0,01	0,22	0,05	0,12±0,03	0,04	0,92
1,0·10 <sup>-2</sup>	0,11±0,01	0,01	0,24	0,025	0,11±0,02	0,03	0,75
1,0·10 <sup>-3</sup>	0,10±0,03	0,03	0,76	1,0·10 <sup>-2</sup>	0,09±0,03	0,04	0,81
1,0·10 <sup>-4</sup>	0,08±0,03	0,03	0,68	1,0·10 <sup>-3</sup>	0,06±0,01	0,01	0,19
1,0·10 <sup>-5</sup>	0,07±0,01	0,02	0,35	1,0·10 <sup>-4</sup>	0,03±0,01	0,01	0,12
1,0·10 <sup>-6</sup>	0,06±0,07	0,07	1,42	–	–	–	–
<i>Lys</i> ( $y=0,4232-0,0678 C_{Lys}$ ; $R^2 = 0,96$ )				<i>Met</i> ( $y=0,1417-0,014 C_{Met}$ ; $R^2 = 0,97$ )			
0,1	0,38±0,01	0,01	0,25	0,03	0,12±0,03	0,03	0,69
1,0·10 <sup>-2</sup>	0,27±0,02	0,02	0,54	1,0·10 <sup>-2</sup>	0,11±0,03	0,03	0,60
1,0·10 <sup>-3</sup>	0,22±0,03	0,02	0,51	1,0·10 <sup>-3</sup>	0,10±0,01	0,01	0,12
1,0·10 <sup>-4</sup>	0,13±0,01	0,01	0,11	1,0·10 <sup>-4</sup>	0,09±0,03	0,03	0,56
1,0·10 <sup>-5</sup>	0,07±0,02	0,01	0,21	1,0·10 <sup>-5</sup>	0,07±0,01	0,01	0,26
1,0·10 <sup>-6</sup>	0,04	0,02	0,47	1,0·10 <sup>-6</sup>	0,05±0,03	0,04	0,89

Экспериментальные и расчетные данные зависимости частоты колебаний от концентрации раствора глицина, приготовленных на дистиллированной и бидистиллированной воде ( $P = 0,95$ ,  $\nu_1 = 3$ ,  $\nu_2 = 3$ ,  $F = 9,28$ )

Растворитель	$C$ , моль/дм <sup>3</sup>	$F$ , кГц	$S$	$Sr$ , %	$\Delta F$ , кГц	$F$ -тест
Дистилл. H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O	4606,83±0,06	0,09	2,04	–	
	1,0·10 <sup>-1</sup>	4606,58±0,05	0,06	1,2	0,25	6,9
	1,0·10 <sup>-2</sup>	4606,60±0,06	0,06	1,2	0,23	4,0
	1,0·10 <sup>-3</sup>	4606,61±0,09	0,08	1,8	0,22	6,0
	1,0·10 <sup>-4</sup>	4606,63±0,03	0,03	0,7	0,20	6,7
	1,0·10 <sup>-5</sup>	4606,63±0,06	0,06	1,3	0,20	2,2
	1,0·10 <sup>-6</sup>	4606,65±0,03	0,03	0,7	0,18	0,2
	1,0·10 <sup>-7</sup>	4606,65±0,09	0,09	1,9	0,18	1,8
Бидистилл. H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O	4606,71±0,03	0,03	0,57	–	
	1,0·10 <sup>-1</sup>	4606,55±0,03	0,02	0,5	0,16	
	1,0·10 <sup>-2</sup>	4606,56±0,03	0,03	0,6	0,15	
	1,0·10 <sup>-3</sup>	4606,58±0,04	0,03	0,7	0,14	
	1,0·10 <sup>-4</sup>	4606,58±0,02	0,01	0,3	0,13	
	1,0·10 <sup>-5</sup>	4606,60±0,05	0,04	0,9	0,11	
	1,0·10 <sup>-6</sup>	4606,6±0,1	0,08	1,7	0,09	
	1,0·10 <sup>-7</sup>	4606,62±0,07	0,06	1,4	0,09	

Экспериментальные и расчетные данные зависимости разностной частоты колебаний сенсора от рН раствора глицина

