

Самоорганизующиеся структуры лецитина

Ю.А.Щипунов

*Институт химии Дальневосточного отделения Российской академии наук
690022 Владивосток, просп. 100-летия Владивостока, 159, факс (423–2)31–1889*

На примере самоорганизующихся структур природного лецитина рассматриваются современные представления о самоорганизации амфифилов. Обсуждены бинарные смеси, трех- и многокомпонентные системы. Значительная часть обзора посвящена особенностям самоорганизации фосфолипида в неводных средах и роли полярных органических растворителей. Рассмотрены практически все типы структур, формируемых лецитином: мицеллы, набухшие мицеллы, микроэмульсии, эмульсии, органогели, везикулы (липосомы) и лиотропные жидкие кристаллы. В каждом конкретном случае внимание обращается на зависимость самоорганизации на макроскопическом уровне от взаимодействий на молекулярном уровне, формы молекул, их сольватации и упаковки на границе фаз. Рассмотрены самоорганизующиеся структуры лецитина, формирующиеся на границе несмешивающихся жидкостей в ходе неограничиваемой адсорбции из объема неводного раствора.

Библиография — 282 ссылки.

Оглавление

I. Введение	328
II. Состав молекулы лецитина	328
III. Факторы, определяющие самоорганизацию	329
IV. Бинарные системы	331
V. Трехкомпонентные системы	338
VI. Многокомпонентные смеси	343
VII. Самоорганизация на границе несмешивающихся жидкостей в ходе адсорбции	347
VIII. Заключение	349

I. Введение

Термин «самоорганизующиеся структуры» появился в физической и коллоидной химии не так давно. Он заимствован из молекулярной биологии, где служит для описания способа построения клеточных структур из составляющих молекул. Установлению принципов и механизмов агрегации веществ, объединения их в надмолекулярные системы уделяется повышенное внимание исследователей.

Лецитин является наиболее известным из природных поверхностно-активных веществ (ПАВ). Он широко распространен в живой природе, так как является одним из основных структурных компонентов липидного матрикса биологических мембран и мембраноподобных органелл. Кроме того он находит применение в пищевой промышленности, косметике, фармакологии и биотехнологии в качестве эффективного диспергирующего и эмульгирующего агента. Все это обусловило интерес исследователей из различных областей науки к изучению лецитина, его самоорганизации, формируемым структурам и их трансформации.

Лецитин образует мономолекулярные слои, бимолекулярные пленки, липосомы и везикулы, жидкие кристаллы,

эмульсии и микроэмульсии, органогели. В результате систематических исследований, проводимых во многих лабораториях на протяжении практически всего XX в., накоплен огромный фактический материал по его структурной организации в различных средах. В многочисленных монографиях и обзорах, посвященных фосфолипидам и ПАВ, можно найти описание отдельных свойств и фазового поведения лецитина, однако обобщающего рассмотрения и анализа его самоорганизующихся структур не было сделано. Восполнить этот пробел мы и попытались в данном обзоре.

II. Состав молекулы лецитина

Лецитин относится к классу фосфолипидов. Их содержание в живой клетке варьирует в пределах 15–50 мас.% (на сухую массу), а в нервных тканях достигает 60–80 мас.%.^{1–4} Лецитин доминирует среди других фосфолипидов в морских беспозвоночных, растениях и животных.^{1–5} В органах и тканях животных он преимущественно находится в нервной ткани, печени, сердце, легких и крови.^{2,4} Содержание лецитина часто превосходит содержание каждого из отдельно взятых фосфолипидов.^{1–5}

Основными природными источниками лецитина являются желток куриных яиц и соя. Желток составляет 30–35% от массы яйца, лецитина в нем ~1/3.⁴ Фосфолипидов в соевом масле содержится значительно меньше: всего 1.5–2.5%. Тем не менее соя служит главным источником промышленного получения лецитина. В мире ~90% годового производства лецитина, составляющего 145 000 т, приходится на соевый лецитин.⁶ Это объясняется масштабами производства соевого масла. Например, в 1989–1990 гг. было произведено 16 млн. т этого масла.⁴ Соответственно

Ю.А.Щипунов. Доктор химических наук, заведующий лабораторией коллоидных систем и межфазных процессов ИХ ДВО РАН.

Телефон (423–2)31–4481, e-mail: chemi@stv.iasnet.ru

Область научных интересов: физическая и коллоидная химия самоорганизующихся структур амфифилов и межфазные процессы на границе несмешивающихся жидкостей.

Дата поступления 29 мая 1996 г.

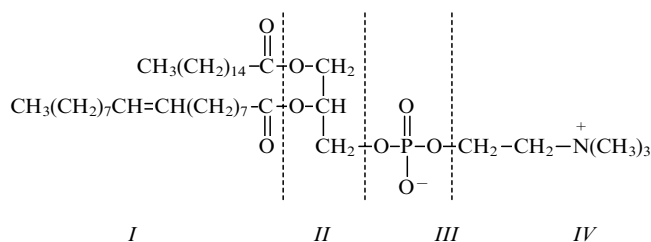


Рис. 1. Структурная формула 1-пальмитоил-2-олеил-*sn*-глицеро-3-фосфатидилхолина — аналога лецитина, выделяемого из желтка куриных яиц.

I — жирнокислотные остатки; *II* — остаток глицерина; *III* — фосфатная группа; *IV* — холин.

на долю фосфолипидов, которые получают при очистке в качестве сопутствующего продукта, пришлось порядка 300 000 т, из них 40% — лецитин.⁴

Лецитин — сложный эфир глицерина, у которого две гидроксильные группы в положениях 1 и 2 этерифицированы высшими жирными кислотами, а третья — фосфорной кислотой. К последней, кроме того, присоединен остаток холина (рис. 1). Из-за остатка фосфорной кислоты глицерофосфолипиды иногда называют «фосфатидами», а лецитин — «фосфатидилхолином».

Жирнокислотный состав яичного и соевого лецитинов приведен в табл. 1. Видно, что последний более ненасыщен. Остаток насыщенной жирной кислоты обычно находится в положении 1, а ненасыщенной — в положении 2.⁸ Яичный лецитин по физико-химическим свойствам близок к 1-пальмитоил-2-олеил-*sn*-глицеро-3-фосфатидилхолину⁹ (см. рис. 1). Близкого синтетического аналога соевому фосфолипиду не предложено.

Таблица 1. Жирнокислотный состав природных лецитинов.

Жирнокислотный состав						Молекуляр- ная масса	Ссылки
C _{16:0}	C _{16:1}	C _{18:0}	C _{18:1}	C _{18:2}	C _{18:3}		
<i>Соевый лецитин</i>							
12.2	0.4	2.7	10.7	67.2	6.0	773	10
<i>Яичный лецитин</i>							
35.8	1.5	18.3	37.4	6.8	—	766	11

Необходимо обратить внимание на следующий важный факт. Жирнокислотный состав природных фосфолипидов неоднороден (см. табл. 1), однако от образца к образцу он варьирует не очень существенно и мало зависит от источника лецитина. Важным следствием является то, что исследователи имеют дело с достаточно близкими по составу природными фосфолипидами. Это позволяет сопоставлять результаты, полученные в разное время, и в различных лабораториях.

III. Факторы, определяющие самоорганизацию

Молекула лецитина включает две неполярные углеводородные цепи и объемную полярную область, составленную из остатков трех молекул (см. рис. 1). Молекула лецитина в диапазоне pH 3–12 нейтральна.⁷ Это обеспечивается взаимной компенсацией зарядов фосфатной группы и четвертичного азота. Сочетание двух обширных частей противоположной полярности накладывает определенный отпечаток на все физико-химические свойства лецитина. Например, он не может существовать в молекулярной форме в средах любой

полярности.^{12, 13} Лецитин либо концентрируется на границах фаз, либо самоорганизуется в мицеллы или жидкие кристаллы в объеме растворов.

1. Гидрофобные эффекты

Выталкивание молекулы лецитина из воды на границу фаз или объединение с другими молекулами вызвано наличием двух углеводородных цепей. Последние окружены в водном растворе молекулами воды, которые имеют меньшую подвижность и более структурированы за счет дополнительных водородных связей в сравнении с молекулами растворителя в объеме. Поэтому растворение неполярных веществ связано с понижением энтропии (S), которое оказывается весьма значительным по величине. Эффект, являющийся по своей природе энтропийным, получил название «гидрофобного».¹⁴ Наблюдающееся при этом изменение энергии Гиббса можно представить в виде

$$\Delta G = \Delta H - T \Delta S, \quad (1)$$

где H — энтальпия, T — температура. Изменение стандартной энергии Гиббса при переходе из водного раствора в масло можно оценить по уравнению, предложенному в работах^{15–17} для вычисления гидрофобных эффектов при адсорбции ПАВ

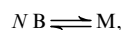
$$\Delta G_a^\circ = -C_a(38.3n_{\text{CH}_3} + 31.9n_{\text{CH}_2} + 18.6n_{\text{CH}} + 1.9n_{\text{C}}), \quad (2)$$

где C_a — коэффициент адсорбции, равный $106 \text{ Дж} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{\AA}^{-2}$, n — число соответствующих углеводородных групп, множители перед n — площади поверхности полости ($\text{\AA}^2$), образующейся в водном растворе вокруг группы, указанной в подстрочном индексе. Для молекулы лецитина, содержащей углеводородные цепи из 15–17 атомов углерода, абсолютная величина ΔC_a^0 в соответствии с уравнением (2) может превышать $100 \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$.

2. Термодинамическое описание самоорганизации

Исключить контакт углеводородных цепей с водой можно также, объединив молекулы амфифила в агрегаты. При этом могут образовываться разные структуры. Общим для них является то, что поверхность покрыта полярными группами, прикрываемыми внутренним объемом, заполненный неполярными остатками. Наиболее известным примером являются мицеллы. Собственно термодинамическое описание самоорганизации амфифилов основывается на подходе,[†] предложенном для мицеллообразования,¹⁹ который был дополнен Израилашвили с соавт.^{20, 21} за счет учета геометрии молекул, что позволило применять его для любых самоорганизующихся структур.

Процесс агрегации неионогенного ПАВ одного вида представим в виде обратимой химической реакции



где V и M — обозначения соответственно молекулы ПАВ и мицеллы, N — число агрегации. Условие агрегативного равновесия в мицеллярной системе совпадает с условием равновесия обратимой химической реакции, которое впервые получено Гиббсом^{18, 22}

$$N\mu_1 = \mu_N, \quad (3)$$

где μ_1 и μ_N — химические потенциалы вещества в мономерном и агрегированном состояниях соответственно. С учетом выражения для химического потенциала

† Необходимо отметить, что единого подхода к описанию мицеллообразования нет. В литературе предложены различные модели. Их исчерпывающий анализ дан в монографии Русанова.¹⁸ В настоящем обзоре схематично изложены основные положения термодинамики мицеллообразования.

$$\mu = \mu^\circ + RT \ln X$$

уравнение (3) можно записать как

$$N\mu_1^\circ + NRT \ln X_1 = \mu_N^\circ + RT \ln X_N, \quad (4)$$

где μ_1° и μ_N° — стандартные химические потенциалы вещества в мономерном и агрегированном состояниях соответственно, X_1 и X_N — молярные доли вещества в каждом из состояний, R — газовая постоянная, T — температура. В уравнении отсутствуют коэффициенты активности, поскольку во внимание не принимаются взаимодействия между неагрегированными молекулами, а также между агрегатами.

В этом случае из уравнения (4) при $N \rightarrow \infty$ получаем приближенное выражение

$$\Delta G_N^\circ = -A_N^\circ \simeq RT \ln X_{KKM}, \quad (5)$$

где ΔG_N° — изменение стандартной энергии Гиббса при агрегации ПАВ, A_N° — стандартное сродство мицеллообразования,[‡] X_{KKM} — критическая концентрация мицеллообразования.

Соотношение (5) в коллоидной химии часто используется для вычисления стандартной энергии Гиббса мицеллообразования.^{14, 18, 23} Критическая концентрация мицеллообразования легко находится из экспериментальной зависимости состав–свойство раствора ПАВ. В шкале молярных долей стандартная концентрация вещества принимается равной единице.¹⁸

Можно оценить величину ΔG_N° для дипальмитоиллецитина. Критическая концентрация мицеллообразования в воде для него равна $4.6 \cdot 10^{-10}$ моль $\cdot$ л⁻¹.²⁴ Подставив это значение в уравнение (5), получим, что стандартная энергия Гиббса мицеллообразования составляет 53 кДж $\cdot$ моль⁻¹ (при 25°C). Это значение по порядку величины сравнимо со значением стандартной энергии Гиббса адсорбции.^{16, 17}

Если определить зависимость ΔG_N° от температуры и давления (p) (для чего потребуются экспериментальные значения ККМ в разных условиях), то можно рассчитать объемные (V_N°) эффекты, сопутствующие мицеллообразованию, и стандартные термодинамические функции агрегации — энтропию (S_N°) и энтальпию (H_N°).

Анализ одних только стандартных термодинамических функций не дает возможности оценить размер агрегатов или предсказать тип формирующихся структур. Поэтому при описании процессов самоорганизации амфифилов обычно рассматривают межмолекулярные взаимодействия.^{14, 18, 20, 21, 25–28} В стандартной энергии Гиббса агрегации выделяют две группы составляющих: стандартные энергии Гиббса аттракционных и отталкивательных взаимодействий. Баланс между указанными взаимодействиями обуславливает оптимальную упаковку молекул амфифилов, что и определяет тип самоорганизующихся структур.

3. Безразмерный упаковочный параметр

Упаковку молекул амфифилов в агрегатах в работах^{20, 21, 25} предложено характеризовать тремя параметрами: оптимальной площадью A_0 , занимаемой одной молекулой на границе фаз, объемом V углеводородных цепей и их максимальной длиной $L_{\max}$, на которую цепи вытягиваются в *trans-trans*-конформации. Критерии для упаковки получаются из следующего рассмотрения.

Число агрегации, например, сферических мицелл с радиусом r можно представить так:

$$N = 4\pi \frac{r^3}{3V}. \quad (6)$$

[‡] Сродство мицеллообразования соответствует химическому сродству реакции в термодинамике (подробнее см. в работе¹⁸).

Принимается,^{18, 20, 21, 25} что молекулы не сжимаются, а радиус шарообразных агрегатов не может быть больше $L_{\max}$. В таком случае

$$r = 3 \frac{V}{A_0} \leq L_{\max}, \quad (7)$$

С учетом этого уравнение (7) преобразуется к следующему виду:

$$N = 4\pi \frac{r^2}{A_0}. \quad (8)$$

Критерий для формирования амфифилами мицелл получается из выражения (8). При выполнении условий, отмеченных выше, молекулы, размеры которых удовлетворяют требованию

$$S_p = \frac{V}{A_0 L_{\max}} \leq \frac{1}{3}, \quad (9)$$

будут самоорганизовываться в сферические агрегаты.

