

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

УДК 544.77; 544.165; 547.466

ИЗМЕНЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ВОДНЫХ РАСТВОРОВ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ФАКТОРОВ, МОДЕЛИРУЮЩИХ УСЛОВИЯ КОСМИЧЕСКОГО ПОЛЕТА**Ирина Сергеевна Рыжкина¹, Ляйсан Ильсуровна Муртазина¹,
Юлия Васильевна Киселева¹, Светлана Юрьевна Сергеева¹,
Сергей Александрович Рыжкин², Михаил Яковлевич Мельников³**¹ Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова, ФИЦ Казанский научный центр РАН² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации³ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова**Авторы, ответственные за переписку:** Ирина Сергеевна Рыжкина, irina.s.ryzhkina@mail.ru; Михаил Яковлевич Мельников, melnikov46@mail.ru

Аннотация. Рассмотрены результаты исследований, в которых комплексом физико-химических методов изучена взаимосвязь самоорганизации, физико-химических свойств и биоэффектов в разбавленных водных растворах различных биологически активных веществ, выдержанных в условиях естественного и пониженного уровней внешних физических полей (геомагнитного, низкочастотного электромагнитного), а также при воздействии на растворы ионизирующего излучения. Установленные закономерности могут быть использованы при создании научной базы, связанной с выяснением механизмов отрицательного влияния гипомагнитных условий на функционирование живых организмов, которая необходима для обеспечения нормальной работы экосистемы космических кораблей при выполнении полетов.

Ключевые слова: водные растворы, самоорганизация, домен, наноассоциат, гипомагнитные условия, биоэффекты, условия космического полета

DOI: 10.55959/MSU0579-9384-2-2023-64-6-526-538

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственных заданий FMEG-2022-0001 по темам «Создание научной платформы для направленного молекулярного дизайна и получения биологически активных веществ с целью разработки средств диагностики и лечения заболеваний человека и животных» и «Кинетика и механизм фотохимических, криохимических и каталитических процессов и создание новых материалов и технологий на базе молекулярно-организованных систем» АААА-А21-121011590090-7.

Для цитирования: Рыжкина И.С., Муртазина Л.И., Киселева Ю.В., Сергеева С.Ю., Рыжкин С.А., Мельников М.Я. Изменение физико-химических и биологических свойств водных растворов под воздействием факторов, моделирующих условия космического полета // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. 2023. Т. 64. № 6. С. 526–538.

ORIGINAL ARTICLE

CHANGES IN THE PHYSICO-CHEMICAL AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF AQUEOUS SOLUTIONS UNDER THE INFLUENCE OF FACTORS MODELING THE CONDITIONS OF SPACE FLIGHT

**Irina S. Ryzhkina¹, Laysan I. Murtazina¹, Yulia V. Kiseleva¹,
Svetlana Yu. Sergeeva¹, Sergey A. Ryzhkin², Mikhail Ya. Melnikov³**

¹ Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, FRC Kazan Scientific Center, Russian Academy of Sciences

² Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

³ Lomonosov Moscow State University

Corresponding authors: Irina S. Ryzhkina, irina.s.ryzhkina@mail.ru;
Mikhail Ya. Melnikov, melnikov46@mail.ru

Abstract. The results of studies in which the complex of physicochemical methods studied the relationship of self-organization, physicochemical properties and bioeffects in dilute aqueous solutions of various biologically active substances sustained under natural and reduced levels of external physical fields (geomagnetic, low-frequency electromagnetic), as well as when exposed to ionizing radiation solutions. The established patterns can be used to create a scientific base related to the clarification of the mechanisms of the negative influence of hypomagnetic conditions on the functioning of living organisms necessary to ensure the normal operation of the ecosystem of spacecraft during flights.

Keywords: aqueous solutions, self-organization, domain, nanoassociate, hypomagnetic conditions, bioeffects, space flight conditions

Financial Support. The work was carried out within the framework of state tasks FMEG-2022-0001 on the topics “Creation of a scientific platform for targeted molecular design and production of biologically active substances for the development of diagnostic and treatment tools for human and animal diseases” and “Kinetics and mechanism of photochemical, cryochemical and catalytic processes and the creation of new materials and technologies based on molecular-organized systems” AAAA-A21-121011590090-7.

For citation: Ryzhkina I.S., Murtazina L.I., Kiseleva Yu.V., Sergeeva S.Yu., Ryzhkin S.A., Melnikov M.Ya. Changes in the physico-chemical and biological properties of aqueous solutions under the influence of factors modeling the conditions of space flight // Vestn. Mosk. un-ta. Ser. 2. Chemistry. 2023. T. 64. № 6. S. 526–538.

Во время длительных космических экспедиций большое внимание уделяется составу и свойствам питания экипажа, так как в процессе полета организм космонавтов находится под воздействием различных внешних факторов, влияющих на их здоровье. Вода является самым важным источником питания, необходимым условием жизнеобеспечения, во многом определяющим здоровье человека, особенно в условиях физического и эмоционального стресса. К настоящему времени в литературе накоплен большой материал, свидетельствующий о действии физических факторов малой интенсивности и

разбавленных водных растворов биологически активных веществ (БАВ) на биосистемы, среду обитания человека и его здоровье [1–5]. Важный аспект этой проблемы касается выяснения механизмов влияния пониженного уровня магнитного поля и ионизирующей радиации на живые организмы. Имеющиеся экспериментальные результаты убедительно свидетельствуют об изменении процессов жизнедеятельности бактерий, растений, животных и человека в гипомангнитной среде [4–18]. В настоящее время вопросы адаптации биологических объектов к ослабленным магнитным полям представляют особый

интерес вследствие роста числа промышленных объектов, в которых происходит экранирование естественного магнитного поля Земли, а также расширения космических программ. Однако физико-химическая причина и механизм влияния слабых воздействий разной природы на живые организмы в значительной степени остаются неясными [1–5]. Многие исследователи считают, что действие малоинтенсивных физических факторов и водных растворов БАВ в низкой концентрации на биологические процессы может осуществляться через изменение структуры и физико-химических свойств водных систем, которые являются первичным звеном, реагирующим на внешние воздействия [1, 5, 18–20].

В последние пятнадцать лет научной группой академика А.И. Коновалова в Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ Казанского научного центра РАН создано и развивается новое физико-химическое направление исследования разбавленных водных растворов БАВ (расчетные концентрации 10^{-20} – 10^{-6} М), которое позволяет объяснить немонотонные изменения свойств и биоэффектов таких растворов, а также влияние гипомангнитных условий на функционирование живых организмов в терминах самоорганизации водных дисперсных систем. На примере различных БАВ установлено, что разбавленные водные растворы ниже пороговой концентрации ($C_{п.}$) представляют собой открытые самоорганизованные дисперсные системы, способные к образованию и перестройке дисперсной фазы (домен – наноассоциат, наноассоциат – наноассоциат), размер и дзета-потенциал которой по мере разбавления немонотонно изменяются, что находит свое отражение в когерентном изменении реакционной способности, каталитической активности, физико-химических, спектральных и, что особенно важно, биологических свойств систем [21–32]. Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что в основе особенностей немонотонных профилей биоэффектов разбавленных растворов БАВ по мере изменения их концентрации лежит трансформация наноассоциатов.