рН	$\Delta F$ , кГц	$Sr$ , %	рН	$\Delta F$ , кГц	$Sr$ , %	рН	$\Delta F$ , кГц	$Sr$ , %
Для немодифицированного сенсора			Для сенсора, модифицированного ПС <sub>ЧИПАК</sub>			Для сенсора, модифицированного МИП <sub>ЧИПАК</sub> – <i>Gly</i>		
1,2	1,24±0,05	1,03	1,2	1,92±0,02	0,29	1,2	0,68±0,04	0,78
2,4	1,22±0,03	0,50	2,4	1,98±0,07	1,82	2,4	0,67±0,04	0,86
3,0	1,20±0,02	0,65	3,0	1,96±0,09	1,86	3,0	0,69±0,03	0,81
3,6	1,17±0,03	0,64	3,6	2,21±0,03	0,58	3,6	0,72±0,02	0,54
5,6	1,16±0,03	0,77	5,6	3,81±0,05	1,02	5,6	1,14±0,06	1,65
8,1	1,17±0,04	0,74	8,1	2,76±0,05	0,71	8,1	1,25±0,03	0,91
9,4	1,20±0,04	1,07	9,4	2,17±0,05	0,98	9,4	1,29±0,05	1,50
10,4	1,15±0,02	0,36	10,4	2,21±0,06	0,85	10,4	1,33±0,03	0,59
11,6	1,13±0,05	1,31	11,6	1,90±0,03	0,55	11,6	1,31±0,02	0,38

Результаты статистической обработки данных, зависимости частоты колебаний модифицированного пьезоэлектрического сенсора от концентрации растворов глицина выборочной аналитической серии

$-lg C$	$\Delta F$ , кГц	$S$	$Sr$ , %	$\Delta F$ , кГц	$S$	$Sr$ , %
	ПС <sub>ЧИПАК</sub>			МИП <sub>ЧИПАК</sub> – Gly		
1,0	0,12±0,01	0,15	0,34	1,11±0,04	0,06	1,30
2,0	0,13±0,03	0,04	0,97	0,89±0,05	0,07	1,46
3,0	0,19±0,06	0,07	1,56	0,74±0,07	0,10	2,23
4,0	0,07±0,09	0,11	2,57	0,54±0,02	0,21	4,57
5,0	0,08±0,08	0,11	2,45	0,28±0,05	0,06	1,48
6,0	0,01±0,09	0,13	2,72	0,17±0,05	0,05	1,26
	ПС <sub>НЦ</sub>			МИП <sub>НЦ</sub> – Gly		
1,0	0,09±0,03	0,06	1,26	0,36±0,04	0,06	1,36
2,0	0,03±0,06	0,10	2,26	0,31±0,03	0,05	1,12
3,0	0,05±0,01	0,19	4,11	0,26±0,03	0,05	1,13
4,0	0,09±0,07	0,12	2,60	0,23±0,04	0,06	1,19
5,0	0,04±0,02	0,15	3,22	0,18±0,02	0,02	0,51
6,0	0,08±0,02	0,28	6,09	0,10±0,03	0,04	0,76

*Примечание*

ПС<sub>ЧИПАК</sub> – сенсор, модифицированный полимером сравнения (частично имидизированной полиамидокислотой).

МИП<sub>ЧИПАК</sub>–Gly – сенсор, модифицированный молекулярно-импринтированным глицином полимером на основе частично имидизированной полиамидокислоты.

ПС<sub>НЦ</sub> – сенсор, модифицированный полимером сравнения (коллоксилином).

МИП<sub>НЦ</sub>–Gly – сенсор, модифицированный молекулярно-импринтированным глицином полимером на основе коллоксилина.

Таблица 23.

Результаты статистической обработки данных, зависимости частоты колебаний модифицированных пьезоэлектрических сенсоров от концентраций растворов аминокислот

Аналит	$C$ , моль/дм <sup>3</sup>	Сенсор	$\Delta F_{\text{ср}}$ , кГц	$S_r$ , %	Сенсор	$\Delta F_{\text{ср}}$ , кГц	$S_r$ , %
<i>Val</i>	0,1	ПС	0,08±0,01	5,9	МИП- <i>Val</i>	0,40±0,02	3,1
	0,01		0,060±0,004	3,1		0,32±0,03	8,3
	0,001		0,05±0,03	3,3		0,25±0,03	3,6
	0,0001		0,06±0,01	7,0		0,17±0,03	7,3
	0,00001		0,04±0,03	5,7		0,12±0,04	5,9
<i>Leu</i>	0,1	ПС	0,13±0,03	7,7	МИП- <i>Leu</i>	0,96±0,02	7,8
	0,01		0,08±0,04	3,8		0,78±0,05	4,4
	0,001		0,08±0,07	4,6		0,64±0,03	2,9
	0,0001		0,07±0,02	7,7		0,50±0,03	4,7
	0,00001		0,08±0,06	5,9		0,29±0,02	4,3
<i>Ile</i>	0,05	ПС	0,14±0,03	8,1	МИП- <i>Ile</i>	0,84±0,02	10,2
	0,01		0,09±0,04	3,1		0,74±0,01	7,1
	0,001		0,08±0,09	6,1		0,60±0,02	3,2
	0,0001		0,07±0,03	7,7		0,49±0,03	4,9
	0,00001		0,05±0,04	6,2		0,29±0,02	4,4