Аналогичным образом получают критерии для остальных типов структур (рис. 2).

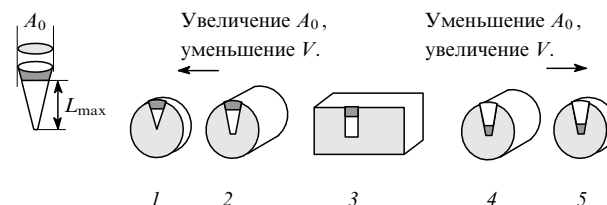


Рис. 2. Типы структур, формируемых амфифилами, и соответствующие им величины безразмерного упаковочного параметра S_p : 1 — 1/3 (мицеллы); 2 — 1/2 (гексагональные структуры); 3 — 1 (ламеллярные структуры); 4 — 2 (обратные гексагональные структуры); 5 — 3 (обратные мицеллы).

Критерий S_p обычно называют «безразмерным упаковочным параметром», поскольку отношение $V/A_0 L_{\max}$ является безразмерной величиной. Этим термином будем пользоваться и в настоящем обзоре.

В работах^{20, 21, 25–30} показано, что учет только одной геометрии молекул позволяет предсказать характер структурной организации амфифилов. В ряде случаев рассчитанные числа агрегации и размеры мицелл достаточно хорошо количественно согласуются с экспериментальными значениями. Тем не менее определение величины безразмерного упаковочного параметра — непростая задача. Основные трудности связаны с нахождением реальных значений A_0 и $L_{\max}$. При использовании молекулярных моделей параметр S_p весьма существенно отличается от реального.³¹ Отличия вызваны тем, что амфифилы в структурах находятся не в молекулярном виде, а в сольватированном состоянии. Сольватная оболочка накладывает определенные стерические ограничения на упаковку молекул. Соответственно она должна учитываться в параметрах V , A_0 и $L_{\max}$. Для реальных оценок необходимо знать число молекул растворителя в сольватной оболочке и ее строение.^{31–33}

В настоящее время безразмерный упаковочный параметр может использоваться только для качественных оценок. Исходя из простых геометрических представлений с его помощью удастся предсказать тип самоорганизующихся структур, направленность фазовых превращений. С учетом свойства аддитивности^{29, 30, 34} объясняется воздействие веществ на структуры амфифилов. Другими словами, использование параметра S_p позволяет без проведения сложных, трудоемких и длительных исследований подойти к

разработке систем с требуемой структурной организацией (см., например, работу³⁵).

IV. Бинарные системы

1. Лецитин – вода

Природные лецитины в молекулярном виде практически нерастворимы в воде (растворимость порядка 10^{-10} моль · л⁻¹).¹² Тем не менее они гигроскопичны. Воду иногда не удается удалить полностью при многодневной отгонке с бензолом. Поэтому в препаратах лецитина, даже хорошо осушенных, обычно содержится в среднем одна молекула H₂O на одну молекулу фосфолипида.¹⁰ В водных растворах он не растворяется, но набухает. В зависимости от соотношения воды и лецитина формируются различные жидкокристаллические структуры. Это свойство получило название «лиотропного мезоморфизма».

а. Жидкие кристаллы

Бинарные фазовые диаграммы яичный лецитин – вода и соевый лецитин – вода представлены на рис. 3. Видно, что полной аналогии диаграмм двух фосфолипидов нет. Это обусловлено различием их жирнокислотного состава.

Для лецитинов преобладающей является ламеллярная жидкокристаллическая мезофаза L_α.⁸ Она образована множеством параллельно расположенных ламелл, которые представляют собой бимолекулярный слой (см. рис. 3). Полярные группы молекул фосфолипида находятся на поверхности бислоев, а углеводородные цепи заполняют внутренний объем. Вода формирует гидратную оболочку полярных групп и водную прослойку между ламеллами.

При комнатной температуре гомогенная ламеллярная жидкокристаллическая мезофаза L_α яичного лецитина существует, если содержание воды находится в интервале от 9 – 10 до 43 – 45 мас.%, а соевого лецитина — от 7 до 35 мас.%. Мезофаза L_α в запаянных ампулах сохраняется вплоть до 220 – 240°C. При более высоких температурах происходит плавление в изотропную жидкость, составленную, по всей видимости, из обратных мицелл (L₂-фаза). Когда содержание воды превышает указанные пределы, ламеллярная мезофаза L_α расслаивается на мезофазу L_α и водный раствор. Это — область формирования липосом и везикул.

При небольшом содержании воды (< 10 мас.%) наблюдается образование других жидкокристаллических мезофаз: ламеллярной L_β, гексагональной H_{II} и кубической Q_α (см. рис. 3). Отметим, что небислойные мезофазы H_{II} и Q_α формируются только при повышенных температурах (> 90°C). Фазовый переход L_α → Q_α → H_{II} вызван различным расширением бислоя при нагревании в полярных и неполярных областях. В большей степени он расширяется в области углеводородных цепей за счет термической активации *cis* – *trans*-переходов C – C-связей.^{25,27,28} В результате молекула приобретает форму обратного конуса, т.е. безразмерный упаковочный параметр S_p становится по величине больше 1, что приводит к фазовому превращению. Переход H_{II} → L₂ совершается в запаянных ампулах при температурах, превышающих 220°C.

Если оставить сухой фосфолипид на воздухе, то в результате абсорбции водных паров формируется ламеллярная жидкокристаллическая мезофаза L_α. Количество абсорбированной воды определяется влажностью (парциальным давлением паров H₂O) атмосферы. Максимально может быть абсорбировано около 20 – 21 молекулы H₂O на одну молекулу яичного лецитина.^{37,38} Полная гидратная оболочка по данным разных авторов включает от 33 до 39 молекул H₂O,

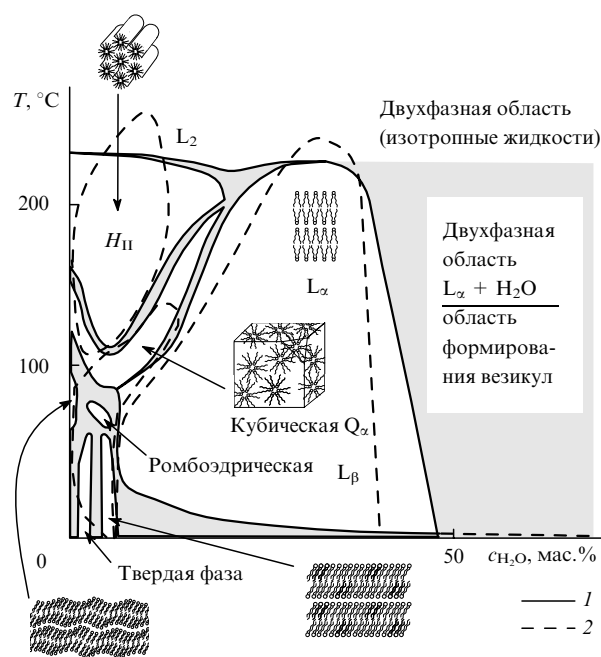


Рис. 3. Бинарные фазовые диаграммы яичного (1) и соевого (2) лецитинов.^{10,13,58} Основные типы жидкокристаллических структур показаны в виде схематических рисунков (пояснения см. в тексте).

но она образуется только при контакте лецитина с водой.^{13,39–41}

Гидратация представляет собой многостадийный процесс. Первые молекулы растворителя абсорбируются достаточно быстро. Постоянная времени абсорбции < 1 мин.⁴² По мере заполнения гидратной оболочки скорость процесса в значительной степени замедляется. Так, на заключительной стадии постоянная времени равна ~ 40 мин.⁴²

В работах разных авторов гидратная вода подразделяется на три или четыре типа. «Внутренняя» или «сильно связанная» вода — это первые одна или две молекулы H₂O, присоединившиеся к молекуле лецитина.^{43–45} Молекулярное моделирование показало,⁴⁶ что энергия их взаимодействий с фосфорилхолином достигает 30 – 40 кДж · моль⁻¹, тогда как между молекулами H₂O в объеме воды — только 25 кДж · моль⁻¹. При последующем введении воды формируется основная гидратная оболочка полярной области лецитина. Из-за существенно меньшей подвижности молекул H₂O в сравнении с жидкой водой она носит название «связанной» воды. По мнению разных исследователей, ее количество варьирует от 5 до 11 молекул.^{45,47–50} Затем следует «включенная» или «захваченная» вода, «состоящая» из 4 – 11 молекул H₂O.^{41,43,45,49,50} На завершающей стадии вода формирует преимущественно водную прослойку между бимолекулярными слоями. По физико-химическим свойствам она практически не отличается от воды в объеме водных растворов, что послужило основанием назвать ее «свободной» водой.

Первые 4 – 5 молекул воды присоединяются к фосфатной группе за счет водородных связей и располагаются в области фосфорилхолина (см. рис. 1). Последующие молекулы полярного растворителя проникают вплоть до углеводородных цепей, формируя гидратную оболочку вокруг карбоновых групп.^{51–53}

Параметры бимолекулярного слоя в ламеллярной мезофазе L_α яичного и соевого лецитинов, изменяющиеся при варьировании содержания воды, приведены на рис. 4. Видно, что в одинаковых условиях период в ламеллярной мезофазе яичного лецитина, определенный из дифракции электронов,

⁸ Обозначения жидкокристаллических мезофаз даются по системе, предложенной Лузати.³⁶

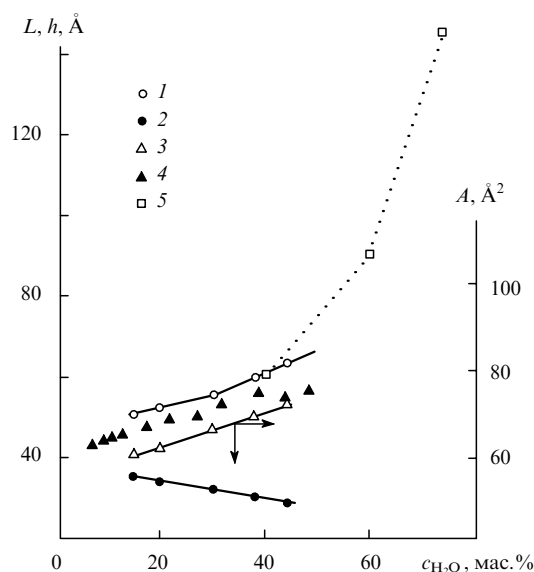


Рис. 4. Зависимость периода ламеллярной мезофазы (L), определенного методом рентгеновского дифракционного анализа (1, 4, 5), толщины углеводородной части ламелл (h) (2) и площади, занимаемой молекулой лецитина в бимолекулярном слое (A) (3).^{10, 13, 54, 55} 1–3 — для яичного лецитина, 4, 5 — для соевого лецитина, 5 — для смеси, содержащей 1.5 мас.% бромид цетилтриметиламмония.

(кривая 1) несколько больше соответствующего периода в случае соевого лецитина (кривая 4). Различия объясняются большей ненасыщенностью последнего (см. табл. 1). Детально картину набухания можно рассмотреть на примере фосфолипидов, выделенного из яйца. Абсорбция воды приводит к утолщению слоя, включающего бимолекулярный слой и

водную прослойку (кривая 1), а также к увеличению площади A_0 , приходящейся на молекулу лецитина в бислое (кривая 3). В то же самое время толщина слоя, образованного углеводородными цепями $L_{\max}$ (кривая 2), уменьшается. Наблюдаемое утолщение ламелл достигается за счет гидратации полярной области лецитина и образования водной прослойки между ламеллами.

В работе⁵⁶ отмечено, что площадь A_0 и толщина слоя $L_{\max}$ меняются противоположным образом. В результате безразмерный упаковочный параметр S_p практически не зависит от содержания воды. Это объясняет устойчивость бислоевой структуры и существование ламеллярной мезофазы L_α лецитинов в широком диапазоне концентраций воды.⁵⁶

В заключение необходимо отметить, что присутствие 1–3 мас.% примесей ионогенных веществ приводит к резкому увеличению степени набухания лецитина в водных растворах (см. точки 5 на рис. 4).^{12, 55, 57, 58} В присутствии ионогенных веществ толщина водных прослоек может в 4–6 раз превосходить толщину ламелл. При этом область существования ламеллярной мезофазы L_α в значительной степени расширяется за счет смещения правой границы на бинарной фазовой диаграмме (см. рис. 3) в сторону больших концентраций H_2O (в некоторых случаях до 85 мас.%).⁵⁵ Эффект объясняется электростатическим отталкиванием ламелл друг от друга. Подтверждением служит отсутствие экстремального набухания лецитинов в растворах неорганических солей.⁵⁵

б. Липосомы и везикулы

В области фазовой диаграммы, отвечающей двухфазной системе фаза L_α –вода (см. рис. 3), лецитины, если их поместить в избыток воды, набухают с образованием характерных структур, получивших название «миелиновых фигур» (рис. 5). Впервые они описаны Вирховым в 1854 г.⁵⁹ Появление