Показано, что наноассоциаты представляют собой дискретные водно-молекулярные фрактальные объекты размером в сотни нанометров, формирующиеся в индивидуальных и многокомпонентных разбавленных водных и водно-органических системах БАВ, имеющие электрически заряженную границу раздела фаз (дзета-потенциал от -2 до -20 мВ). Усло-

вия образования наноассоциатов: определенная структура растворенного вещества, процедура приготовления растворов и наличие фоновых электромагнитных полей [21–23, 26, 27]. Совокупность имеющихся данных позволяет считать наноассоциаты простейшими аналогами мягких наноматериалов, а разбавленные системы, в которых они образуются можно рассматривать как сигнал-чувствительные системы, которые реагируют на внешние факторы (рН, температуру, частоту и амплитуду электромагнитных полей) и способны к настройке и регулированию свойств.

Образование и перестройка наноассоциатов сопровождаются появлением в УФ-спектрах полос поглощения в интервале 200–280 нм и эмиссии ($\lambda_{\text{возб.}} = 225$ нм, $\lambda_{\text{возб.}} = 260$ нм) в спектральном диапазоне 300–450 нм, что свидетельствует о способности поглощать и испускать энергию в УФ-области в определенных интервалах концентрации и температуры [28–30].

Экстремальные значения параметров наноассоциатов, физико-химических свойств и биоэффектов наблюдаются практически в одинаковых концентрационных интервалах, что позволило предложить гипотезу [21, 24], согласно которой немонотонный характер биоэффекта, смена его знака (гормезис) и наличие «зон молчания» связаны с трансформацией дисперсной фазы супрамолекулярный домен – наноассоциат и перестройкой наноассоциатов, приводящей к изменению их параметров, а также физико-химических и биологических свойств системы.

К настоящему времени установлена взаимосвязь между образованием и перестройкой дисперсной фазы, физико-химическими свойствами (удельная электропроводность, рН, поверхностное натяжение, окислительно-восстановительный потенциал, диэлектрическая проницаемость, оптическое вращение) и немонотонными концентрационными зависимостями биоэффектов, характеризующимися сменой знака и наличием зон молчания в интервале низких значений концентрации, в системах на основе регуляторов роста растений мелафена [33] и гуанибифоса [34], салициловой [35] и *l*-аминобензойной кислот [36], макроциклических регуляторов энергообмена растений [37, 38], бактериостатических препаратов [39, 40], транквилизатора мебикара [41], фенольных антиоксидантов [42, 43], иммуномодулятора полиоксидония [44, 45], гормонального нейропептида тиролиберина [46], пептида мха PpCLE2 [47], нейротропного препарата 4-аминопиридина

[30], противомаларийного препарата хинина [48] и др. В этих работах в качестве биотест-объектов использовали модельные системы с разным уровнем организации – лабораторные животные, высшие растения, микроорганизмы, активный ил, нейроны улиток, биомембраны, выделенные из головного мозга и печени лабораторных животных.

В последнее время показано, что удобным методом оценки биоэффектов БАВ в интервале низких значений концентрации является изучение воздействия их растворов на рост и развитие гидробионтов [49, 50]. С использованием экотоксикологических тестов, допущенных для осуществления государственного экологического контроля токсичности питьевых, пресных природных и сточных вод, нами получена серия экспериментальных данных, свидетельствующих о взаимосвязи между параметрами наноассоциатов и спектральными характеристиками (УФ-, флуоресцентная спектроскопия) разбавленных систем БАВ, а также их воздействием на рост и развитие представителей водоемов – инфузорий *Paramecium caudatum*, рачков *Ceriodaphnia affinis* и одноклеточных зеленых водорослей *Chlorella vulgaris* [27–29, 32, 51–55]. Изучены самоорганизация и свойства разбавленных одно- и многокомпонентных водных систем практически важных биологически активных веществ и их композиций, таких как протеиногенная аминокислота L-триптофан, входящая в состав всех известных растительных и животных организмов [32]; янтарная кислота (ЯК), являющаяся при низкой концентрации биогенным регулятором метаболизма [28, 51]; доксорубин, высокоэффективный цитостатический антибиотик, проявляющий активность в моно- и комплексной терапии большого числа злокачественных новообразований [55]; многокомпонентный гербицидный препарат широкого спектра действия Раундап [54]; модельные композиции на основе Раундапа, доксорубина и янтарной кислоты, потенциально пригодные для улучшения состояния водных экосистем, изменения токсичности антибиотика [29] и др.

На основании установленной взаимосвязи немонотонных концентрационных зависимостей интенсивности флуоресценции, параметров дисперсной фазы и физико-химических свойств спрогнозированы и подтверждены экспериментально с помощью экотоксикологических тестов биоэффекты изученных разбавленных систем,

включая многокомпонентные композиции (рис. 1, 2). Впервые обнаруженная когерентность параметров дисперсной фазы и спектральных свойств изученных систем, а также их воздействия на гидробионтов и высшие растения позволяет сделать вывод о возможности использования наблюдаемой флуоресценции в качестве потенциального маркера самоорганизации и биоэффектов водных разбавленных одно- и многокомпонентных систем биологически активных веществ и их композиций [28, 29, 32, 54, 55].

Проиллюстрируем установленную взаимосвязь немонотонных концентрационных зависимостей интенсивности флуоресценции, размера дисперсной фазы и биоэффектов на примере водных систем янтарной кислоты (ЯК), гербицида Раундап и композиций Раундап/ЯК. Немонотонная концентрационная зависимость интенсивности флуоресценции ($\lambda_{\text{возб.}} = 225$ нм, $\lambda_{\text{эм.}} = 350$ нм) хорошо согласуется с данными о размерах наноассоциатов и результатами биотестирования систем янтарной кислоты, которые были получены с использованием сертифицированных методик мониторинга токсичности природных и сточных вод. На рис. 1, а, б представлены немонотонные концентрационные зависимости плодовитости инфузорий *Paramecium caudatum* и численности клеток зеленой водоросли *Chlorella vulgaris* (кривые 1) под действием систем ЯК, а также интенсивности флуоресценции (кривые 2) от концентрации ЯК, имеющие сходный вид. В обоих случаях в области $1 \cdot 10^{-15}$ М происходят наиболее значительные изменения биоэффекта и интенсивности флуоресценции, которая возрастает почти в 2 раза.

При изучении систем Раундапа также установлена взаимосвязь флуоресцентных свойств и вредного влияния в диапазоне расчетных концентраций $1 \cdot 10^{-19}$ – $1 \cdot 10^{-3}$ г/л на рост и развитие животных и растительных организмов. Значения концентрации в области $1 \cdot 10^{-17}$, $1 \cdot 10^{-11}$ и $1 \cdot 10^{-5}$ г/л, где достигаются максимальная смертность рачков *Ceriodaphnia affinis*, токсическое влияние на численность клеток зеленых водорослей *Chlorella vulgaris* и ингибирование начального роста корней пшеницы *Triticum vulgare*, совпадают с критическими значениями концентрации, при которых наблюдается наибольшее согласованное изменение интенсивности флуоресценции.