*Примечание*

ПС – сенсор, модифицированный полимером сравнения (частично имидизированной полиамидокислотой).

МИП – сенсор, модифицированный молекулярно-импринтированным полимером.

Таблица 24.

Результаты статистической обработки данных, зависимости частоты колебаний модифицированных пьезоэлектрических сенсоров от концентраций растворов аминокислот

Аналит	$C$ , моль/дм <sup>3</sup>	Полимер	$\Delta F_{\text{ср}}$ , кГц	$Sr$ , %	Полимер	$\Delta F_{\text{ср}}$ , кГц	$Sr$ , %
<i>Glu</i>	0,01	ПС	0,12±0,05	7,7	ПМО- <i>Glu</i>	0,43±0,08	4,0
	0,001		0,06±0,02	3,6		0,35±0,06	2,8
	0,0001		0,08±0,02	6,5		0,28±0,05	6,1
	0,00001		0,07±0,02	2,6		0,21±0,05	4,1
<i>Met</i>	0,03	ПС	0,13±0,02	8,9	ПМО- <i>Met</i>	0,31±0,03	4,7
	0,01		0,13±0,04	6,2		0,28±0,03	4,8
	0,001		0,12±0,03	6,8		0,23±0,04	8,2
	0,0001		0,09±0,04	10,5		0,18±0,05	18,9
	0,00001		0,10±0,02	12,1		0,12±0,07	6,0

*Примечание*

ПС – сенсор, модифицированный полимером сравнения (частично имидизированной полиаминокислотой).

МИП – сенсор, модифицированный молекулярно-импринтированным полимером.

Таблица 25.

Результаты статистической обработки данных, зависимости частоты колебаний модифицированного пьезосенсора от концентрации растворов аминокислот для разностного способа определения ( $n = 3$ ,  $P = 0,95$ )

Аналит	$C$ , моль/дм <sup>3</sup>	Сенсор	$\Delta F_{\text{ср}}$ , кГц	$Sr$ , %
<i>Gly</i>	0,1	Немодиф.	0,51±0,06	4,4
	0,01		0,41±0,05	5,2
	0,001		0,30±0,02	5,6
	0,0001		0,20±0,03	3,1
	0,00001		0,11±0,02	2,6
<i>Ala</i>	0,1	Немодиф.	0,32±0,07	7,1
	0,01		0,26±0,05	8,7
	0,001		0,20±0,04	6,9
	0,0001		0,147±0,004	6,2
	0,00001		0,08±0,02	5,6
<i>Val</i>	0,1	Немодиф.	0,59±0,04	4,8
	0,01		0,49±0,04	6,8
	0,001		0,40±0,05	8,4
	0,0001		0,30±0,06	4,3
	0,00001		0,21±0,03	5,0
<i>Gly</i>	0,1	МИП- <i>Gly</i>	3,5±0,2	4,2
	0,01		3,1±0,1	2,6
	0,001		2,7±0,1	5,3
	0,0001		2,3±0,2	4,9
	0,00001		1,9±0,1	2,8

Таблица 26.

Результаты статистической обработки данных, зависимости частоты колебаний пьезоэлектрического сенсора от концентрации растворов аминокислот для проточно-инжекционного определения ( $n = 3, P = 0,95$ )

Аналит	$C,$ моль/дм <sup>3</sup>	Сенсор	$\Delta F_{\text{ср}},$ кГц	$Sr, \%$
<i>Gly</i>	0,1	Немодиф.	0,23±0,02	7,5
	0,01		0,20±0,02	7,1
	0,001		0,18±0,02	7,6
	0,0001		0,15±0,01	7,5
	0,00001		0,12±0,01	6,3
<i>Val</i>	0,1	МИП- <i>Val</i>	0,037±0,003	8,0
	0,01		0,058±0,006	9,0
	0,001		0,074±0,005	5,5
	0,0001		0,086±0,007	7,2
	0,00001		0,11±0,01	8,2