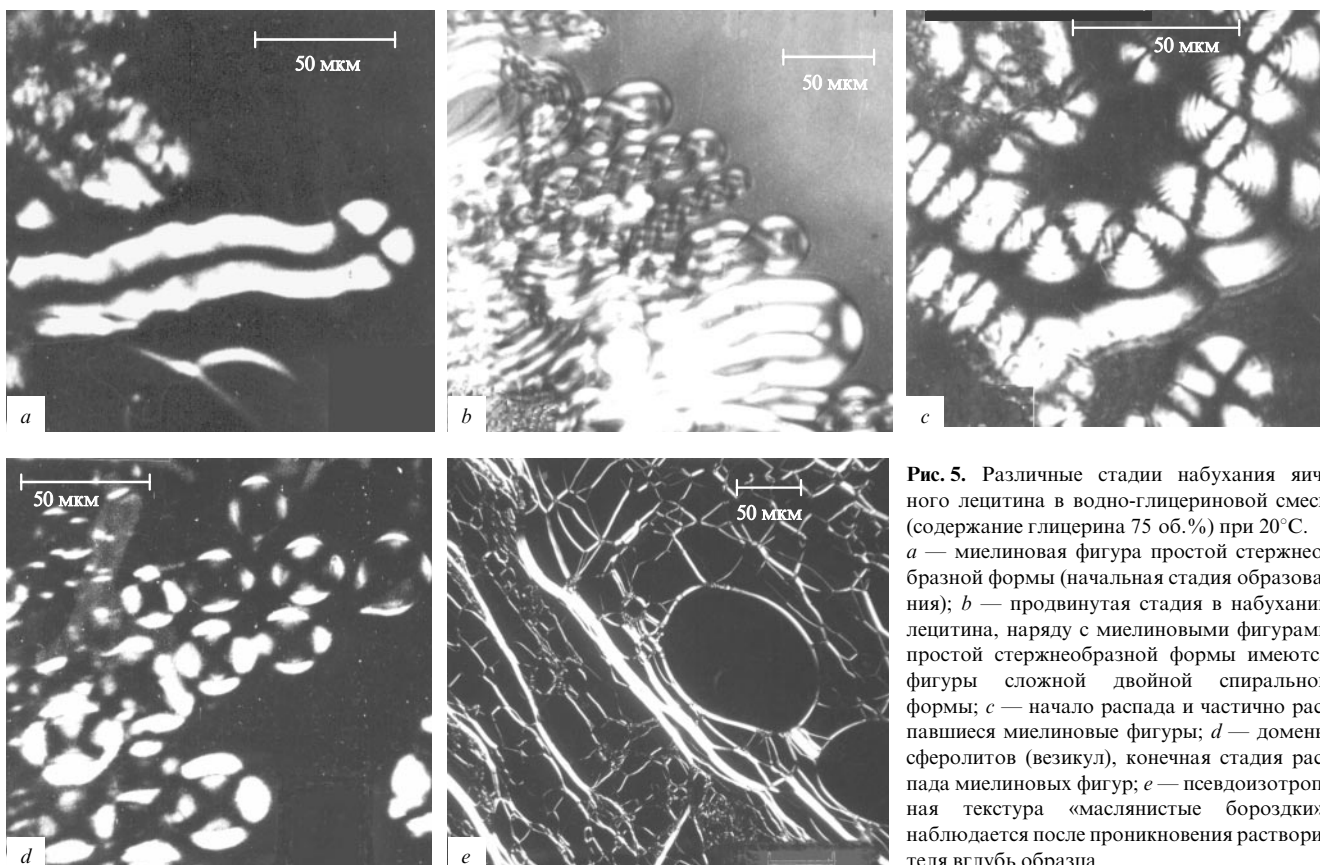


Рис. 5. Различные стадии набухания яичного лецитина в водно-глицериновой смеси (содержание глицерина 75 об.%) при 20°C. *a* — миелиновая фигура простой стержнеобразной формы (начальная стадия образования); *b* — продвинутая стадия набухания лецитина, наряду с миелиновыми фигурами простой стержнеобразной формы имеются фигуры сложной двойной спиральной формы; *c* — начало распада и частично распавшиеся миелиновые фигуры; *d* — домены сферолитов (везикул), конечная стадия распада миелиновых фигур; *e* — псевдоизотропная текстура «маслянистые бороздки», наблюдается после проникновения растворителя вглубь образца.

ние миелиновых фигур свидетельствует о том, что амфирил находится в виде ламеллярной мезофазы L_α .⁶⁰

Формирование миелиновых фигур обусловлено выталкиванием ламелл из основной массы вещества при ее набухании (подробнее о механизме см. в работах^{61–63}). Коаксиально расположенные бимолекулярные слои образуют цилиндры, которые обладают высокой оптической анизотропией. Процесс набухания иллюстрируется серией фотографий (рис. 5). На завершающей стадии происходит распад миелиновых фигур на сферические или овальные частицы (см. рис. 5, с). Основная же масса вещества в результате набухания приобретает пастообразный вид. Если посмотреть в микроскоп в проходящем через скрещенные поляриды свете, можно увидеть, что пастообразная масса имеет псевдоизотропную текстуру с маслянистыми бороздками (см. рис. 5, d). Такая текстура характерна для ламеллярной мезофазы L_α .

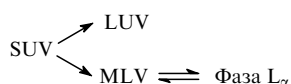
При механическом воздействии (даже небольшом по величине), например встряхивании, происходит диспергирование набухшей массы в избытке водного раствора. С помощью электронной микроскопии показано,⁶⁴ что дисперсия образована множеством замкнутых ламелл (подобно луковиче). Такие дисперсии получили название «липосом» или «везикул».[†]

В работе⁶⁵ предложена следующая классификация везикул по размерам, мкм: 0.1–100 — мультиламеллярные везикулы (multilamellar vesicles, MLV); 0.02–0.1 — малые однослойные везикулы (small unilamellar vesicles, SUV); 0.1–1 — большие однослойные везикулы (large unilamellar vesicles, LUV); до 50 — гигантские везикулы (giant vesicles, GV); 0.02–0.1 — малые олиголамеллярные[‡] везикулы (small oligolamellar vesicles, SOV); 0.1–1 — большие олиголамеллярные везикулы (large oligolamellar vesicles, LOV).

Размер определяется последующим механическим воздействием, его интенсивностью и длительностью. В стандартных условиях обычно получают везикулы, диаметр которых находится в пределах 1–4 мкм.

Самопроизвольно образуются только MLV, остальные можно приготовить после внешнего воздействия. Наибольших энергетических затрат требует получение SUV. Это обусловлено возрастанием энергии Гиббса системы при диспергировании (рис. 6).

Увеличение энергии Гиббса при уменьшении размеров везикул вызвано резким увеличением поверхности раздела. Как следствие, однослойные везикулы SUV и LUV оказываются термодинамически неустойчивыми системами. Они обладают кинетической устойчивостью. Со временем однослойные везикулы сливаются, образуя мультиламеллярные структуры, т.е. система возвращается в исходное состояние. Происходящие переходы можно представить в виде схемы:



Конечным итогом является расслоение гомогенной дисперсии на водный раствор и осадок, состоящий из смеси мультиламеллярных липосом и ламеллярной мезофазы L_α .

Основные методы получения везикул были разработаны преимущественно в 70-х годах. Их описание можно найти в целом ряде обзоров (см., например,^{66–70}). В последующем создавались разнообразные модификации. Краткие сведения об основных методах приготовления везикул, их преимуществах и недостатках приведены в табл. 2. Там же указаны

[†] В настоящее время термин «липосомы» преимущественно распространен в технической литературе. В научных изданиях дисперсии фосфолипидов принято называть «везикулами».

[‡] Термин «олиголамеллярный» означает, что оболочка состоит из разного количества бимолекулярных слоев: от одного до нескольких. Данный тип везикул занимает промежуточное положение между мультиламеллярными и однослойными везикулами.

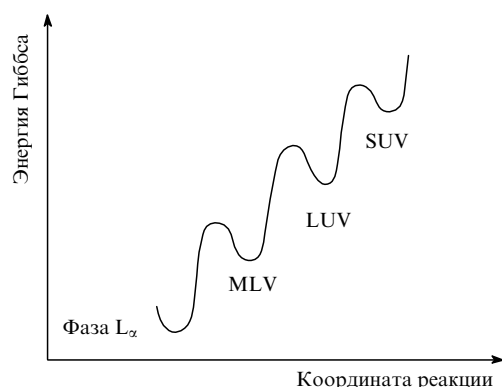


Рис. 6. Изменение энергии Гиббса дисперсной системы для различного типа везикул.⁶⁶

значения внутреннего водного объема, которые учитываются при включении в состав везикул лекарств, белков, ДНК и т. п. Методы получения однослойных везикул проиллюстрированы рис. 7.

Механизм формирования везикул до конца не установлен. На многие вопросы ответы еще не получены.⁷¹ Наиболее универсальная модель предложена в работах^{66, 72}. В ее основе лежит агрегация готовых бимолекулярных «блоков» в везикулярные структуры.

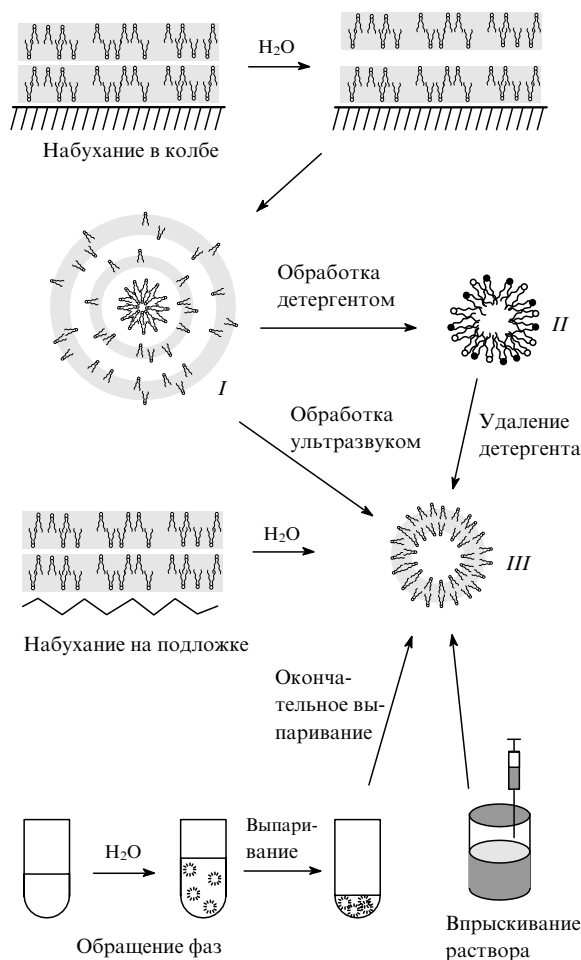


Рис. 7. Основные методы и стадии получения однослойных везикул (см. табл. 2).

I — MLV; II — смешанные мицеллы; III — SUV.

Таблица 2. Характеристики методов получения везикул.

Метод	Основные этапы	Тип получаемых везикул	Внутренний объем ^а , л·моль ⁻¹	Достоинства метода	Недостатки метода	Ссылки
Набухание						
лецитина в воде						
в колбе	1. Растворение лецитина в органическом растворителе. 2. Выпаривание раствора лецитина на ротационном испарителе. 3. Добавление к высушенному фосфолипиду водного раствора. 4. Встряхивание, перемешивание, ультразвуковая обработка смеси лецитина с водным раствором	MLV	1–4	Наиболее простой и доступный метод.	1. Большой разброс в размерах везикул. 2. Невоспроизводимость толщины (числа ламелл) оболочки	64, 67, 80
на подложке	1. Растворение лецитина в органическом растворителе. 2. Нанесение раствора на специальную плоскую подложку. 3. Высушивание раствора под вакуумом. 4. Добавление к высушенному фосфолипиду водного раствора.	SUV, LUV, LOV, GV	Нет данных	Простой метод получения однослойных везикул	1. Необходимость добавления к лецитину заряженных ПАВ. 2. Влияние подложки на получение везикул.	81, 82
Ультразвуковая обработка растворов, содержащих лецитин	1. Получение мультиламеллярных везикул. 2. Обработка полученных везикул ультразвуком.	SUV	0.2–1.5	Однородность везикул по размеру	1. Интенсивная обработка ультразвуком. 2. Присутствие металла из наконечника диспергатора. 3. Небольшой объем внутреннего водного раствора. 4. Невозможность введения в везикулы веществ большой молекулярной массы.	83, 84
Обращение фаз	1. Растворение лецитина в органическом растворителе. 2. Добавление к высушенному фосфолипиду водного раствора. 3. Эмульгирование смеси под действием ультразвука. 4. Упаривание смеси при 200–400 мм рт. ст. до гелеобразования. 5. Полное удаление органического растворителя из смеси при 700 мм рт. ст.	LUV, LOV	до 10	Большой объем внутреннего водного раствора	Применение органического растворителя	68, 85
Диспергирование лецитина детергентами	1. Получение мультиламеллярных везикул. 2. Добавление детергента к везикулам. 3. Удаление детергента из смеси (диализ, гелефильтрация, адсорбция, ультрафильтрация, центрифугирование).	SUV, LUV	до 4	Возможность использования для реконструкции липид-белковых комплексов.	Использование детергентов.	86–88
Впрыскивание раствора	1. Растворение лецитина в органическом растворителе. 2. Впрыскивание раствора из шприца в теплый водный раствор.	SUV, LUV, LOV	~0.5 (в случае SUV)	Быстрый и простой метод получения однослойных везикул.	1. Быстрая коагуляция везикул из ФХ. 2. Большой разброс по размеру. 3. Использование органического растворителя. 4. Достаточно высокие температуры.	89–92

Таблица 2 (окончание).

Метод	Основные этапы	Тип получаемых везикул	Внутренний объем ^а , л·моль ⁻¹	Достоинства метода	Недостатки метода	Ссылки
Двойное эмульгирование	1. Растворение лецитина в <i>n</i> -гексане. 2. Приготовление эмульсии вода в масле в присутствии ПАВ. 3. Частичное выпаривание <i>n</i> -гексана. 4. Второе эмульгирование в водном растворе с ПАВ. 5. Удаление ПАВ и <i>n</i> -гексана.	SUV	—	—	Большое содержание ПАВ.	93

^а Объем водного раствора, находящегося в центре везикул и окруженного оболочкой из фосфолипидного слоя, характеризует сольбилизирующую способность везикул и выражается в литрах водного раствора на моль фосфолипида.

Везикулы с самого начала получили распространение в качестве модели биологических мембран. Эта их роль сохранилась до настоящего времени. Они позволяют изучать мембранный транспорт веществ, слияние мембран, а также реконструировать липопротеиновый комплекс (см.^{67, 73–76}). Широкое применение везикулы получили в медицине, фармакологии, генной инженерии, косметике и пищевой промышленности. На сегодняшний день наибольшие надежды возлагаются на разработку высокоспецифичных транспортных систем для направленного введения лекарственных препаратов и генетического материала.^{76–79}

2. Лецитин – органический растворитель

Лецитин благодаря своей амфифильной природе растворим практически во всех органических растворителях. Исключение составляет ацетон.^{4, 12, 13} Тип самоорганизующихся структур лецитина в растворах определяется природой растворителя. Последние можно разделить на две большие группы. К первой относятся преимущественно неполярные растворители, в которых лецитин образует обратные

мицеллы; ко второй — полярные растворители, молекулы которых (подобно воде) формируют множество водородных связей и трехмерные сетки из них. Лецитин в таких средах самоорганизуется в жидкие кристаллы и проявляет лиотропный мезоморфизм.

а. Обратные мицеллы

Мицеллообразование изучено главным образом для яичного лецитина.^{94, 95} Критические концентрации мицеллообразования определены для растворов в *n*-гептане и бензоле. В обоих случаях формирование обратных мицелл начинается при содержании лецитина 0.01 ммоль·л⁻¹.^{11, 95, 96} Числа агрегации *N* в различных растворителях, диэлектрические постоянные ϵ растворителей, условия определения и методы приведены в табл. 3.

Авторами работы⁹⁷ была предпринята попытка связать мицеллообразование с диэлектрической постоянной среды. Величина ϵ менялась при добавлении к этанолу воды или бензола. Установлено, что агрегаты отсутствовали в 93%-ном этаноле ($\epsilon = 29.0$). Отсутствие мицеллообразования

Таблица 3. Мицеллообразование яичного лецитина в органических растворителях.