В композициях Раундап/ЯК, содержащих ЯК в концентрации $1 \cdot 10^{-13}$ г/л, токсическое дей-

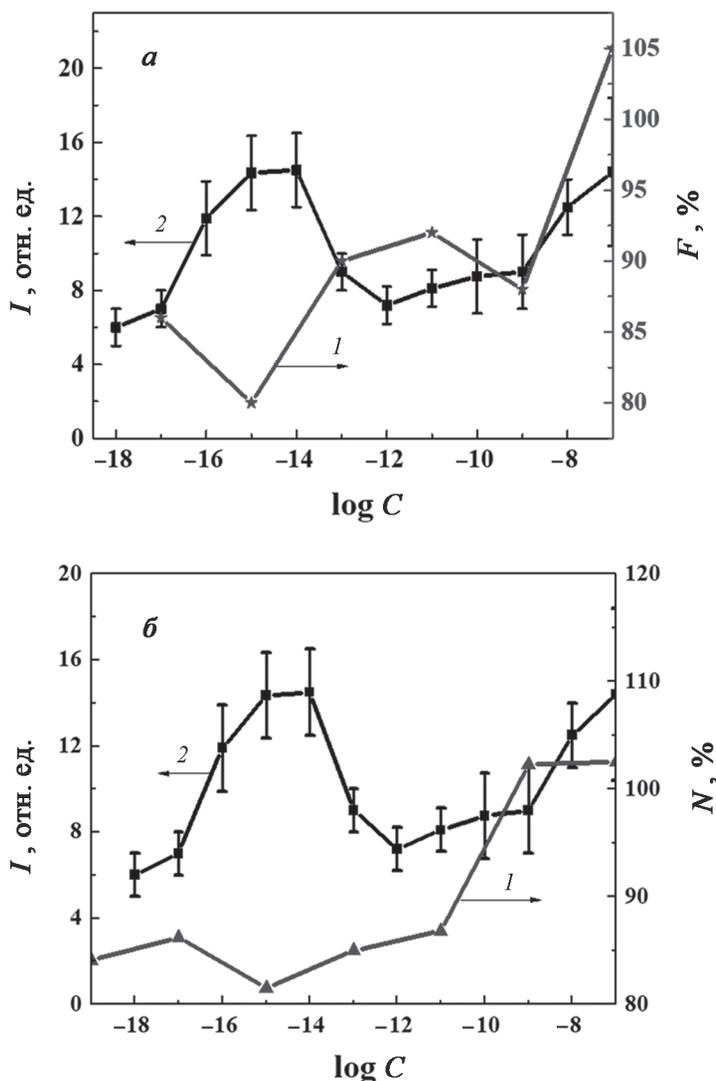


Рис. 1 Зависимость: а – плодовитости F инфузорий *Paramecium caudatum* (1) и интенсивности флуоресценции (2) от концентрации ЯК (C, M), б – численности N клеток зеленой водоросли *Chlorella vulgaris* (1) и интенсивности флуоресценции (2) от концентрации (C, M) ЯК. По данным работ [28, 51]

ствие гербицида значительно снижается. Системы Раундап/ЯК не оказывают вредного влияния в отношении многоклеточных организмов (рачков и корней пшеницы) и незначительно воздействуют на одноклеточные гидробионты (инфузории и водоросли) по сравнению с растворами Раундапа.

На рис. 2 показано, что незначительное воздействие (10–25%) на гидробионты систем Раундап/ЯК, содержащих Раундап в концентрации $1 \cdot 10^{-17}$, $1 \cdot 10^{-11}$, $1 \cdot 10^{-5}$ г/л, когерентно связано с образованием отрицательно заряженных наноассоциатов и увеличением интенсивности флуоресценции в области 300–360 нм ($\lambda_{\text{возб.}} = 225$ нм).

Исследование влияния на гидробионты разбавленных растворов БАВ, таких как пестици-

ды Раундап [54], метафос [52], фунгицид хлорацетофос [53], антибиотик доксорубин [55], нестероидный противовоспалительный препарат диклофенак натрия [27], аминокислота L-триптофан [32], регулятор роста растений мелафен [33], янтарная и лимонная кислоты [51], показало, что одноклеточные зеленые водоросли *Chlorella vulgaris* являются наиболее адекватными тест-объектами для изучения воздействия разбавленных систем как высокотоксичных, так и практически нетоксичных БАВ. Эти тест-объекты тонко чувствуют изменения природы воздействующей на них дисперсной фазы, что находит отражение в смене профиля биоэффекта (ингибирование – стимуляция роста), наступающей ниже пороговой concentra-

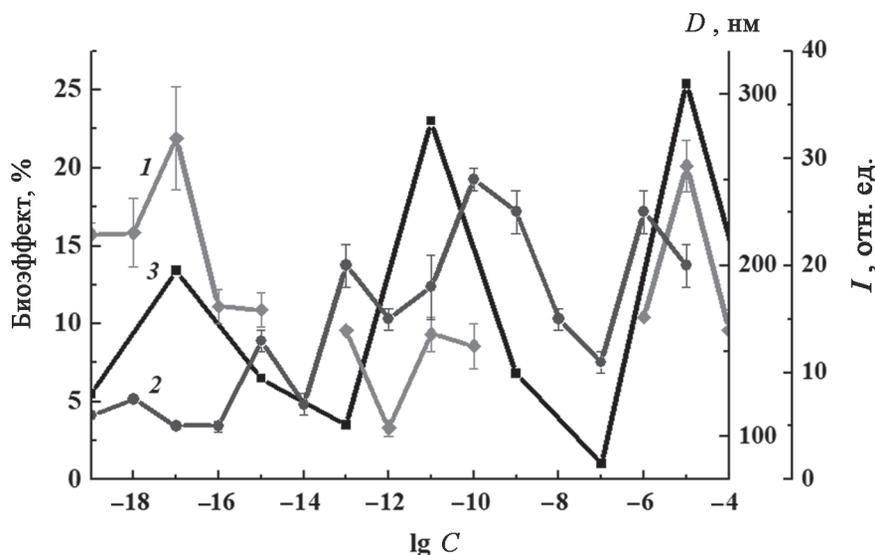


Рис. 2. Зависимость размера дисперсной фазы (1), интенсивности флуоресценции (2) ($\lambda_{\text{возб.}} = 225 \text{ нм}$, $\lambda_{\text{эм.}} = 340 \text{ нм}$) и ингибирования роста зеленых водорослей (3) дисперсных систем Раундап/ЯК от концентрации Раундапа ($\text{с/г}\cdot\text{л}^{-1}$) при постоянной концентрации ЯК, равной $1 \cdot 10^{-13} \text{ г}\cdot\text{л}^{-1}$. По данным работы [29]

ции. Полученные результаты позволяют предположить, что хлорелла может использоваться не только для производства кислорода и потребления углекислого газа в разрабатываемых замкнутых экосистемах жизнеобеспечения человека, предназначенных для создания космических поселений [56], но и в качестве биоиндикатора загрязнения воды нанокочисством вредных веществ.