## МИНОБРНАУКИ РОССИИ

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Воронежский государственный университет» (ФГБОУ ВПО «ВГУ»)

Университетская пл., 1, Воронеж, 394006. Тел. (473) 220-75-21. Факс (473) 220-87-55. E-mail: office@main.vsu.ru  
http://www.vsu.ru

ОКПО 02068120, ОГРН 1023601560510, ИНН/КПП 3666029505/366601001

19.06.2014 № 1000-25  
На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_ 20\_\_



УТВЕРЖДАЮ  
Проректор по научной работе  
ФГБОУ ВПО ВГУ

Попов В.Н.

«19» июня 2014 г.

МП

АКТ

о внедрении результатов диссертационной работы на соискание ученой степени доктора химических наук Зяблова Александра Николаевича

Комиссия в составе:

Председатель декан химического факультета, д.х.н., профессор В.Н. Семенов  
члены комиссии:


председатель учебно-методического совета химического факультета, к.х.н., доцент В.Ю. Кондрашин, зам.зав. кафедрой аналитической химии по научной работе, д.х.н., профессор Хохлов В.Ю., профессор кафедры аналитической химии, д.х.н. Васильева В.И.

составили настоящий акт о том, что результаты диссертационной работы «Определение аминокислот в водных растворах пьезоэлектрическими сенсорами на основе молекулярно-импринтированных полимеров», представленной на соискание ученой степени доктора химических наук, использованы в процессе обучения магистров 2 года обучения на кафедре аналитической химии химического факультета ВГУ.

Председатель комиссии

Члены комиссии:

 В.Н. Семенов

 В.Ю. Кондрашин

 В.Ю. Хохлов

 В.И. Васильева

УТВЕРЖДАЮ  
Проректор по НИДИ  
ГБОУ ВПО ВГМА им. Н.Н. Бурденко



проф. Кунин В.А.

05 2014 г.

АКТ

о внедрении результатов диссертационной работы на соискание ученой степени доктора химических наук Зяблова Александра Николаевича

Комиссия в составе:

Председатель: зав. кафедрой фармацевтической химии и фармацевтической технологии, доцент, д.х.н. Рудакова Л.В.

члены комиссии: доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии, к.х.н. Никитина Т.Н.;

старший преподаватель кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии, к.х.н. Ветрова Е.Н.

ассистент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологи, к.ф.н. Терских А.П.

составили настоящий акт о том, что результаты диссертационной работы «Определение аминокислот в водных растворах пьезоэлектрическими сенсорами на основе молекулярно-импринтированных полимеров», представленной на соискание ученой степени доктора химических наук, использованы в процессе обучения студентов 4 курса на кафедре фармацевтической химии и фармацевтической технологии фармацевтического факультета ВГМА.

Председатель комиссии

*Л.В. Рудакова*

Л.В. Рудакова

Члены комиссии:

*Т.Н. Никитина*

Т.Н. Никитина

*А.П. Терских*

А.П. Терских

*Е.Н. Ветрова*

Е.Н. Ветрова



# «НТЦ «ЭТАНОЛ»

ООО «НТЦ «Этанол»  
394031 Воронеж,  
ул. Чапаева, д 124 б, кв. 154  
Телефон +7(4732)2613354  
Факс +7(4732)2613354

## АКТ

о внедрении результатов диссертационной работы  
Зяблова Александра Николаевича  
«Определение аминокислот в водных растворах пьезоэлектрическими  
сенсорами на основе молекулярно-импринтированных полимеров»

Мы, нижеподписавшиеся, директор ООО «НТЦ «Этанол» Никитина С.Ю., главный инженер ООО «НТЦ «Этанол» Никитин А.А., составили настоящий акт о том, что результаты диссертационной работы Зяблова А.Н. «Определение аминокислот в водных растворах пьезоэлектрическими сенсорами на основе молекулярно-импринтированных полимеров», представленной на соискание ученой степени доктора химических наук, применены при анализе продуктов и полупродуктов брагоректификации. Полученные результаты могут быть использованы для совершенствования технологии получения пищевого этилового спирта.

Директор ООО «НТЦ «Этанол»

Главный инженер ООО «НТЦ «Этанол»



Никитина С.Ю.

Никитин А.А.