Растворитель	Концентрация лецитина, ммоль·л ⁻¹	ϵ^1 (см. ¹¹³)	<i>T</i> , °C	<i>N</i>	Метод определения <i>N</i>	Ссылки
<i>n</i> -Гептан	≥ 0.01	1.883	25	5	Межфазное натяжение	11
Бензол	< 0.1	2.284	25	4–6	Осмометрия	94, 97, 104
	> 1	2.284	25	> 70	»	97, 104
	13	2.284	40	45	»	105
	10–100	2.284	37	15	»	106
	13	2.284	20	~ 80	Рассеяние света, вискозиметрия, диффузия	46
Толуол	3.7–15	2.379	25; 40	65; 82	Осмометрия	107
	3.7–15	2.379			Рассеяние света	107
<i>o</i> -Дихлорбензол	15.6	9.93	30	20±5	Ультрацентрифугирование	108
Хлороформ	10–130	4.72	1.5–44	~ 3	ЯМР	109
Метанол	3–13	32.63	20	3	Рассеяние света	110
	6.7–27	32.63	25	1	Осмометрия	111
Этанол	3–13	24.55	20	9	Рассеяние света	110
Бутанол	3–13	17.1	20	24	»	110
Гексанол	3–13	13.3	20	28	»	110
Диэтиловый эфир	7–10	4.27	25	~ 40	Ультрацентрифугирование	112

было объяснено балансом взаимодействий растворителя с полярной и неполярной областями лецитина. Среда с $\epsilon = 29.0$, по мнению авторов, является граничной. При увеличении полярности растворителя должны образовываться прямые мицеллы, а при уменьшении — обратные.

Анализ данных табл. 3 не выявляет какой-либо прямой корреляции между N и ϵ . При рассмотрении мицеллообразования более оправдан подход, в соответствии с которым растворитель воздействует на молекулярную форму лецитина в агрегатах. Некоторые свидетельства в его пользу даны в статье⁹⁵.

Неполярные растворители в смесях с лецитином находятся в области углеводородных радикалов, что приводит к увеличению эффективного объема. Вследствие этого значение безразмерного упаковочного параметра S_p превышает 1. Например, введение алканов в ламеллярную мезофазу L_α (см. рис. 3) приводит к ее трансформации в обратную гексагональную мезофазу H_{II} .^{98,99} Если молекулы растворителя локализованы не только вблизи какой-то одной группы, а располагаются вдоль всей молекулы лецитина, то образования мицелл не наблюдается. Например, при определенных условиях такая ситуация отмечена в бензоле. Охлаждение концентрированных растворов приводило к их загустению. Изучение показало,^{100,101} что в этом случае вместо обратных мицелл имеются структуры, схожие по строению с ламеллярной мезофазой L_α . Молекулы бензола в них располагаются в областях как углеводородных радикалов, так и полярных групп лецитина, а также заполняют прослойки между ламеллами. Нахождение бензола в полярных областях согласно данным работ^{100–103} объясняется взаимодействиями бензола с функциональными группами фосфолипида.

6. Неводные жидкие кристаллы

Формирование лецитином ламеллярной мезофазы L_α в глицерине, содержащем воду, было описано Ринне,¹¹⁴ но его работа осталась незамеченной. Первые систематические исследования неводных жидких кристаллов с этиленгликолем, а также с алкангликолями и низкомолекулярными полиэтиленигликолями проведены Фрибергсом с соавт.^{115–119}

Интерес к смесям фосфолипида с органическими растворителями был в основном вызван, с одной стороны, проблемой нарушения интактности липидного матрикса биологических мембран под действием токсичных растворителей, например этанола. С другой стороны, изучение лецитина оказалось в русле работ, направленных на выявление природы самоорганизации ПАВ в средах различной полярности. К настоящему времени сложились достаточно устойчивые взгляды на природу и механизмы самоорганизации амфифильных в органических средах.

Лецитин в органических средах, как и в воде, в зависимости от концентрации и температуры способен формировать различные типы жидких кристаллов.^{120,121} Ламеллярная мезофаза L_α наиболее характерна для данного фосфолипида при комнатных температурах. В избытке глицерина и этиленгликоля природный лецитин набухает с образованием мицелийных фигур, которые распадаются на мультиламеллярные везикулы.^{60,63,122}

Физико-химические свойства растворителей, в которых наблюдается формирование жидких кристаллов, даны в табл. 4. Там же для сравнения приведены характеристики некоторых растворителей, что позволяет выделить особенности, обуславливающие агрегацию амфифилов.

Анализ табличных данных показывает, что жидкокристаллическое состояние лецитина наблюдается в средах с высокой полярностью и значительной когезией между молекулами растворителя. Последняя характеризуется дипольным угловым корреляционным параметром и когезионным параметром.^{113,123,124} Способность растворителей формировать водородные связи определяется донорным и акцептор-

Таблица 4. Вязкость (η , 10^{-1} Па·с), поверхностное натяжение (σ , мН·м $^{-1}$), диэлектрическая постоянная (ϵ), дипольный угловой корреляционный параметр (g), когезионный параметр ($\sigma/V^{1/3}$, мН·м $^{-1}$), донорное (DN) и акцепторное (E_t) числа растворителей.

Растворитель	η	σ	ϵ	g^a	$\frac{\sigma}{V^{1/3}}$ (см. б)	DN^c	E_t^d
<i>Формируются жидкие кристаллы лецитина</i>							
Вода	0.894	72	78.3	2.61	27.7	33.18	63.1
Формамид	3.30	58.2	111.0	2.04	—	24	56.6
Глицерин	945	63	42.5	2.16	15.1	19	57.0
Этилен-гликоль	16.9	47.7	37.7	2.13	12.5	20	56.3
<i>Не формируются жидкие кристаллы лецитина</i>							
Этанол	1.078	21.9	24.55	3.01	5.7	32	51.9
Ацетон	0.304	22.67	20.70	1.21	5.57	17.0	42.2
ДМСО	1.996	42.86	46.68	1.08	11.2	29.8	45.1
ДМФА	0.796	35.2	36.7	1.00	—	26.6	43.8

Примечание. Приняты следующие обозначения: ДМСО — диметилсульфоксид, ДМФА — диметилформамид. Для растворителей, в которых формируются жидкие кристаллы, характерно образование трехмерных сеток Н-связей, для этанола — линейных цепочек, для остальных растворителей не характерно образование сеток Н-связей.

^a Дипольный угловой корреляционный параметр указывает на отклонение диэлектрической проницаемости от величины, которую бы жидкости имели при тех же значениях поляризуемости и дипольном моменте в отсутствие ассоциации. Другой смысл: g — обратная энергия реактивного взаимодействия дипольных молекул, а поэтому параметр служит показателем затрудненности их свободного вращения, вызванного диполь-дипольными взаимодействиями. Для неассоциированных растворителей $g \approx 1$. Когда жидкости сильно структурированы и диполи расположены параллельно друг другу, $g > 2$.^{113,123} ^b Когезионный параметр предложен Гордоном;¹²⁴ V — молярный объем. Для растворителей с высокой когезией $\sigma/V^{1/3} \geq 12.5$ мН·м $^{-2}$. ^c Донорное число Гутманна служит для количественной оценки основности индивидуальных растворителей.^{113,123} ^d Акцепторное число, предложенное Димротом и Райхардтом,¹¹³ применяется для количественной оценки кислотности индивидуальных растворителей.^{113,124}

ным числами.^{113,123} Видно, что когезия в случае воды, формамида, глицерина и этиленгликоля наибольшая из приведенных. Она вызвана образованием межмолекулярных водородных связей. Обращают на себя внимание максимальные величины акцепторных чисел растворителей, в которых происходит формирование жидкокристаллических структур. Это может означать, что для самоорганизации лецитина большое значение имеют донорные свойства.

Отмеченные особенности полярных органических растворителей послужили основанием для предположения о том, что необходимым условием самоорганизации амфифилов является наличие в среде Н-связей.^{120,121,125,126} Это предположение достаточно убедительно подтверждается экспериментами с формамидом, метилформамидом и диметилформамидом.¹²⁰ Последовательное метилирование аминогруппы в ряду данных растворителей приводит к полному закрытию Н-донорного центра. Установлено, что при переходе от формамида к метилформамиду область существования ламеллярной мезофазы L_α лецитина резко сужается, а в диметилформамиде, в котором Н-связи отсутствуют, жидкие кристаллы не формируются.

Следует отметить, что не во всех средах с межмолекулярными водородными связями возможна самоорганизация лецитина в жидкокристаллическое состояние. Важное значение имеет характер Н-связей. Примером могут служить алифатические спирты: мицеллообразование в них устано-

влено (см. табл. 3), а формирование жидких кристаллов — нет (см. табл. 4). Особенностью алифатических спиртов являются линейные водородные связи, соединяющие молекулы в цепочки.^{113, 123} Образование жидких кристаллов наблюдается в растворителях (воде, формамиде, глицерине и этиленгликоле), в объеме которых существуют трехмерные сетки из Н-связей.

Изучение неводных жидких кристаллов методами ЯМР и рентгеноструктурного анализа привело к выводу об уменьшении структурной упорядоченности молекул лецитина при замене воды на органический растворитель.^{126–128} Это связывают с ослаблением сольвофобного эффекта, который уменьшается в ряду вода > формаимид, глицерин >> этиленгликоль.¹²⁹ Подтверждением также служит факт начала мицеллообразования одних и тех же ПАВ в полярных органических средах при концентрациях в ~100 раз больших, чем в водных растворах.^{23, 126} В результате энергия Гиббса агрегации, вычисляемая по выражению (5), будет на 11–12 кДж·моль⁻¹ меньше. Интересно, что инкремент, приходящийся на метиленовую группу, остается без изменений.²³

Полярные органические растворители в ламеллярной мезофазе L_α формируют сольватную оболочку полярной области лецитина и слой между ламеллами. В область углеводородных радикалов они не проникают. Исследования систем с этиленгликолем методом ЯМР позволили выделить три типа молекул растворителя.^{116, 118, 129} Первый тип включает молекулу диола, присоединившуюся к фосфатной группе фосфолипида за счет водородных связей. Она оказывается наименее подвижной. Второй тип включает порядка семи молекул диола. Они образуют основную сольватную оболочку полярной области лецитина. При дальнейшем добавлении этиленгликоля образуется третий тип, по характеристикам не отличающийся от чистого растворителя. Видимо, последний тип включает свободные молекулы диола, которые находятся в прослойках между ламеллами. Рассмотренное деление этиленгликоля в ламеллярной мезофазе L_α на три типа находится в согласии с тем, что было предложено для воды (см. выше).

Роль своеобразного растворителя в неводных жидких кристаллах могут выполнять эфиры жирных кислот и полиэтиленгликоля. Фриберг с сотр.¹³⁰ наблюдали формирование ламеллярной мезофазы L_α при смешивании лецитина с лауратом тетра- или гептаэтиленгликоля в отсутствие каких-либо иных добавок. Период ламеллярной структуры, найденный методом малоугловой дифракции электронов, уменьшался с увеличением содержания синтетического ПАВ. Такой же эффект имел место при увеличении температуры. Предполагается, что алкильная группа лаурата полиэтиленгликоля внедряется в ламеллы между молекулами фосфолипида, а остаток полиэтиленгликоля выступает в качестве растворителя, формируя вокруг полярной области лецитина подобие сольватной оболочки.

Способность фосфолипидов находиться в виде ламеллярной мезофазы L_α в присутствии ряда органических растворителей имеет важное биологическое значение.¹³¹ Семена растений, клетки дрожжей, споры грибов, а также некоторые микроорганизмы проходят при высушивании стадию дегидратации. Введение воды вызывает набухание и восстановление жизнедеятельности. Аналогичный цикл наблюдается в случае растений, сохраняющихся в обезвоженном состоянии в течение зимнего периода. При удалении воды и понижении температуры совершаются фазовые переходы $L_\alpha \rightarrow L_{\beta'}$ → кристаллическая фаза (см. рис. 3). При гидратации происходит возвращение к ламеллярной мезофазе L_α . Обратный переход обычно служит причиной нарушения интактности биологических мембран.¹³¹ Для предотвращения отрицательных последствий высушивания в живых системах выработан механизм стабилизации бимолекулярной структуры липидного матрикса, заключающийся в

замене воды на полиолы (этиленгликоль, глицерин), дисахариды (трегалозу и сахарозу) или аминокислоту (пролин).¹³¹

Наиболее подробно изучено фазовое поведение систем с трегалозой.^{132–134} Стабилизация, по всей видимости, заключается в вытеснении воды и связывании дисахарида гидроксильными группами с фосфатной группой фосфолипидов водородными связями. Область существования ламеллярной мезофазы L_α в этом случае продлевается в сторону низких концентраций растворителя и температур. Последнее позволяет полиолам, дисахаридам и пролину выступать также в роли криопротекторов.¹³¹

V. Трехкомпонентные системы

В трехкомпонентной системе, включающей лецитин, масло и воду, молекула фосфолипида находится на границе масло/вода. Взаимодействия не с одним, а с двумя растворителями из разных фаз создают дополнительные возможности для варьирования параметров A_0 , $L_{\max}$, V и S_p .

1. Системы, включающие воду

а. Набухшие мицеллы

Мицеллообразование в случае природных лецитинов имеет место только в органических растворителях. Поэтому обсуждение посвящено обратным мицеллам.

Лецитин сохраняет гигроскопичность в растворенном состоянии, что обуславливает абсорбцию воды из воздуха его неводными растворами.^{135, 136} Растворить удастся относительно небольшие количества H_2O — от 15 до 30 молекул в пересчете на молекулу фосфолипида.^{12, 47, 94, 95, 136–138} Добавление воды приводит к изменению формы обратных мицелл. В ароматических (бензоле, толуоле) и хлорированных (хлороформе, четыреххлористом углероде) растворителях сферическая форма агрегатов сохраняется. Имеется также обширная группа органических растворителей, в которых сферические мицеллы трансформируются под действием следовых количеств водного раствора в цилиндрические (см. ниже).

Первые молекулы добавленной воды идут на формирование гидратной оболочки полярной области лецитина. Картина гидратации имеет много общего с описанной в разделе IV.1.a. Отличия обнаруживаются в числе молекул H_2O : гидратная оболочка лецитина в обратных мицеллах включает несколько меньшие количества растворителя, чем, например, в ламеллярной мезофазе L_α .^{95, 138} «Свободная» вода формирует водное ядро агрегатов. При увеличении ее количества радиус агрегатов возрастает. Это дало основание назвать мицеллы «набухшими».