Воздействие на биообъекты разбавленных растворов БАВ и физических полей имеет много общего, что свидетельствует об единой причине воздействия этих факторов на живые организмы. Для проверки предположения о том, что общим каналом воздействия разбавленных водных растворов БАВ и физических факторов малой интенсивности на живые организмы являются наноассоциаты, изучено влияние физических полей (природного радиоактивного фона, некоторых видов электромагнитных полей и ионизирующего излучения) на физиологический статус водных организмов и физико-химические параметры воды [57].

Методом динамического рассеяния света и кондуктометрии показано, что в бидистиллированной воде под действием ионизирующего излучения в суммарной поглощенной дозе на образец 40,2 мГр образуются структуры типа наноассоциатов размером около 100 нм. Обычно образование наноассоциатов сопровождается увеличением удельной электропро-

водности, которая в случае облученной воды составляет 2,9 мкСм/см [21–44]. До облучения в бидистиллированной воде частицы не регистрировали, удельная электропроводность составляла 1,4 мкСм/см. Косвенным подтверждением образования наноассоциатов в водной среде может служить обнаруженное действие на водных животных физических полей низкой и сверхнизкой интенсивности [58, 59].

В последнее время в связи с расширением использования ионизирующего излучения ведутся активные разработки эффективных радиопротекторов. В целях выявления разбавленных систем БАВ, способных оказывать иммуномодулирующее и радиопротекторное действие, изучены самоорганизация, физико-химические и биологические свойства растворов отечественного препарата широкого спектра действия полиоксидония (ПО) [44, 45]. Благодаря особенностям химического строения ПО способен связываться с фосфатными группами ДНК и липидами мембран, являющихся одними из основных биомембран при радиационном воздействии, стабилизируя эти структуры, а вспомогательное вещество β -каротин защищает клетки от повреждения активными формами кислорода и свободными радикалами, образующимися при облучении. В этой связи одним из возможных перспективных направлений использования разбавленных растворов ПО является протекторное действие, реализуемое в настоящее

время в терапевтических дозах в онкологической практике после химио- и лучевой терапии. Для выяснения влияния разбавленных растворов ПО на генотоксические эффекты облучения изучена токсичность и мутагенность облучения тестового мутантного штамма бактерий *Salmonella typhimurium* TA 100 (тест Эймса) в суммарной дозе на образец от 0,67 до 22,79 мГр в отсутствие и присутствии растворов ПО.

На основании проведенных физико-химических исследований по изучению биологической активности разбавленных систем ПО были выбраны значения концентрации $1 \cdot 10^{-1}$, $1 \cdot 10^{-6}$, $1 \cdot 10^{-9}$, $1 \cdot 10^{-14}$ мг/мл, в которых образуются домены и наноассоциаты. При изучении влияния разбавленных систем ПО на организм лабораторных крыс-самцов показано [45], что инъекции крысам растворов ПО с расчетной

концентрацией 10^{-6} , 10^{-9} и 10^{-14} мг/мл можно использовать в профилактических целях для повышения иммунного статуса животных. Впервые показаны протекторные свойства разбавленных растворов ПО ($1 \cdot 10^{-1}$ и $1,0 \cdot 10^{-9}$ мг/мл) при воздействии на тестовый мутантный штамм бактерий *Salmonella typhimurium* TA 100 рентгеновского облучения в дозе 7,50 мГр [44].

Разработанный в научной группе академика А.И. Коновалова оригинальный метод изучения высокоразбавленных растворов БАВ, включающий в себя использование экранирующего пермаллового контейнера, защищающего содержимое от внешних низкочастотных электромагнитных полей (геомагнитного и низкочастотных электромагнитных полей), позволил впервые показать, что для формирования наноассоциатов необходимы низкочастотные физические поля,

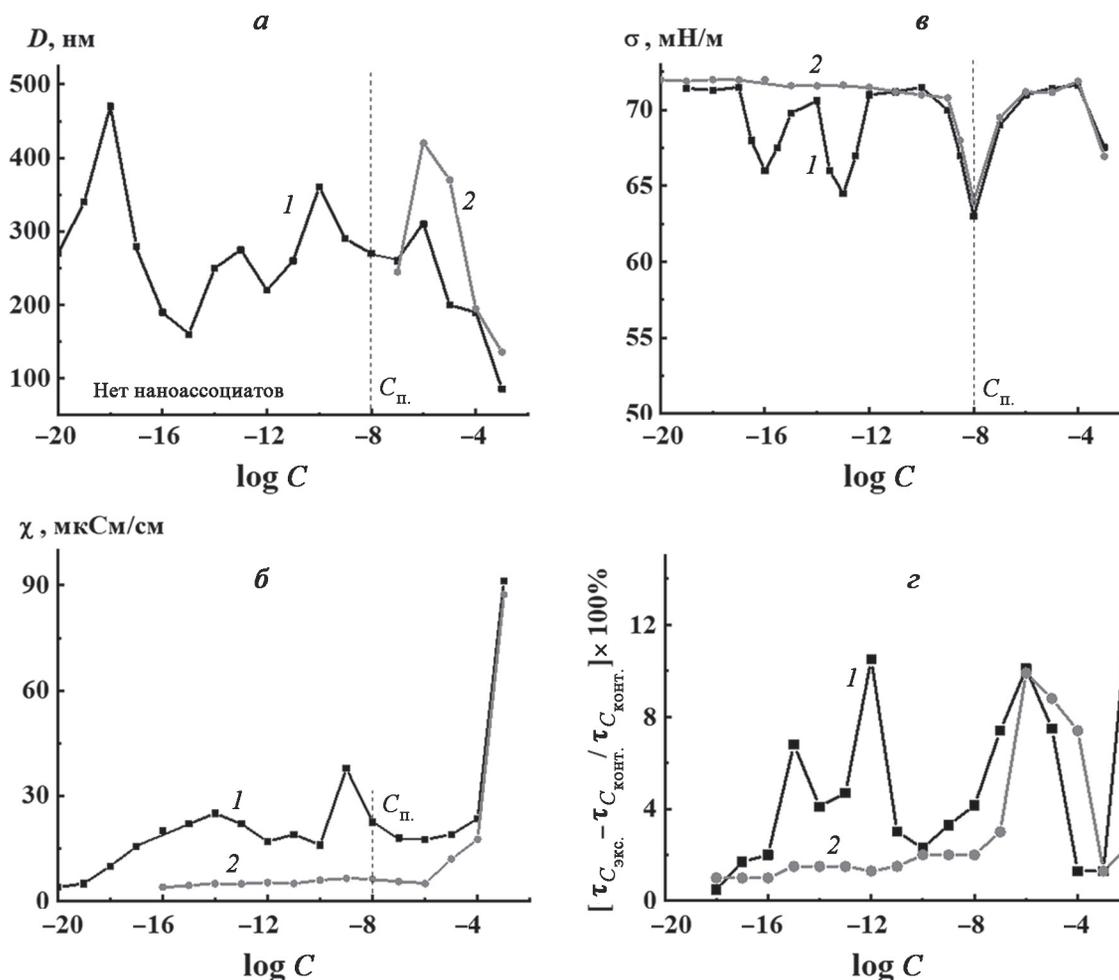


Рис. 3. Концентрационные зависимости изменения размера частиц, образующихся в растворах фенозана калия (а), удельной электропроводности (б), поверхностного натяжения (в) растворов, микровязкости глубоколежащих слоев липидов синапсом головного мозга мышей (з) при использовании разбавленных растворов фенозана калия, приготовленных в обычных условиях (кривые 1) и выдержанных в пермалловом контейнере (кривые 2). Штриховой линией обозначена пороговая концентрация $C_{п.}$. По данным работ [42, 61]