Набухшие мицеллы представляют собой капли воды, окруженные мономолекулярным слоем лецитина. Их радиус может варьировать от 10 до 100 Å.⁹⁴ Например, в бензоле диаметр водного ядра при максимальном количестве сольбализированной H_2O составляет 50 ± 15 Å, а в четыреххлористом углероде — 30 ± 5 Å.¹³⁷

Наличие водного ядра позволяет растворить в неполярных системах с набухшими мицеллами неорганические и водорастворимые органические вещества. Удастся также ввести белки и провести ферментативные реакции, что представляется перспективным для биотехнологического применения.^{94, 139}

б. Органогель

Добавление небольших количеств воды в неводные растворы лецитина вызывает их загустевание и формирование гелевой фазы (органогеля). Список органических растворителей, в которых наблюдается это явление, включает более 50 наименований. Органогель в органических растворителях впервые

был обнаружен в 1988 г. Скартаззини и Люси.¹⁴⁰ В том же году аналогичное гелеобразование наблюдали в системе несмешивающихся жидкостей. Оно вызывалось переходом воды в неводный раствор фосфолипида при наложении электрического поля.¹⁴¹

Лецитиновый органогель начинает формироваться при концентрациях яичного и соевого лецитинов порядка $4-7 \text{ г} \cdot \text{л}^{-1}$ ($\geq 550 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$).^{140, 142} После полного растворения воды органогель внешне не отличается от исходного раствора: он гомогенен, прозрачен, оптически изотропен. Отличия выявляются при механическом воздействии. Лецитиновый органогель имеет студнеобразную консистенцию. Вязкость в сильной степени зависит от температуры. При нагревании происходит переход к невязкому раствору, но гелеобразное состояние вновь восстанавливается при охлаждении, т.е. гелеобразование — термообратимое явление.

Органогель, стабилизированный лецитином, является, по всей видимости, термодинамически устойчивой системой. На это указывает его самопроизвольное формирование. Устойчивость во времени ограничена; разрушение вызывается появлением продуктов окисления. Их присутствие также препятствует формированию гелевой фазы.¹⁴⁰

Фазовые и псевдофазовые переходы, а также зависимость статической вязкости (η_0) от числа молекул воды, приходящихся на молекулу лецитина (n), представлены на рис. 8 на примере раствора соевого лецитина в *n*-декане. Исходный безводный раствор, в котором находятся сферические обратные мицеллы фосфолипида, проявляет свойства ньютоновской жидкости.¹⁴³ При добавлении воды статическая вязкость возрастает пропорционально количеству введенного растворителя в соответствии с уравнением

$$\eta_0 = \eta_s(1 + Cf), \quad (10)$$

где η_s — вязкость исходного раствора, C — константа, f — объемная доля растворителя. Протяженность линейного участка невелика. Отклонения от линейной зависимости наблюдаются, когда количество добавленной воды превышает 0.5 молекул на одну молекулу лецитина. В диапазоне от 1 до 2 молекул воды η_0 возрастает более чем в 10^4 раз (см. рис. 8). Остальные реологические параметры (модуль потерь G' и модуль накопления G'') также резко возрастают.^{143, 144} При достижении максимального значения η_0 начинается расслоение гелевой фазы на невязкий неводный раствор и плотный гель. Другими словами, вода до какой-то концентрации выступает в роли загустителя, а затем — коагулянта.

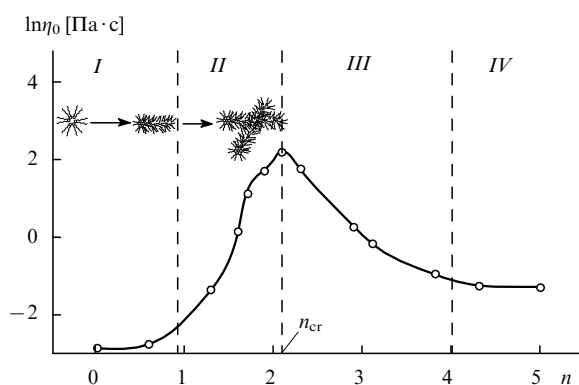


Рис. 8. Зависимость статической вязкости раствора соевого лецитина в *n*-декане ($10 \text{ мг} \cdot \text{мл}^{-1}$) от числа молекул добавленной воды, приходящейся на молекулу лецитина (n).

Пунктиром отмечены границы между различными фазовыми и псевдофазовыми состояниями в растворе: I — ньютоновская жидкость; II — органогель; двухфазная система; III — невязкий раствор + осевший органогель; IV — невязкий раствор + твердый осадок. При построении графика использовались данные работы¹⁴³.

Эту критическую концентрацию предложено характеризовать параметром n_{cr} ,^{140, 143} показывающим число молекул воды, приходящихся на одну молекулу лецитина, что отвечает максимальному количеству воды, при котором формируется органогель с наибольшей вязкостью. Значения n_{cr} для неполярных растворителей, в которых соевый лецитин формирует органогель, следующие: *n*-гексан — 3, *n*-октан — 2, *n*-декан — 2, *n*-додекан — 1, 2,3-диметилбутан — 4, 1-октен — 4, 1,7-октадиен — 7, изооктан — 3, циклогексан — 6, циклодекан — 12, этиллаурат — 4, дибутиловый эфир — 6, трипропиламин — 4, трибутиламин — 2.

Лецитиновый органогель не относится к числу ньютоновских жидкостей. Он проявляет свойства вязкоупругого (максвелловского) тела.^{143, 144} Зависимости динамических модулей от частоты гармонических осцилляций описываются уравнениями¹⁴³

$$G'(\omega) = \frac{G_0 \omega^2 \tau^2}{1 + \omega^2 \tau^2}, \quad (11)$$

$$G''(\omega) = \frac{G_0 \omega \tau}{1 + \omega^2 \tau^2}, \quad (12)$$

где ω — круговая частота, равная $2\pi\nu$ (ν — частота гармонических осцилляций), τ — время структурной релаксации, G_0 — статический модуль. Лецитиновый органогель при быстрых деформациях проявляет свойства, присущие упругим телам, а при медленных — жидкостям. Эти состояния характеризуются соответственно статическим модулем (высокочастотным модулем накопления) G_0 и статической вязкостью (ньютоновским пределом вязкости) η_0 (см. рис. 8).

Изучение лецитинового органогеля методами светорассеяния, малоуглового рассеяния нейтронов, диэлектрметрии, реологии, электронной микроскопии, ИК- и ЯМР-спектроскопии, проведенное преимущественно авторами работ^{144–149}, а также другими исследователями,^{137, 150, 151} позволило установить картину изменений, происходящих с обратными мицеллами при введении воды.

Вода вызывает не набухание сферических агрегатов, а их одномерный рост, что приводит к появлению гигантских стержнеобразных мицелл (см. рис. 8). Размер агрегатов увеличивается от 30 до 400–700 Å и может достигать тысяч ангстрем.¹⁴⁹ Трансформация совершается в узком диапазоне концентраций воды. Часто достаточно добавить 1–3 молекулы растворителя на одну молекулу лецитина (рис. 8). Гигантские стержнеобразные мицеллы переплетаются и формируют в объеме трехмерную сетку.

Лецитиновый органогель по структурной организации и реологическим свойствам напоминает полуразбавленные растворы полимеров.^{152, 153} Гелеобразование в отсутствие полимерных веществ обнаружено также у ряда других ПАВ в водных^{152–162} и органических растворах.^{158, 163–168} Это послужило основанием для выделения гелей в особую группу. Кэйтсом предложено^{169–171} в качестве макромолекулярной компоненты гелевых фаз амфифилов рассматривать гибкие стержнеобразные мицеллы. Они выступают в роли полимерных (цепочечных) молекул. По этой причине гигантские стержнеобразные мицеллы получили в литературе название «полимероподобных» или «червеобразных» (wormlike micelles). Формирование в объеме растворов трехмерной сетки из переплетенных агрегатов обуславливает вязкоупругие свойства у гелеобразных фаз амфифилов.

Динамика полимероподобных мицелл Кэйтсом рассматривается с двух разных позиций.^{169–171} С одной стороны, агрегаты можно представить в виде устойчивых гибких стержнеобразных частиц, для которых справедливо явление рептации. Последнее предложено для описания диффузии цепочечных молекул в структурированной среде.^{172, 173} Перемещение происходит в воображаемой трубчатой полости с размерами, определяемыми взаимодействиями с соседними молекулами. Близкой аналогией может служить движение

отдельных змей в клубке. Диффузия в гелях количественно характеризуется временем релаксации $\tau_{\text{гер}}$, затрачиваемым на перемещение на всю длину частицы.

С другой стороны, мицеллы нельзя считать устойчивыми образованиями. Они являются динамическими структурами, постоянно находящимися в процессе обратимой диссоциации и рекомбинации. Молекулы амфифилов переходят в раствор, вновь объединяются в агрегаты или обмениваются между агрегатами,^{14, 23} сами агрегаты обратимо распадаются на более мелкие образования. Устойчивость мицелл характеризуется временем жизни τ_b , которое равно среднему промежутку времени, прошедшему от образования до диссоциации агрегата на две части.

Понятно, что динамика полимероподобных мицелл определяется соотношением времен релаксации $\tau_{\text{гер}}$ и τ_b . Предложено различать два крайних случая.^{169–171}

1. $\tau_b \gg \tau_{\text{гер}}$. Процессы распад/рекомбинация замедлены настолько, что мицеллы можно рассматривать в виде устойчивых частиц, перемещение которых в гелевых системах происходит по механизму рептации. Для описания систем применимы сеточные теории полимеров.

2. $\tau_b \ll \tau_{\text{гер}}$. Динамика процессов зависит как от обратимого процесса распад/рекомбинация мицелл, так и от их диффузии по механизму рептации. Время структурной релаксации в этом случае определяется зависимостью $\tau \simeq (\tau_b \tau_{\text{гер}})^{1/2}$.

Установить природу динамических процессов в лецитиновом органоэле можно, проанализировав концентрационные зависимости реологических параметров.^{169–171} Теоретические значения показателей степеней при концентрации лецитина, отвечающие механизмам рептации, и полимероподобных мицелл в случае G_0 и η_0 , представлены в табл. 5. Там же даны экспериментальные величины, взятые из работ^{143, 144}. Изменение G_0 и η_0 рассматривается в зависимости от концентраций лецитина и воды, поскольку формирование и свойства органоэле обусловлены обоими компонентами. Лучшее согласие экспериментальных и теоретических данных наблюдается в случае зависимости реологических параметров от концентрации лецитина. Однако и здесь имеются существенные расхождения. Улучшить совпадение с экспериментальными данными удастся за счет усложнения модели диссоциации/рекомбинации мицелл, но заметные отличия все же сохраняются (см.^{144, 170}). В работе¹⁴³ в качестве возможной причины отклонений параметров от расчетных величин, получаемых в теории полимероподобных мицелл, называется участие воды в самоорганизации лецитина. Обычно роль растворителя в гелеобразовании амфифилов является пассивной. В ряде случаев введение воды приводит либо к укорочению цилиндрических обратных мицелл,¹⁷⁴ либо к разрушению органоэле.¹⁶⁷ Структурообразующая функция H_2O проявляется только в неводных растворах лецитина. Это принципиальным образом отличает лецитиновые органоэле от гелевых фаз других амфифилов. Молекулярный механизм самоорганизации лецитина в полимероподобные мицеллы

был предложен и обоснован авторами работ^{142, 175, 176}. Он будет рассмотрен ниже при обсуждении роли полярных растворителей.

В заключение следует отметить, что лецитиновые органоэле имеют достаточно хорошие перспективы для практического использования в косметике и фармакологии. Предварительные исследования показывают возможность включения в состав лецитиновых органоэле биологически активных соединений, лекарственных препаратов и ферментов. Особенно перспективным, благодаря высокой вязкости, представляется их применение в качестве основы кремов и мазей в косметических средствах и для терапии кожных болезней и ожогов. Ряд примеров успешного использования органоэле можно найти в работах^{177–179}.

В. Эмульсия

Эмульсии не относятся к числу термодинамически устойчивых систем. Они обладают так называемой «кинетической устойчивостью».^{180–183} В отсутствие ПАВ дисперсии крайне неустойчивы и быстро расслаиваются на исходные жидкости. Коалесценции (слиянию) капель в первую очередь препятствует оболочка, образованная адсорбированным амфифилом на границе несмешивающихся жидкостей. В обзоре не ставится задача рассмотреть все факторы, обуславливающие устойчивость эмульсионных систем. Отметим только особенности, присущие лецитину.

Лецитин относится к числу эффективных эмульгаторов, т.е. эмульсии сохраняются на протяжении длительного времени после диспергирования. Поскольку фосфолипид лучше растворим в неводных средах, можно было бы ожидать в согласии с эмпирическим правилом Банкрофта¹⁸⁴ формирования эмульсии типа «вода в масле». Тем не менее в присутствии лецитина обычно диспергируется масло в воде.¹⁸⁵ В некоторых случаях имеет место даже спонтанное эмульгирование.¹⁸⁶

Достаточно устойчивые эмульсии формируются при отношении масло/вода, равном 0.4–0.6 и концентрации лецитина, превышающей 0.5 мас.%.¹⁸⁵ Размер капель мало зависит от содержания фосфолипида¹⁸⁷ и изменяется от 5 до 15 мкм.^{185, 187}

Эмульсия лецитина обладает высокой вязкостью, близкой к вязкости гелеобразных систем. Резкий рост η в эмульсионных и микроэмульсионных системах часто вызван формированием ламеллярной мезофазы L_α .^{160, 188} В случае лецитина это оказывается полностью оправданным. Многочисленные исследования^{12, 17, 58, 95, 185–187, 189–198} показали, что оболочка капель эмульсий состоит из ряда бимолекулярных слоев. При высоких концентрациях мультиламеллярные структуры можно рассмотреть даже при небольшом увеличении в поляризационный микроскоп из-за оптической анизотропии ламеллярной мезофазы L_α . С появлением L_α -фазы отмечается резкий рост устойчивости дисперсий (см., например,^{17, 95, 185–187}). Авторы работы¹⁹⁸, однако, считают, что оболочка эмульсионных капель все же состоит из мономолекулярного слоя лецитина, а устойчивость связывают с образованием мультислойных везикул, разделяющих капли масла.

Следует отметить, что мультиламеллярная оболочка эффективно препятствует коалесценции эмульсионных капель. Однако она не устраняет флокуляцию (слипание).^{185, 187} Со временем наблюдается расслоение эмульсий на водный раствор и концентрированную эмульсионную фазу. Мультиламеллярную оболочку можно рассматривать в качестве эффективного структурно-механического барьера.¹⁹⁹ Поверхностно-активные вещества обычно образуют мономолекулярную пленку вокруг эмульсионных капель. Более сложная структурная организация лецитина обусловлена его высокой склонностью к самоорганизации в жидкокристаллические структуры на границе несмешиваю-

Таблица 5. Показатели степени концентрационных зависимостей.

Теоретические значения		Экспериментальные значения	
механизм рептации	полимероподобные мицеллы	данные работы ¹⁴⁴	данные работы ¹⁴³
<i>Концентрационная зависимость G_0</i>			
2.25	2.25	2.0±0.1	11
<i>Концентрационная зависимость η_0</i>			
3.75	3.5	1.9±0.1	18

щихся жидкостей. Предпочтительное формирование ламеллярной мезофазы L_α обусловлено цилиндрической формой молекулы. Недостаточная устойчивость к флоккуляции объясняется электронейтральностью молекулы. Устойчивость повышается с введением ионогенных ПАВ. Кроме того, добавление фосфолипидов, имеющих другие полярные группы, меняет величину безразмерного упаковочного параметра S_p . Это позволяет изменить тип эмульсий и увеличить их устойчивость, что широко используется в практике.