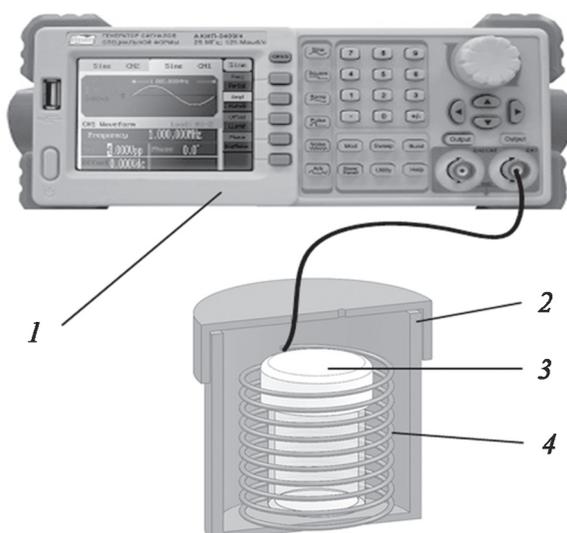


Рис. 4. Аппаратный комплекс с управляемым электромагнитным воздействием: 1 – задающий генератор АК ИП-3409/3, 2 – пермалловый контейнер, 3 – виала с водным раствором БАВ, 4 – активатор ЭМ-воздействия. По данным работы [23]

являющиеся неотъемлемой составной частью среды обитания живых организмов [21–23, 38, 42, 46, 60–63]. В растворах, расчетные концентрации которых ниже C_n , выдержанных в пермалловом контейнере, наноассоциаты не образуются, свойства растворов практически соответствуют свойствам растворителя – воды.

Рассмотрим более подробно результаты, полученные при изучении [42, 61] в естественных и гипoeлектромагнитных условиях в широкой области расчетных концентраций 10^{-20} – 10^{-3} М самоорганизации, физико-химических и биологических свойств водных систем фенозана калия (ФК) – известного водорастворимого синтетического антиоксиданта из класса экранированных фенолов (рис. 3, *a–z*) [42, 61].

Показано, что разбавленные растворы ФК проявляют разнообразную биологическую активность *in vitro* и *in vivo* [1]. Биоантиоксиданты участвуют в окислительно-восстановительных реакциях, происходящих в организмах млекопитающих, влияя сложным образом на параметры одной из важнейших регуляторных систем клетки – системы перекисного окисления липидов биологических мембран. Растворы ФК в интервале сверхнизких значений концентрации оказывают влияние на активность регуляторного мембраносвязанного фермента протеинкиназы С и на физико-химические параметры липидного бислоя биологических мембран.

Растворы готовили аналогично [21, 63] методом последовательных серийных десятичных разбавлений из исходных растворов с концентрацией ФК $1 \cdot 10^{-2}$ М, выдерживая после приготовления растворы каждой концентрации в течение 18–24 ч на лабораторном столе и в трехслойном цилиндрическом пермалловом контейнере, в котором индукция геомагнитного поля снижена в тысячу раз.

Методом динамического светорассеяния установлено, что в естественных условиях в системах ФК во всем интервале разведений образуется дисперсная фаза размером в сотни нанометров. Использование экранирующего пермаллового контейнера позволило получить доказательство различной природы дисперсной фазы размером (D) сотен нанометров – доменов и ноассоциатов, меняющейся по мере разбавления, а также установить пороговую концентрацию (C_n), ниже которой образуются наноассоциаты, выше – домены. На рис. 3, *a* приведены немонотонные концентрационные зависимости D частиц в системах ФК, выдержанных в естественной среде (кривая 1) и в контейнере (кривая 2), на которых пунктирной линией обозначена пороговая концентрация $1 \cdot 10^{-8}$ М, ниже которой в гипoeлектромагнитной среде наночастицы в растворе не образуются. На концентрационной зависимости D , полученной в естественных условиях (кривая 1), видны критические концентрации,

при которых домены ($1 \cdot 10^{-6}$ М) и наноассоциаты ($1 \cdot 10^{-10}$, $1 \cdot 10^{-13}$, $1 \cdot 10^{-18}$ М) имеют наибольший размер.

Применение подхода, заключающегося в сравнительном изучении самоорганизации растворов, выдержанных в естественной среде и в пермалловом контейнере, позволило установить основное различие дисперсной фазы размером в сотни нанометров, образующейся в интервалах обычных и низких концентраций. В интервалах концентрации $1 \cdot 10^{-3}$ – $1 \cdot 10^{-7}$ М формирование дисперсной фазы (доменов) практически не зависит от внешних полей – ход кривых одинаков. В интервалах низких значений концентрации дисперсная фаза образуется только в окружающей нас естественной среде, т.е. только в присутствии внешних физических полей. С учетом сказанного дисперсная фаза размером в сотни нанометров, образующаяся в естественных условиях в растворе ФК с расчетными концентрацией ниже C_n ($1 \cdot 10^{-20}$ – $1 \cdot 10^{-9}$ М), является наноассоциатами, состоящими преимущественно из структур воды, для формирования которых требуется присутствие внешних полей.

Из данных, представленных на рис. 3, б, в, видно, что концентрационные зависимости удельной электропроводности и поверхностного натяжения систем, выдержанных в присутствии внешних физических полей, также носят немонотонный характер с экстремумами в окрестностях критических концентраций, обнаруженных при изучении размера дисперсной фазы. Локальные минимумы на кривой поверхностного натяжения наблюдаются как в области образования доменов ($1 \cdot 10^{-8}$ М), так и наноассоциатов ($1 \cdot 10^{-16}$, $1 \cdot 10^{-13}$ М). В растворах, выдержанных в контейнере, локальных минимумов в области образования наноассоциатов нет, поверхностное натяжение систем 71,5 мН/м соответствует растворителю воде. Аналогичная картина наблюдается на зависимости удельной электропроводности разбавленных растворов, выдержанных в контейнере. Из полученных данных следует, что в гипoeлектромагнитных условиях физико-химические свойства растворов (удельная электропроводность и поверхностное натяжение) за пределами пороговых концентраций соответствуют свойствам воды. Никаких немонотонных зависимостей свойств в этих условиях в этой области концентраций растворов не наблюдается. С учетом данных, представленных на рис. 3, а, выстраивается ло-

гически оправданное соотношение: «нет электромагнитных полей – нет наноассоциатов – нет немонотонных концентрационных зависимостей физико-химических свойств растворов».