г. Жидкокристаллические структуры

Имеется множество публикаций, в которых рассмотрены трехкомпонентные системы (см., например,²⁰⁰), однако полной фазовой диаграммы состояний системы лецитин–вода–масло не построено. Это не позволяет обсудить общую картину фазовых превращений от концентрации веществ. Можно рассмотреть только отдельные детали фазового поведения лецитина.

Основное внимание в исследованиях уделяется трансформации ламеллярной мезофазы L_α в обратную гексагональную мезофазу H_{II} . Повышенный интерес к данному вопросу был инициирован гипотезой о важной роли небислойных структур в таких процессах живой клетки, как их слияние, эндо- и экзоцитоз, транспорт белков и нуклеиновых кислот через биологические мембраны.^{25, 28, 201–205} Предполагалось, что выяснение основных факторов, определяющих фазовый переход $L_\alpha \rightleftharpoons H_{II}$, позволит понять механизмы клеточных процессов.

Лецитин, как видно из бинарной фазовой диаграммы (см. рис. 3), находится преимущественно в виде ламеллярной мезофазы L_α . Переход в небислойное состояние (кубическую и обратную гексагональную мезофазу H_{II}) происходит при нагревании. Неполярные растворители индуцируют фазовое превращение при комнатных температурах. Например, молекулы *n*-алканов, эффекты которых в наибольшей степени изучались многими авторами, проникают между углеводородными цепями фосфолипидов, организованных в бимолекулярные ламеллы. Проникновение сопровождается увеличением латерального давления в области углеводородных цепей, что ведет к увеличению безразмерного упаковочного параметра S_p (см. рис. 2). Вследствие этого в системах наблюдается фазовый переход $L_\alpha \rightarrow H_{II}$.

Термодинамический подход к описанию фазового перехода развит Грунером с соавт.^{206–208} Согласно этому подходу энергия Гиббса системы складывается из трех составляющих: упругой, включающей все межмолекулярные взаимодействия, гидратационной и составляющей, учитывающей упаковку углеводородных цепей молекул амфифилов. Из-за трудностей теоретических расчетов, обусловленных сложностью систем, рассмотрение фазовых переходов проводится феноменологически в терминах «спонтанного» (названного также «равновесным», или «внутренним») радиуса кривизны R_0 мономолекулярного слоя амфифилов. Если $R_0 \rightarrow \infty$, амфифил самоорганизуется в ламеллярную мезофазу L_α , если R_0 имеет конечное значение, монослой искривляется, и это приводит к формированию сферических (кубической мезофазы) или цилиндрических (гексагональной мезофазы) агрегатов. В частности, растворение алканов в ламеллярной мезофазе L_α вызывает уменьшение R_0 . При этом искривление идет в сторону водного раствора, что отвечает переходу к мезофазе H_{II} .^{27, 28, 209}

Ламеллярная мезофаза L_α лецитина сольбилизирует порядка 8 мас.% *n*-алканов.^{99, 210–212} Величина критической концентрации алкана, вызывающей фазовый переход $L_\alpha \rightarrow H_{II}$, определяется размерами молекулы алкана, ненасыщенностью фосфолипида, отношением лецитин/вода и температурой. С увеличением молекулярной массы способность углеводов индуцировать фазовое превращение умень-

шается.^{28, 99, 211, 212} Эффект коррелирует с уменьшением и адсорбции, и проникновения *n*-алканов в бимолекулярные слои.^{213–215} Кроме того, неполярные растворители в области небольших концентраций воды понижают температуру фазового перехода $L_\alpha \rightarrow H_{II}$ (см. рис. 3).²⁰⁹ Ненасыщенность лецитина способствует фазовому превращению.^{99, 211, 212} Например, для перехода $L_\alpha \rightarrow H_{II}$, происходящего при нагревании, требуется ввести меньшее количество углеводорода.²⁰⁹

Все рассмотренные эффекты неполярных растворителей можно объяснить, с одной стороны, используя термодинамическую модель Грунера с соавт.,^{206–208} а с другой — учитывая изменение цилиндрической формы молекулы фосфолипида на конусообразную. Понятно, что полярные растворители будут действовать противоположным образом. Формируя сольватную оболочку функциональных групп, они увеличивают эффективную площадь сечения полярной области лецитина. В результате безразмерный упаковочный параметр S_p уменьшается (см. рис. 2). Это вызывает обращение фазовых переходов. Например, растворение воды в неводном растворе лецитина со сферическими обратными мицеллами (L_2 -фаза) индуцирует трансформацию агрегатов в ламеллярную мезофазу L_α . Авторы работы²¹⁰ наблюдали более сложное фазовое поведение. Последовательное добавление воды к мезофазе H_{II} , полученной при определенном соотношении лецитина и *n*-алкана, приводило к следующим превращениям: $H_{II} \rightarrow L_\alpha \rightarrow H_{II}$. Фазовый переход $L_2 \rightarrow L_\alpha$ обычно сопровождается выпадением осадка.^{4, 13, 15, 17, 94, 135, 136} Этот эффект находит практическое применение при выделении лецитина из соевого масла.⁴

2. Безводные системы

При обсуждении бинарных систем было показано, что способность лецитина к самоорганизации сохраняется при замене воды на полярные органические растворители. Это свойство лецитина наблюдается и в трехкомпонентных системах лецитин–полярный органический растворитель–масло, которые, однако, были изучены в меньшей степени. Например, отсутствуют работы, посвященные жидким кристаллам, хотя отдельные упоминания о них можно встретить в литературе. Систематически исследованы только лецитиновые органогели. Следует отметить, что в безводных трехкомпонентных системах обнаружено формирование микроэмульсий. В присутствии воды удается приготовить одни эмульсии.

а. Органогели: молекулярная модель самоорганизации

Растворение следовых количеств ряда полярных органических растворителей в неводном растворе природного лецитина приводит, как и в случае с водой, к загустеванию последнего.^{142, 175, 176} Исходный раствор, представляющий собой ньютоновскую жидкость, трансформируется в вязкоупругую гелеобразную массу, обладающую свойствами максвелловского тела. Список гелеобразующих растворителей и их критические концентрации n_{cr} , при которых достигается максимальная вязкость, приведены в табл. 6. Сопоставление параметров n_{cr} показывает, что эффективность гелеобразования уменьшается в ряду: глицерин > вода > формамид > этиленгликоль. При этом диол по ряду свойств занимает промежуточное положение между гелеобразующими и геленеобразующими добавками.¹⁴²

Полярные органические растворители, подобно воде, индуцируют одномерный рост исходных сферических обратных мицелл. Последние трансформируются в гигантские гибкие цилиндрические агрегаты. Молекулярный механизм самоорганизации лецитина в полимероподобные мицеллы был предложен и обоснован в работах^{142, 175, 176} после изучения взаимодействий различных полярных органических рас-

Таблица 6. Формирование лецитиновых органодел и физико-химические свойства растворителей.^{142, 175}

Растворитель	n_{cr}	$\eta \cdot 10^3$, Па·с	σ , мН·м ⁻¹	ϵ	Раствори- мость, % ^a
<i>Формирует органодел лецитина</i>					
Вода	3.6–3.8	0.894	72	78.3	0.01
Формамид	4.6–4.8	3.30	58.2	111.0	0.01
Глицерин	1.7–1.9	945	63	42.5	–
Этилен- гликоль	> 5	16.9	47.7	37.7	–
<i>Не формирует органодела лецитина</i>					
1,3-Пропан- диол	–	39.2	49.2	35.0	0.02
Этанол	–	1.078	21.9	24.55	0.2
ДМФА	–	0.796	35.2	36.7	0.08

Примечание. Для растворителей, в которых формируются органодел лецитина, и 1,3-пропандиола характерно образование трехмерной сетки Н-связей, для этанола — линейных цепочек, для ДМФА — не характерно образование сеток Н-связей. ^a Растворимость в сквалене, данные работы²²¹.

творителей с фосфолипидом методами ИК- и ЯМР-спектроскопии.

Гелеобразование имеет место при добавлении глицерина, формамида и этиленгликоля, образующих в объеме трехмерную сетку из водородных связей. При этом также наблюдается формирование неводных жидких кристаллов. Тем не менее если самоорганизация лецитина в жидкокристаллические структуры вызвана проявлением сольватных эффектов, то роль полярных органических растворителей и воды в образовании полимероподобных мицелл оказывается иной.

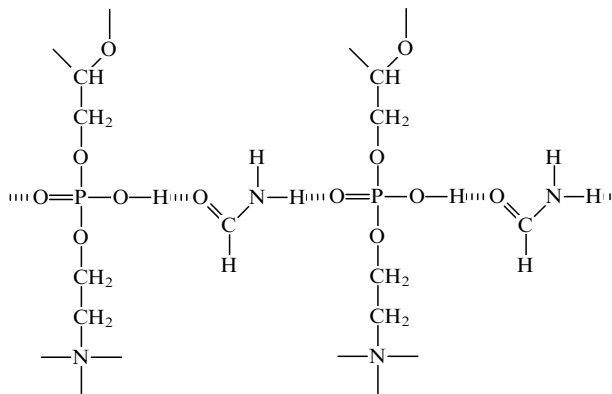
Такое заключение следует из факта, что для гелеобразования достаточно ввести 1–3 молекулы растворителя на одну молекулу фосфолипида (параметр n_{cr}). Полная гидратная оболочка лецитина включает до 30 молекул H₂O. Другими словами, полярного растворителя в полимероподобных мицеллах не хватает даже для формирования полной сольватной оболочки. Он выполняет при гелеобразовании иную роль, которую следует считать структурообразующей.

Пониманию механизма самоорганизации лецитина способствует сопоставление структурно близких полярных органических растворителей. Полный перечень изученных добавок можно найти в работах^{142, 175}. Нам достаточно рассмотреть эффекты 1,3-пропандиола, этанола и диметилформамида (см. табл. 6).

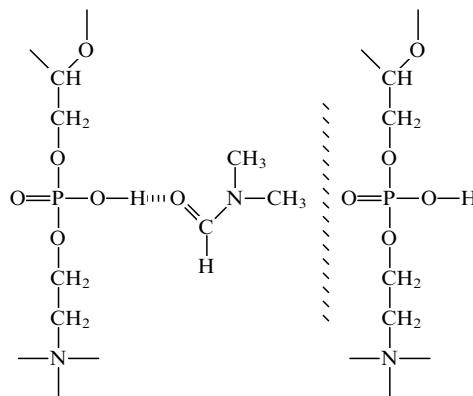
Выбранные растворители по структуре близки этиленгликолю, глицерину и формамиду. Однако они не индуцируют гелеобразования в неводных растворах лецитина. Исследования методами ИК- и ЯМР-спектроскопии показали, что молекулы воды,^{142, 175, 176, 216, 217} так же как и молекулы гелеобразующих органических растворителей,^{142, 175, 176} концентрируются в области фосфатной группы фосфолипида, образуя с ней водородные связи. 1,3-Пропандиол, этанол и диметилформамид тоже связываются с остатком фосфорной кислоты, но существенно слабее. Суть отличий между добавками, образующими и не образующими гели, наиболее просто показать при сопоставлении диметилформамида и формамида.

Молекула первого содержит донорный центр (группу C=O) и поэтому может образовывать Н-связи с акцепторной группой (Р–ОН фосфата). Формамид имеет большие возможности, поскольку в молекуле находятся как донорный (группа C=O), так и акцепторный (группа NH₂) центры. Это позволяет ему присоединяться через водородные связи к

Р–ОН и Р=О группам фосфата. Было предположено,^{142, 175} что полимероподобные мицеллы образуются в том случае, когда молекулы растворителей одновременно взаимодействуют с соседними молекулами лецитина. Возможный вариант структуры с формамидом представлен на схеме 1.

Схема 1

Основное отличие формамида от диметилформамида, в силу которого последний не может одновременно связываться с двумя молекулами лецитина, заключается в том, что метильные группы препятствуют формированию Н-связей (схема 2).

Схема 2

Формамид, формируя с соседними молекулами фосфолипида водородные связи, выступает в качестве связующего звена (мостика). Важно, что фосфатная группа, содержащая акцепторную и донорную группы, также способна участвовать в нескольких Н-связях.^{113, 123} Предположено,^{142, 175} что самоорганизация лецитина в полимероподобные мицеллы оказывается возможной вследствие формирования протяженных цепочек из молекул растворителя и фосфатных групп фосфолипида.

Линейные сетки водородных связей оказывают стабилизирующий эффект. Такой вывод следует из сопоставления лецитина с бромидом дидодецилдиметиламмония. Эта соль аммония, подобно лецитину, образует цилиндрические обратные мицеллы, но без участия Н-связей. Переплетение мицелл дает в объеме растворов схожую трехмерную сетку, однако вязкоупругие свойства у них отсутствуют.^{218, 219} В статье¹⁶⁰ показано, что время структурной релаксации (τ) в растворах бромида дидодецилдиметиламмония равно 10–20 мкс. В лецитиновых органоделах τ после добавления полярных растворителей, т.е. после появления водородных связей, резко возрастает и вблизи n_{cr} составляет несколько секунд.^{142, 143}

Создание мостиковой структуры зависит от расположения и ориентации молекул растворителя по отношению к

фосфатной группе лецитина. В качестве возможной причины отсутствия гелеобразования при введении 1,3-пропандиола и этанола, способных образовывать множественные Н-связи, в работах^{142,175} указывается на их недостаточно высокую полярность (см. табл. 6). Она определяет как характер распределения веществ в системе несмешивающихся жидкостей, так и их расположение на границе фаз.^{161, 180, 220, 221} В молекуле лецитина (см. рис. 1) выделяют области различной полярности. В мономолекулярном слое фосфолипида изменение диэлектрической постоянной (от ϵ воды до ϵ масла) происходит не скачкообразно, а ступенчато.^{222–224} Молекулы проникающих веществ располагаются в различных областях, распределенных вдоль молекулы лецитина, в соответствии с их полярностью.²²⁵ Наиболее полярной группой является остаток фосфорной кислоты. Вероятность нахождения молекулы растворителя в области фосфата возрастает с увеличением ее полярности. В ряду глицерин–этиленгликоль–1,3-пропандиол–этанол диэлектрическая постоянная уменьшается и возрастает растворимость в неводной фазе (см. табл. 6).^{221,224} Методом ЯМР ^{31}P показано,¹⁷⁶ что при переходе от гелеобразующих добавок к добавкам, не образующим гелей, водородная связь с фосфатной группой лецитина в значительной степени ослабевает. Этому обычно способствует ее искривление.²²⁶

6. Неводная микроэмульсия

Лецитин не образует микроэмульсию в водных трехкомпонентных системах. Микроэмульгирование было обнаружено в смесях, в которых вода заменена на этиленгликоль. Формируется ли микроэмульсия с другими полярными органическими растворителями — неизвестно, так как к настоящему времени в литературе описана единственная система соевый лецитин–этиленгликоль–*n*-декан.^{227–229} Подробнее микроэмульсии будут охарактеризованы ниже. Здесь рассмотрим картину формирования неводной микроэмульсии, следуя работам^{227, 228}.

Область существования микроэмульсии в системе лецитин–этиленгликоль–*n*-декан показана на рис. 9.²²⁷ Микроэмульгирование наблюдалось при концентрации соевого лецитина 6–10 мас.% в смесях, в которых содержание диола повышалось от 30 до 80 мас.%. Размер капель сразу после приготовления составлял 100–150 нм. Неводная микроэмульсия обладала ограниченной устойчивостью: через 10–28 дней начиналось расслаивание. Повышению устойчивости способствовало увеличение содержания фосфолипида и этиленгликоля.

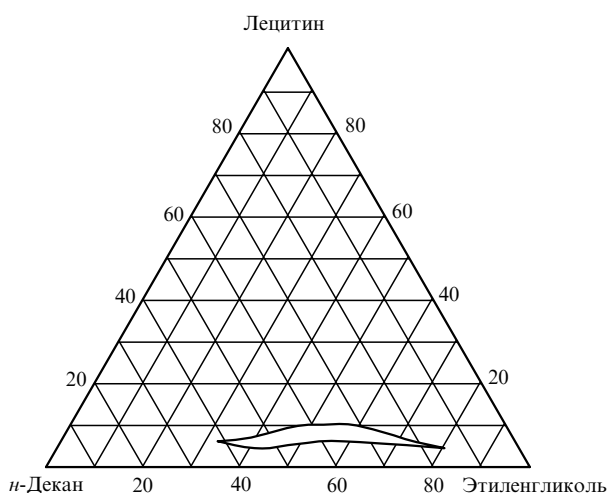


Рис. 9. Расположение микроэмульсионной области на треугольной фазовой диаграмме *n*-декан – этиленгликоль – лецитин.^{227, 228}

Отличительной чертой микроэмульсий является их стабильность на протяжении сколь угодно длительного времени, поскольку они относятся к термодинамически устойчивым системам. Расслаивание трехкомпонентной смеси вызывает некоторые сомнения в правильности ее отнесения к микроэмульсионным системам.

Авторы работы²²⁷ обратили внимание на отсутствие общих границ на фазовой диаграмме между микроэмульсионной и мицеллярной областями. Это также отличает неводную микроэмульсию лецитина от известных микроэмульсионных систем. Причины отличий назвать не представляется возможным, поскольку в полном объеме, как это обычно принято, лецитиновые микроэмульсии с этиленгликолем не изучали. Можно надеяться, что подробные исследования неводных систем будут проведены в будущем.

VI. Многокомпонентные смеси

Смеси из одного или двух растворителей и различных амфифилов с лецитином находят разнообразное применение. Количество их настолько велико, что одно только перечисление заняло бы значительное место. В настоящем разделе рассмотрены основные принципы, на которых строится подбор компонентов для получения таких практически важных, обладающих повышенной устойчивостью, систем, как микроэмульсии и эмульсии. При этом значительное внимание уделено смесям лецитина с другими фосфолипидами и рядом ПАВ, имеющих важное практическое и физиологическое значение.

1. Микроэмульсии

Термином «микроэмульсия» названа микрокапельная дисперсия одной жидкости в другой.²²⁹ Однако это не всегда отражает сущность данных дисперсных систем и мало их характеризует. Среди исследователей в последнее время все большее распространение получает определение, предложенное Даниэльсоном и Линдманом.²³⁰ К микроэмульсиям они относят системы из воды, масла и амфифила, которые являются однофазными, оптически изотропными и термодинамически устойчивыми жидкими растворами. Обычно микроэмульсии получают при добавлении третьего растворителя (соразтворителя) или низкомолекулярного ПАВ (сопутствующее ПАВ). К этому необходимо добавить, что число трехкомпонентных смесей, в которых происходит микроэмульгирование, ограничено. Лецитин относится к числу амфифилов, которые не могут стабилизировать микроэмульсионную фазу в отсутствие соразтворителя или низкомолекулярного ПАВ.

Принципиальное отличие эмульсии от микроэмульсии заключается в большей устойчивости последней. Чтобы понять причины различия устойчивости, представим изменение энергии Гиббса при диспергировании одной жидкости в другой в виде

$$\Delta G = \gamma \Delta A - T \Delta S,$$

где γ — межфазное натяжение на границе масло/вода, A — площадь поверхности раздела между несмешивающимися жидкостями, S — энтропия диспергирования. Микроэмульгирование сопровождается резким возрастанием площади A . Система будет термодинамически устойчива, если $\Delta G < 0$. Другими словами, увеличение поверхности раздела должно быть полностью скомпенсировано. В работах^{231–233} показано, что в отдельных случаях этого можно достичь за счет увеличения энтропии при диспергировании. Обычно, возрастание площади поверхности раздела при микроэмульгировании компенсируется уменьшением межфазного натяжения. Так, в микроэмульсионных системах с алканами межфазное натяжение на границе масло/вода иногда уменьшается от

~ 50 до 10^{-4} $\text{мН} \cdot \text{м}^{-1}$ (см.^{23, 139}), в эмульсиях оно не меньше $1 \text{ мН} \cdot \text{м}^{-1}$.

Расположение микроэмульсионных фаз на трехкомпонентной фазовой диаграмме схематично показано на рис. 10. Фазовое состояние в системе определяется соотношением всех компонентов. Область однофазной микроэмульсии обычно локализована вблизи центральной части диаграммы. При уменьшении концентрации амфифила происходит расслоение на двух- или трехфазные смеси. Впервые микроэмульсионные фазы были описаны и классифицированы Винзором,²³⁴ в честь которого и получили свое название.

Выделяют три вида многофазных микроэмульсионных систем (см. рис. 10): винзор I (WI) — микроэмульсия находится в контакте с органической фазой; винзор II (WII) — микроэмульсия находится в контакте с водным раствором; винзор III (WIII) — микроэмульсия разделяет органическую и водную фазы. Переход из одного состояния в другое достигается за счет изменения состава систем или температуры. Обычно наблюдаются переходы $\text{WI} \rightleftharpoons \text{WIII} \rightleftharpoons \text{WII}$. При таких переходах, когда количества амфифила оказывается достаточно для полного заполнения границы между несмешивающимися жидкостями, вместо системы WIII образуется однофазная микроэмульсия. При этом «фазовое поведение» системы усложняется за счет выделения ламеллярной мезофазы L_α .^{23, 228, 235} Ее область на фазовой диаграмме граничит с областью однофазной микроэмульсии (см. рис. 10).

Обратимый переход от системы WI к системе WII сопровождается изменением знака кривизны ($C' = 1/r$, r — радиус капель) монослоя амфифила, находящегося на границе несмешивающихся жидкостей. Для дисперсии масла в воде величина C' принимается положительной, т.е. монослой искривлен по отношению к воде. В системе WII в этом случае $C' < 0$. При переходе от системы WI к системе WII должно достигаться такое промежуточное состояние, когда C' близко к нулю при $r \rightarrow \infty$. Формирующиеся при этом структуры распространены меньше, чем микрокапельные дисперсии, однако привлекают несравненно большее внимание исследователей, так как обладают рядом специфических свойств. Например, при $C' \approx 0$ получают однофазные гомо-

генные смеси с наибольшим содержанием несмешивающихся жидкостей, что имеет важное практическое значение. Формирующиеся при $r \rightarrow \infty$ структуры получили название «губкообразных» (sponge like) или «бисплошных», «биконтинуумных» (bicontinuous). Для таких структур характерно взаимопроникновение водной и неводной фаз, характеризующееся постоянным динамическим обращением структур «вода в масле» в «масло в воде» и наоборот. Это объясняется близостью величины модуля упругости монослоя амфифилов при изгибе (K) к kT ,²³ что делает структуру «чувствительной» к термическим колебаниям. Для сравнения следует указать, что K , например, для конденсированных монослоев амфифилов на поверхности воды приближается к $100kT$ (см.²³⁶), а для бимолекулярных пленок из яичного лецитина — к $10kT$ (см.²³⁷). Интересно, что введение в везикулы лецитина биполярного амфифила (амфифила с двумя функциональными группами, разделенными протяженной углеводородной цепью) вызывало снижение K (до $0.1 - 1.0 kT$). При этом наблюдались быстрые и чрезвычайно большие по амплитуде флуктуации бимолекулярного слоя, в результате которых везикулы приобретали самую разнообразную форму.^{237, 238} Видимо, схожая картина динамических перестроек имеет место в микроэмульсии с биконтинуумной организацией.

Роль амфифила в микроэмульсионных системах является чрезвычайно важной. Он образует мономолекулярную пленку, разделяющую несмешивающиеся жидкости, и этим создает условия для смешивания и одновременной сольбилизации растворителей и веществ противоположной полярности. С одной стороны, возникающий баланс молекулярных взаимодействий оказывается очень чувствителен к условиям проведения эксперимента и составу смесей. Даже небольшое изменение этих условий может инициировать переходы $\text{WI} \rightleftharpoons \text{WIII} \rightleftharpoons \text{WII}$. С другой стороны, фазовые превращения возможны при изменении формы молекул амфифилов от перевернутой конусообразной к нормальной конусообразной. При этом значения безразмерного упаковочного параметра должны последовательно измениться от $1/3$ до 3 (см. рис. 2). Сама по себе форма молекулы так сильно измениться не может. Требуется действие ряда факторов, к числу которых относятся, например, температура, электростатические взаимодействия между заряженными группами, гидратация, проникновение растворителей и сопутствующего ПАВ в мономолекулярный слой амфифилов. Величина безразмерного упаковочного параметра может регулироваться одним или совокупностью отмеченных факторов. С их помощью сдвигается равновесие в нужном направлении и получается любая из микроэмульсионных систем или достигается их последовательная трансформация друг в друга (см. рис. 10). Природный лецитин — удобный объект для изучения основных закономерностей переходов.

Молекула лецитина сохраняет цилиндрическую форму при различных соотношениях воды и неполярных растворителей, а также в широком диапазоне температур.⁵⁶ Кроме того, лецитин не уменьшает натяжение границы масло/вода ниже $1 \text{ мН} \cdot \text{м}^{-1}$.^{11, 17, 95} Вследствие этого формирование микроэмульсий в трехкомпонентных системах лецитин — вода — масло не наблюдается, можно приготовить только эмульсию.

Первые систематические исследования условий микроэмульгирования в многокомпонентных системах с лецитином проведены Шинодой с соавт.^{239 - 243} Показано, что микроэмульсии получаются при введении низкомолекулярных алифатических спиртов в трехкомпонентную смесь соевый лецитин — вода — гексадекан. Добавление сопутствующего ПАВ вызывает резкое понижение межфазного натяжения (рис. 11). Микроэмульгирование в значительной степени зависит от полярности спирта. Так, введение бутанола приводит к формированию обратных набухших мицелл. Винзорские смеси и однофазная микроэмульсия получаются

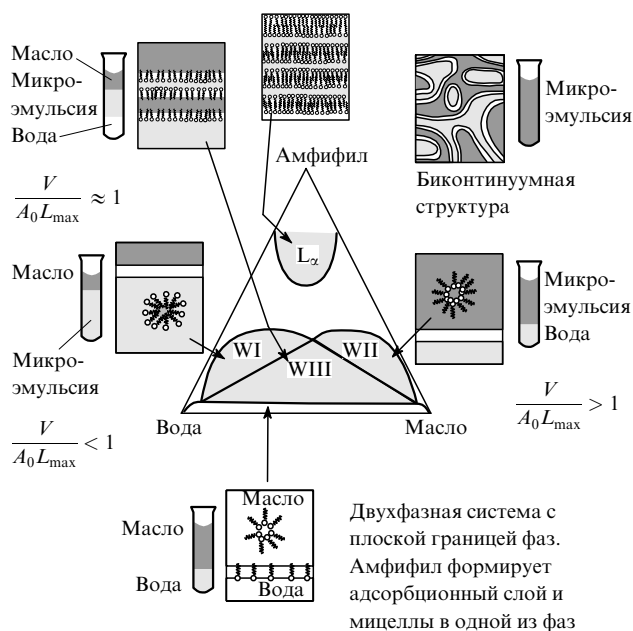


Рис. 10. Расположение микроэмульсионных фаз на трехкомпонентной фазовой диаграмме и схематичные рисунки дисперсных систем (пояснения см. в тексте).

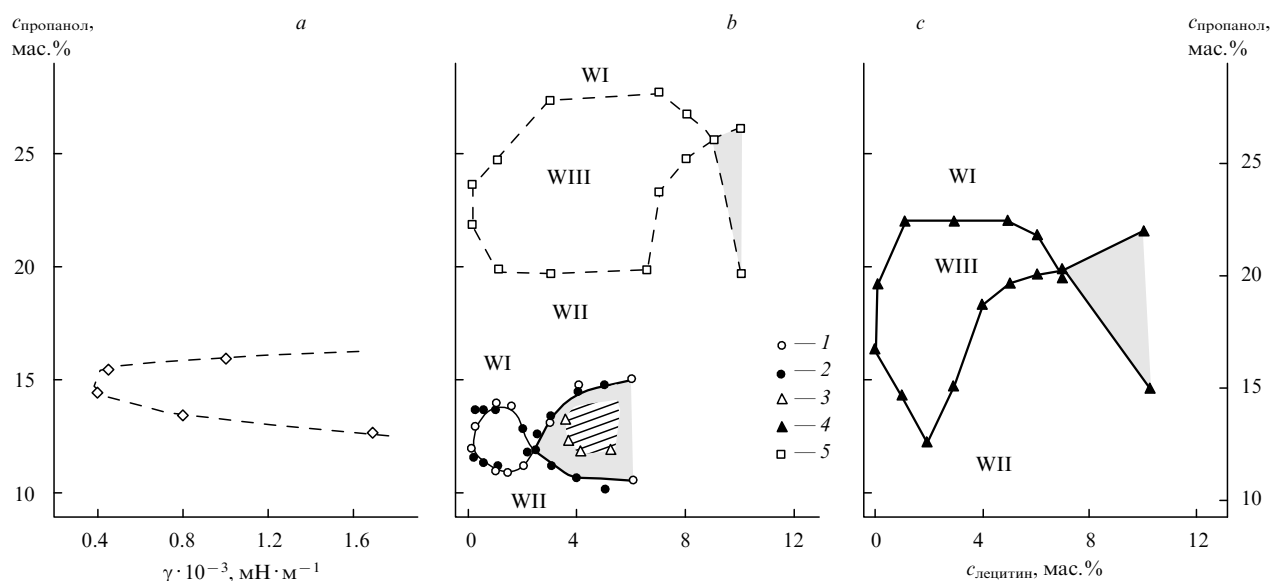


Рис. 11. Изменение межфазного натяжения между водным раствором и алканом в системе соевый лецитин – водный раствор пропилового спирта – *n*-гексадекан от содержания пропилового спирта в воде при 30°C (а) и фазовые диаграммы трехкомпонентных систем соевый лецитин – водный раствор – *n*-алкан при 25°C (b, c). По оси ординат отложено содержание пропилового спирта в воде, а по оси абсцисс — концентрация лецитина в *n*-алкане. Водный раствор и *n*-алкан взяты в отношении 1 : 1. Смеси содержат *n*-гексадекан (1–3), *n*-тетрадекан (4) и *n*-додекан (5). Заштрихована область ламеллярной мезофазы L_2 ; серым цветом выделены области однофазной микроэмульсии. Построено по данным работы^{240, 241} (2, 3) и работы²⁴⁵ (1, 4, 5).