Для подтверждения положения о том, что и биологические свойства разбавленных водных растворов в обычных условиях также обусловлены образованием в них наноассоциатов, проф. Н.П. Пальминой с сотр. (ИБХФ им. Н.М. Эммануэля РАН) проведено исследование действия растворов ФК *in vitro* на природные мембраны синапсом, которые были выделены из клеток головного мозга мышей. Критерием действия растворов ФК на синапсомы служило изменение микровязкости липидов мембран, которое оценивали по изменению времени вращательной корреляции (τ_c) спинового зонда, встроенного в мембраны, с изменением степени разбавления (концентрации) растворов ФК. В качестве спинового зонда использовали 16-доксилстериновую кислоту, широко применяемую для этой цели. Время τ_c рассчитывали по данным спектров ЭПР. Результаты, представленные на рис. 3, г, показывают, что в случае растворов, приготовленных в обычных условиях, т.е. содержащих наноассоциаты, наблюдаются немонотонные изменения биоэффектов, наиболее ярко выраженные при концентрации $1 \cdot 10^{-6}$, $1 \cdot 10^{-12}$ и $1 \cdot 10^{-15}$ М. В случае растворов, приготовленных в гипoeлектромагнитных условиях, наблюдается биоэффект при концентрации образования доменов ($1 \cdot 10^{-6}$ М), в то время как при $1 \cdot 10^{-12}$ и $1 \cdot 10^{-15}$ М биоэффекты отсутствуют.

В продолжение изучения влияния гипомангнитных условий на биоэффекты водных систем БАВ различной природы в работе [46] проведено изучение комплексом физико-химических методов (динамическое и электрофоретическое светорассеяние, рН-метрия, ЭПР-спектроскопия спиновых зондов) самоорганизации и свойств разбавленных (с расчетной концентрацией $1 \cdot 10^{-3}$ – $1 \cdot 10^{-18}$ М) растворов тиреотропин-релизинг гормона (ТРГ), выдержанных в естественных и гипoeлектромагнитных условиях, а также сравнительная оценка их влияния *in vitro* на структуру различных областей липидного бислоя мембран эндоплазматического ретикулума и синапсом, выделенных из клеток головного мозга мышей. ТРГ выполняет функции нейрого르몬а и принимает участие в регуляции ряда нервных и психических функций. ТРГ – одно из первых веществ, для растворов которого установлено проявление биоэффектов в «сверхма-

лых концентрациях». Показано, что в интервале концентраций $1 \cdot 10^{-3}$ – $1 \cdot 10^{-5}$ М, в котором дисперсная фаза представлена доменами, биоэффекты растворов, выдержанных в условиях воздействия и отсутствия ЭМП, практически идентичны. В области трансформации доменов в наноассоциаты эффект сохраняется, хотя и уменьшается почти в 3 раза, ход зависимости теряет бифазный характер. Ниже концентрации $1 \cdot 10^{-12}$ М, при которых в экранированных растворах наноассоциаты методом ДРС не обнаружены, наблюдаемый эффект резко падает до величин, незначительно отличающихся от контроля.

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о том, что в случае разбавленных водных растворов БАВ образование наноассоциатов – это фактор, определяющий как физико-химические, так и биологические свойства простых модельных биосистем.

В работе [23] с помощью аппаратного комплекса с управляемым электромагнитным воздействием (амплитуда, частота) впервые установлены параметры электромагнитного поля, инициирующие образование наноассоциатов (рис. 4). Для частоты 7,85 Гц найдена граничная амплитуда 12 А/м, при которой в условиях экранирования под воздействием переменного магнитного поля в водных растворах изученного соединения образуются наноассоциаты. В качестве целевого объекта электромагнитного воздействия были выбраны системы биологически активного *n*-сульфонатокаликс[6]арена (СКА) концентрации $1 \cdot 10^{-9}$ М, при которой в естественных условиях образуются наноассоциаты, обуславливающие появление немонотонных концентрационных зависимостей физико-химических свойств систем. Растворы СКА выдерживали параллельно в естественных и гипозлектромагнитных условиях, а также под воздействием переменного МП с частотой 7,85 Гц и амплитудой 48; 24; 12; 6,4 А/м, которое достигали с помощью аппаратного комплекса. Экспериментальные данные по изучению водных систем СКА свидетельствуют о том, что для частоты 7,85 Гц найдена граничная амплитуда 12 А/м, при которой в условиях экранирования под воздействием переменного МП в водных растворах изученного соединения образуются наноассоциаты.

Полученные результаты дают основание считать, что механизмы влияния разбавленных водных растворов и слабых физических полей на живые организмы тесно взаимосвязаны. Как показано выше, в отсутствие низкочастотных

электромагнитных полей разбавленные водные растворы не способны к образованию наноассоциатов, следствием чего становится потеря или ослабление необычных физико-химических свойств растворов, а также снижение или отсутствие биоэффектов. В живых организмах, выдержанных в условиях экранирования низкочастотных ЭМП и природного радиоактивного фона, наблюдаются четко выраженные нарушения процессов жизнедеятельности: замедляется деление клеток, тормозится рост, развитие организмов, изменяется их двигательная активность [1, 4–17, 19, 20]. Обнаруженное положительное влияние слабых физических полей на образование наноассоциатов в водных растворах и на жизнедеятельность живых организмов дает основание предполагать, что наноассоциаты не только обуславливают свойства разбавленных растворов, но играют важную роль в функционировании живых систем.

Таким образом, в обзоре показано, что водные растворы БАВ и их композиций в интервале низких расчетных концентраций и физиологически важных температур являются самоорганизованными дисперсными системами, претерпевающими по мере разбавления перестройку водно-молекулярной дисперсной фазы (наноассоциатов), сопровождающуюся немонотонным когерентным изменением ее размера в сотни нанометров и отрицательного дзета-потенциала, а также физико-химических свойств (удельная электропроводность, рН, поверхностное натяжение, УФ-поглощения и интенсивность флуоресценции). Фундаментальная значимость перестроек наноассоциатов состоит в установленной взаимосвязи между этим явлением и биологическими свойствами, позволяющей выстроить доказательную концепцию возникновения нелинейных биоэффектов разбавленных систем БАВ и дающей возможность их предсказания. Обнаружено, что пониженный уровень внешних физических полей, препятствующий образованию наноассоциатов, приводит к потере или заметному ослаблению уникальных свойств и биоэффектов систем. Установленные закономерности могут быть использованы при создании научной базы, связанной с выяснением механизмов отрицательного влияния гипомангнитных условий на функционирование живых организмов, которая необходима для обеспечения нормальной работы экосистем космических кораблей и станций при выполнении космических полетов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бурлакова Е.Б., Конрадов А.А., Мальцева Е.Л. // Химическая физика. 2003. Т. 22. № 2. С. 21.
2. Mattson M.P., Calabrese E.J. Hormesis: A revolution in biology, toxicology and medicine. N.Y., 2010. С. 1.
3. Шимановский Н.Л., Епинетов М.А., Мельников М.Я. Молекулярная и нанофармакология М., 2009. 624 с.
4. Готовский Ю.В., Перов Ю.Ф. Особенности биологического действия физических и химических факторов малых и сверхмалых интенсивностей и доз. // М., 2000. 191 с.
5. Бинги В.Н. Принципы электромагнитной биофизики. М., 2011. 592 с.
6. Говорун Р.Д., Данилов В.И., Фомичева В.М., Белявская Н.А., Зинченко С.Ю. // Биофизика. 1992. Т. 37. № 4. С. 738.
7. Ходанович М.Ю., Кривова Н.А., Гуль Е.В., Зеленская А.Е., Бондарцева Н.С. // Вестн. Томского государственного университета. 2011. № 348. С. 155.
8. Furukawa S., Nagamatsu A., Neno M., Fujimori A., Kakinuma S., Katsube T. et al. // BioMed Research International. 2020. 2020. 4703286 (DOI: 10.1155/2020/4703286).
9. Никитина Е.А., Васильева С.А., Щеголев Б.Ф., Савватеева-Попова Е.В. // Журнал высшей нервной деятельности. 2022. Т. 72. № 6. С. 783.
10. Шаев И.А., Яблокова Е.В., Новиков В.В. // Russian Journal of Biological Physics and Chemistry. 2022. Т. 7. № 3. С. 363.
11. Новиков В.В., Яблокова Е.В., Шаев И.А., Фесенко Е.Е. // Биофизика. 2020. Т. 65. № 4. С. 735.
12. Демцун Н.А., Махонина М.М., Темуриянц Н.А., Мартынюк В.С. // Ученые записки Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского. Биология. Химия. 2008. Т. 21. № 1 (60). С. 65.
13. Иркаева А.М., Жукова Е.С., Щербатюк Т.Г., Чернов В.В., Полякова Л.В., Позднякова М.А., Умнягина И.А. // Анализ риска здоровью. 2021. № 3. С. 136 (DOI: 10.21668/health.risk/2021.3.13).
14. Саримов Р. М. / Сб. Радиационные технологии в сельском хозяйстве и пищевой промышленности: состояние и перспективы. Обнинск, 2018. С. 32.
15. Цетлин В.В., Мойса С.С., Левинских М.А., Нефедова Е.Л. // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2016. Т. 50. № 6. С. 51.
16. Батракова А.А., Сиделев С.И., Крылов В.В. // Тр. Института биологии внутренних вод РАН. 2018. № 84 (87). С. 117.
17. Круглов О.С., Гурьева Т.С., Дадашева О.А., Лебедев В.М., Спасский А.В., Труханов К.А. // Тр. XIII межвуз. науч. школы молодых специалистов «Концентрированные потоки энергии в космической технике, электронике, экологии и медицине. М., 2012. С. 19.
18. Лобышев В.И. // Российский химический журнал. 2007. Т. 51. № 1. С. 107.
19. Стехин А.А., Яковлева Г.В. Структурированная вода: нелинейные эффекты. М., 2018. 320 с.
20. Галль Л.Н. Материя и жизнь. СПб., 2015. 319 с.
21. Konovalov A.I., Ryzhkina I.S. // Geochemistry International. 2014. Vol. 52. P. 1207.
22. Konovalov A., Ryzhkina I., Maltzeva E., Murtazina L., Kiseleva Yu., Kasparov V. et al. // Electromagnetic Biology and Medicine. 2015. Vol. 34. № 2. P. 141.
23. Konovalov D.A., Murtazina L.I., Ryzhkina I.S., Konovalov A.I. // Doklady Physical Chemistry. 2015. Vol. 463. № 1. P. 154.
24. Ryzhkina I.S., Murtazina L.I., Kiseleva Y.V., Konovalov A.I. // Doklady Physical Chemistry. 2009. Vol. 428. № 2. P. 201.
25. Ryzhkina I.S., Murtazina L.I., Nemtarev A.V., Mironov V.F., Kataev E.A., Konovalov A.I. // Chemical Physics Letters. 2011. Vol. 511. № 4–6. P. 247.
26. Ryzhkina I.S., Sergeeva S.Y., Safiullin R.A., Murtazina L.I., Sabirzyanova L.R., Shevelev M.D. et al. // Russian Chemical Bulletin. 2017. Vol. 66. P. 1691.
27. Ryzhkina I.S., Kiseleva Yu.V., Murtazina L.I., Kuznetsova T.V., Zainulgabidinov E.R. Knyazev I.V. et al. // J. Environmental Sciences. 2020. Vol. 88. P. 177.
28. Ryzhkina I.S., Murtazina L.I., Sergeeva S.Y., Kostina L.A., Sharapova D.A., Shevelev M.D., Konovalov A.I. // Envir.Technol.&Innov. 2021. Vol. 21. 01215.
29. Ryzhkina I.S., Murtazina L.I., Kostina L.A., Dokuchaeva I.S., Kuznetsova T.V., Petrov A.M., et al. // Russ. Chem. Bull. 2021. Vol. 70. P. 1499.
30. Ryzhkina I., Murtazina L., Gainutdinov K., Konovalov A. // Frontiers in Chemistry. 2021. Vol. 9. 623860.
31. Ryzhkina I.S., Sergeeva S.Y., Kiseleva Yu.V., Timosheva A.P., Salakhutdinova O.A., Shevelev M.D. et al. // Mendeleev Commun. 2018. Vol. 28. P. 66.
32. Ryzhkina I.S., Murtazina L.I., Kostina L.A., Sharapova D.A., Dokuchaeva I.S., Sergeeva S.Yu. et al. // Nanomaterials. 2022. Vol. 12. № 11. P. 1792.
33. Коновалов А.И., Рыжкина И.С. / Мелафен: механизм действия и области применения. Под ред. С.Г. Фаттахова, В.В. Кузнецова, Н.В. Загоскиной. // Казань, 2014. 408 с.
34. Рыжкина И.С., Муртазина Л.И., Шерман Е.Д., Пантюкова М.Е., Масагутова Э.М., Павлова Т.П., Фридланд С.В., Коновалов А.И. // Докл. АН. 2011. Т. 438. № 2. С. 207.
35. Муртазина Л.И., Рыжкина И.С., Мишина О.А., Киселева Ю.В., Павлова Т.П., Фридланд С.В. // Вестн. Казанского технологического университета. 2013. Т. 16. № 1. С. 175.
36. Мишина О.А., Муртазина Л.И., Рыжкина И.С., Коновалов А.И. // Изв. АН. Сер. химическая. 2015. № 3. С. 590.
37. Рыжкина И.С., Муртазина Л.И., Шерман Е.Д., Валитова Ю.Н., Катаев Е.А., Коновалов А.И. // Докл. АН. 2010. Т. 433. № 5. С. 647.

38. Рыжкина И.С., Киселева Ю.В., Тимошева А.П., Сафиуллин, Р.А., Кадилов М.К., Валитова, Ю.Н., Коновалов А.И. // Докл. АН. 2012. Т. 447. № 1. С. 56.
39. Рыжкина И.С., Мишина О.А., Тимошева А.П., Киселева Ю.В., Волошина А.Д., Кулик Н.В., Коновалов А.И. // Докл. АН. 2014. Т. 459. № 1. С. 51.
40. Рыжкина И.С., Киселева Ю.В., Мишина О.А., Волошина А.Д., Кулик Н.В., Валитова Ю.Н., Коновалов А.И. // Докл. АН. 2015. Т. 464. № 6. С. 700.
41. Ryzhkina I.S., Kiseleva Yu.V., Mishina O.A., Timosheva A.P., Sergeeva S.Yu., Kravchenko A.N., Kononov A.I. // Mend. Commun. 2013. № 23. P. 262.
42. Коновалов А.И., Мальцева Е.Л., Рыжкина И.С., Муртазина Л.И., Киселева Ю.В., Каспаров В.В., Пальмина Н.П. // Докл. АН. 2014. Т. 456. № 5. С. 561.
43. Рыжкина И.С., Киселева Ю.В., Муртазина Л.И., Пальмина Н.П., Белов В.В., Мальцева Е.Л., Шерман Е.Д., Тимошева А.П., Коновалов А.И. // Докл. АН. 2011. Т. 438. № 5. С. 635.
44. Рыжкина И.С., Сергеева С.Ю., Сафиуллин Р.А., Рыжкин С.А., Маргулис А.Б., Муртазина Л.И., Тимошева А.П., Чернова А.В., Кадилов М.К., Коновалов А.И. // Изв. АН. Сер. химическая. 2016. № 6. С. 1505.
45. Усенко В.И., Дорджиева Д.Е., Бектемирова М.Р. // Актуальные проблемы современной ветеринарной науки и практики. 2016. № 5. С. 438.
46. Коновалов А.И., Рыжкина И.С., Пальмина Н.П., Мальцева Е.Л., Сергеева С.Ю., Муртазина Л.И., Салахутдинова О.А., Шевелёв М.Д., Жерновков В.Е. // Докл. АН. 2017. Т. 474. № 2. С. 191.
47. Коновалов А.И., Рыжкина И.С., Салахутдинова О.А., Муртазина Л.И., Шевелёв М.Д., Воейков В.Л., Салахутдинова О.А., Буравлева Е.В., Глыбин А.В., Скрипников А.Ю. // Изв. АН. Сер. химическая. 2017. № 9. С. 1699.
48. Муртазина Л.И., Рыжкина И.С., Мишина О.А., Андрианов В.В., Боговид Т.Х., Гайнутдинов Х.Л., Муранова Л.Н., Коновалов А.И. // Биофизика. 2014. Т. 59. № 4. С. 717.
49. Tushmalova N.A., Lebedeva N.E., Igolkina Yu.V., Sarapul'tseva E.I. // Moscow University biological sciences Bulletin. 2014. Vol. 69. P. 67.
50. Mathias F.T., Fockink D.H., Disner G.R., Prodocimo V., Ribas J.L.C., Ramos L.P., et al. // Environmental toxicology and pharmacology. 2018. Vol. 59. P. 105.
51. Ryzhkina I.S., Sergeeva S.Yu., Murtazina L.I., Akhmetzyanova L.R., Kuznetsova T.V., Knyazev I.V., Petrov A.M., Dokuchaeva I.S., Kononov A.I. // Russ. Chem. Bull. 2019. Vol. 68. P. 334.
52. Ryzhkina I.S., Sergeeva S.Y., Murtazina L.I., Sabirzyanova L.R., Kuznetsova T.V., Zainulgabidinov E.R., Knyazev I.V., Petrov A.M., Kononov A.I. // Russian Journal of General Chemistry. 2017. Vol. 87. P. 2838.
53. Ryzhkina I.S., Sergeeva S.Y., Murtazina L.I., Shevelev M.D., Akhmetzyanova L.R., Kuznetsova T.V., Zainulgabidinov E.R., Knyazev I.V., Petrov A.M., Kononov A.I. // Russ. Chem. Bull. 2018. Vol. 67. P. 792.
54. Ryzhkina I., Murtazina L., Kostina L., Dokuchaeva I., Sergeeva S., Meleshenko K., Shevelev M., Petrov A. // Front. Chem. 2022. Vol. 10 (DOI: 10.3389/fchem.2022.1063278).
55. Ryzhkina I.S., Murtazina L.I., Kostina L.A., Sharapova D.A., Shevelev M.D., Zainulgabidinov E.R., Petrov A.M., Kononov A.I. // Russ. Chem. Bull. 2021. Vol. 70. P. 81.
56. Дегерменджи А.Г., Тихомиров А.А. // Вестн. РАН. 2014. Т. 84. № 3. С. 233.
57. Лебедева Н.Е., Киселева Ю.В., Сергеева С.Ю., Рыжкина И.С., Коновалов А.И., Рыжкин С.А. // Бултеровские сообщения. 2015. Т. 42. № 5. С. 8.
58. Lebedeva N. E., Golovkina T. V. // Биофизика. 1998. Т. 43. № 5. С. 806.
59. Цетлин В.В., Зенин С.В., Лебедева Н.Е. // Биомед. технологии и радиоэлектроника. 2005. № 6. С. 53.
60. Рыжкина И.С., Муртазина Л.И., Коновалов А.И. // Доклады АН. 2011. Т. 440. № 6. С. 778.
61. Рыжкина И.С., Киселева Ю.В., Муртазина Л.И., Коновалов А.И. // Докл. АН. 2012. Т. 446. № 3. С. 303.
62. Рыжкина И.С., Муртазина Л.И., Масагутова Э.М., Мишина О.А., Павлова Т.П., Фридланд С.В., Коновалов А.И. // Докл. Академии наук. 2012. Т. 446. № 6. С. 646.
63. Коновалов А.И., Рыжкина И.С. // Изв. Академии наук. Сер. химическая. 2014. № 1. С. 1.

Информация об авторах

Ирина Сергеевна Рыжкина – вед. науч. сотр. лаборатории физико-химии супрамолекулярных систем ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФГБУН «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр РАН» (г. Казань, Россия), докт. хим. наук (irina.s.ryzhkina@mail.ru);

Муртазина Ляйсан Ильсуровна – науч. сотр. лаборатории физико-химии супрамолекулярных систем ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФГБУН «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр РАН» (г. Казань, Россия), канд. хим. наук (LIMuurt@yandex.ru);

Киселева Юлия Васильевна – мл. науч. сотр. лаборатории физико-химии супрамолекулярных систем ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФГБУН «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр РАН» (г. Казань, Россия), канд. хим. наук (kiseleva_ulia@list.ru);

Сергеева Светлана Юрьевна – мл. науч. сотр. лаборатории физико-химии супрамолекулярных систем ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФГБУН «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр РАН» (г. Казань, Россия) (sergeevas@iopc.ru);

Рыжкин Сергей Александрович – зав. кафедрой радиотерапии и радиологии имени акад. А.С. Павлова ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (г. Москва, Россия), докт. мед. наук (rsa777@inbox.ru);

Мельников Михаил Яковлевич – зав. кафедрой химической кинетики химического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, профессор, докт. хим. наук (melnikov46@mail.ru).

Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 05.04.2023;
одобрена после рецензирования 12.05.2023;
принята к публикации 14. 05.2023.