только в присутствии этанола и пропанола. Последний обладает большей эффективностью, поскольку микроэмульгирование происходит при меньшей концентрации. Трехкомпонентные системы с пропанолом при двух концентрациях соевого лецитина представлены на рис. 12. Следует обратить внимание на существенное расширение области однофазной микроэмульсии с биконтинуумной организацией при увеличении содержания фосфолипида.

Подробное изучение зависимости микроэмульгирования от длины углеводородных радикалов лецитина, молекулярной массы *n*-алканов и гидрофильности алифатического спирта проведено авторами работы²⁴⁴. Установлен ряд закономерностей, которые позволяют *a priori* разраба-

тывать составы микроэмульсий для различных целей. Показано, что с уменьшением длины углеводородных радикалов лецитина гидрофобность сопутствующих ПАВ должна быть увеличена. Увеличение достигается, например, в результате замены пропанола на бутанол. В случае дидециллецитина гидрофобность спиртов необходимо повысить еще больше, для чего предлагается использовать смесь из равных количеств бутанола и пентанола. Микроэмульгированию в присутствии природных лецитинов способствует увеличение молекулярной массы *n*-алканов. При переходе от *n*-додекана к *n*-гексадекану микроэмульгирование происходит при меньшем содержании пропанола (см. рис. 11, b, c). Кроме того, однофазная микроэмульсия получается при меньшем содержании лецитина. Уменьшение молекулярной массы *n*-алканов и замена на ароматические углеводороды требует увеличения гидрофильности алифатического спирта. Например, пропанол из-за возрастания растворимости при переходе к *n*-гексану оказывается малоэффективен в роли сопутствующего ПАВ, для получения микроэмульсий его следует заменить на этанол.

Для тонкой регулировки фазовых равновесий авторы работы²⁴⁴ предлагают использовать смеси спиртов. Необходимо обратить внимание на токсичность алифатических спиртов в отношении живых организмов. Это существенно ограничивает использование микроэмульсий, стабилизированных природными лецитинами. В работе²⁴⁶ предложены нетоксичные смеси, в состав которых в качестве сопутствующих ПАВ включены 1,2-алкандиолы, *n*-алканы заменены на нетоксичный этиловый эфир олеиновой кислоты. Сравнительные исследования 1,2-алкандиолов показали, что оптимальные условия для микроэмульгирования в смесях с соевым лецитином достигаются в случае 1,2-пентандиола. По эффективности он сравним с пропанолом.

К настоящему времени сложились определенные представления о структуре и механизмах формирования микроэмульсий. Результаты теоретических исследований микроэмульсионных систем используются для разнообразных практических целей.^{139, 160, 247–251} Спектр применений оказывается чрезвычайно широким: от химических и биохимических технологий до функциональных жидкостей различного

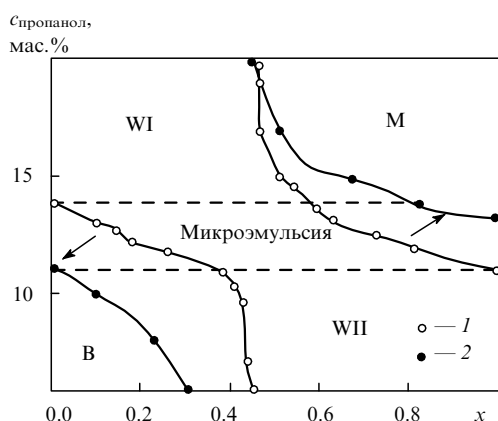


Рис. 12. Фазовая диаграмма соевый лецитин – водный раствор пропилового спирта – *n*-гексадекан при 25°C. По оси ординат отложено содержание пропилового спирта в воде, по оси абсцисс — объемная доля *n*-гексадекана в смеси с водным раствором. Концентрации лецитина в *n*-алкане — 1 (1) и 3 мас.% (2); стрелками показано расширение микроэмульсионной области при увеличении содержания лецитина. Горизонтальные пунктирные линии отмечают границы однофазной микроэмульсии. М — неводная фаза, В — водная фаза. Построено по данным работ^{242, 243}.

технологического назначения, пищевых добавок, косметических и лекарственных средств. Основные достоинства, которые позволяют использовать микроэмульсии в различных областях, следующие.

1. Универсальные растворители. Поскольку микроэмульсионные системы состоят из водной и неводной фаз, они позволяют сольubilизировать как полярные, так и неполярные вещества. Поэтому удается приготовить смеси веществ, которые в иных условиях не могут в растворенном состоянии находиться в контакте друг с другом.

2. Микрореакторы. Каждая микрокапля или домен в биконтинуумных структурах включает набор всех реагентов, содержащихся в смеси, что позволяет рассматривать их в качестве отдельной реакционной системы. Благодаря малым размерам микрореактора, микроэмульсии перспективны для синтеза наноматериалов.

3. Высокоэффективные экстракционные и реакционные системы. Высокая дисперсность обуславливает огромную площадь поверхности раздела между несмешивающимися жидкостями. Это способствует интенсификации тех процессов, протекание которых лимитируется на стадии перехода через границу фаз или определяется контактом веществ, находящихся в разных фазах.

2. Смеси с фосфолипидами и поверхностно-активными веществами

При обсуждении эмульсий отмечалось, что лецитин является эффективным эмульгатором, однако его стабилизирующее действие все же оказывается недостаточно высоким. Многими исследователями проводилось интенсивное изучение смесей фосфолипида с различными веществами с целью повысить стабильность эмульсионных систем. В данном разделе, не анализируя многочисленные экспериментальные результаты, накопленные в литературе, рассмотрим основополагающие принципы подбора соэмульгаторов и проиллюстрируем их рядом конкретных примеров.

Стабилизирующее действие лецитина обусловлено формированием мультиламеллярной оболочки вокруг эмульсионных капель, которая выступает в качестве эффективного структурно-механического барьера, препятствующего коалесценции. Однако устойчивость к флокуляции оказывается недостаточно высокой. Для устранения этого недостатка необходимо исключить контакт капель эмульсии.

Увеличению расстояния между бимолекулярными слоями ламеллярной мезофазы L_α способствуют электростатические отталкивательные взаимодействия (см. рис. 4). Поэтому для предотвращения флокуляции эмульсии, стабилизированной нейтральным лецитином, необходимо в смесь ввести ионогенные добавки. В качестве добавок используются как природные фосфолипиды, которые не приносят токсичных свойств и не нарушают биосовместимости с живыми системами, так и различные ионогенные ПАВ.

К фосфолипидам, способным приобретать заряд в результате диссоциации, относятся фосфатидилсерин, фосфатидилинозит и фосфатидная кислота. Их добавление приводит к существенному возрастанию устойчивости эмульсий, стабилизированных лецитином.^{58, 185, 194} Указанные фосфолипиды обладают разной эффективностью. На рис. 13 представлена диаграмма устойчивости капель масла в воде к коалесценции, построенная с учетом результатов модельных экспериментов. В соответствии с диаграммой анионные фосфолипиды по эффективности стабилизации можно расположить в следующий ряд: фосфатидилинозит < фосфатидилсерин < фосфатидная кислота. Добавки последней к лецитину оказывают наиболее значительный стабилизирующий эффект.

Ионогенные ПАВ обладают аналогичным действием. В качестве примера можно указать на соли желчных кислот. Они имеют важное физиологическое значение в процессах

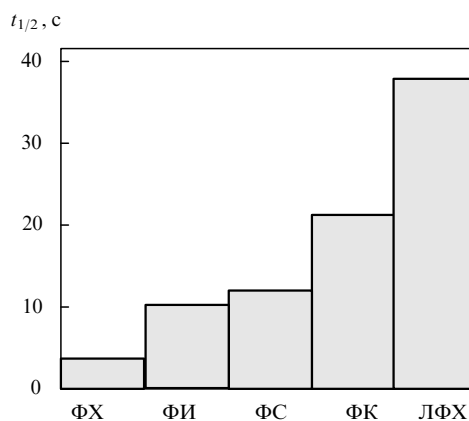


Рис. 13. Диаграмма устойчивости капель масла в воде к коалесценции. В неводной фазе находится соевый лецитин (ФХ, $0.1 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$), смесь лецитина с фосфатидилинозитом (ФИ, $30 \text{ мг} \cdot \text{мл}^{-1}$), фосфатидилсерин (ФС, $25 \text{ мг} \cdot \text{мл}^{-1}$), фосфатидной кислотой (ФК, $15 \text{ мг} \cdot \text{мл}^{-1}$) и лизофосфатидилхолином (ЛФХ, $20 \text{ мг} \cdot \text{мл}^{-1}$). По оси ординат отложено значение половины времени жизни капель, отсчитываемого с момента их контакта до слияния. Построено по данным работы¹⁹⁴.

усвоения жиров в кишечнике человека и животных.²⁵² Основными ингредиентами желчи являются лецитин и конъюгаты желчных кислот, например холевой, с таурином и глицином. Их совместное присутствие обеспечивает эмульгирование жира, поступающего с пищей. Для эффективного действия липаз и последующего всасывания жирных кислот стенками кишечника необходимо, чтобы эмульсия состояла из как можно меньших капель и находилась в нефлокулированном состоянии на протяжении нескольких часов.

Важная физиологическая роль смесей лецитина с солями желчных кислот привлекла к ним внимание различных исследовательских групп.^{187, 253–256} Изучение процессов эмульгирования *in vitro* показало, что природа избрала высокоэффективную систему. Так, добавление таурилхолата натрия в эмульсии, стабилизированные яичным лецитином, приводит, как показано в модельных экспериментах,¹⁸⁷ к резкому возрастанию устойчивости систем. Электрофоретические измерения подтвердили, что данный эффект вызван появлением зарядов на поверхности капель. Таурилхолат натрия, кроме того, способствует получению более мелкой дисперсии. Размер эмульсионных капель после его добавления уменьшился в 3–4 раза.¹⁸⁷ В литературе имеются указания на формирование даже микроэмульсии в присутствии холата натрия, но процессы и фазовое поведение систем подробно не изучены.²⁵⁷

Другой возможностью увеличения стабильности, а также изменения типа эмульсий является регулирование безразмерного упаковочного параметра S_p . Лецитин, у которого значение S_p приближается к единице, не обладает оптимальной молекулярной геометрией для формирования искривленных поверхностей. Поэтому широко практикуются добавки веществ, изменяющих безразмерный упаковочный параметр. Поверхностно-активные вещества с большой полярной областью и одним углеводородным радикалом уменьшают S_p , что способствует получению эмульсий типа «масло в воде», тогда как ПАВ с небольшими функциональными группами и двумя углеводородными радикалами приводят к формированию эмульсий типа «вода в масле». Рассмотрим как это реализуется на практике.

В качестве добавки амфифила с большой полярной областью часто применяют лизолецитин, т.е. лецитин, у которого удален один из двух остатков жирных кислот. Из диаграммы, представленной на рис. 13, видно, что нейтральный лизолецитин индуцирует резкое возрастание устойчиво-

сти эмульсий, стабилизированных лецитином. Его эффективность оказывается существенно выше эффективности даже ионогенных фосфолипидов.

Лизолецитин, используемый в качестве стабилизирующей добавки, имеет то преимущество, что является производным лецитина. Удобно провести частичный гидролиз фосфолипида, не прибегая к введению иных соэмульгаторов. Для этого предложено использовать фосфолипазы группы А. Показано,^{258–260} что обработка лецитина ферментами приводит к существенному повышению устойчивости эмульсионных систем.

Изменение типа эмульсий достигается добавлением фосфатидилэтаноламина. Данный фосфолипид является аналогом лецитина, но в его молекуле вместо трех метильных групп четвертичный азот содержит три атома водорода. Это обуславливает уменьшение площади сечения полярной области, вследствие чего молекула имеет конусообразную форму, а параметр $S_p > 1$. Фосфатидилэтаноламин, в отличие от лецитина, формирует преимущественно небислойные жидкокристаллические структуры, в частности, обратную гексагональную мезофазу H_{II} .^{13, 28, 58, 73} Его смешивание с лецитином увеличивает параметр S_p . При этом тип эмульсии меняется: из прямой она превращается в обратную.^{58, 261}

Эффективность соэмульгаторов возрастает, если используются оба фактора — зарядение поверхности капель и направленное изменение безразмерного упаковочного параметра. Порой их бывает трудно разделить друг от друга, поскольку форма молекул различных веществ всегда различается, а электростатические взаимодействия отражаются на величине S_p . Связь между этими двумя факторами можно рассмотреть на примере смесей лецитина с таурилхолом натрия.

При рассмотрении эмульгирования в работе¹⁸⁷ во внимание принимались только эффекты, обусловленные зарядением капель. Между тем гидрофильный анион таурилхолата не имеет возможности проникнуть вглубь бимолекулярного слоя и, по всей видимости, располагается в области полярных групп лецитина. При таком расположении полярная область расширяется, что приводит к уменьшению параметра S_p . Уменьшению S_p также способствует электростатическое отталкивание между молекулами в латеральной плоскости. Смешивание лецитина и таурилхолата в монослой придает усредненной молекуле форму обратного конуса, что благоприятствует искривлению поверхности и объясняет наблюдаемое в эксперименте формирование более мелких капель дисперсии.¹⁸⁷

Следует отметить, что определение величины, на которую изменяется параметр S_p в смесях, является чрезвычайно сложной задачей. Можно только предусмотреть общий характер изменений молекулярной формы. Варьирование концентрации ПАВ в смесях с лецитином вызывает целую серию последовательных структурных перестроек,^{253–256, 262} что говорит о постепенном изменении S_p . Предусмотреть *a priori* концентрационные пределы, в которых существуют структуры, не представляется возможным. Поэтому подбор подходящих составов для конкретных целей делают на эмпирической основе. Например, немецкая фирма «Lucas Meuer», являющаяся одним из основных производителей соевого лецитина, предлагает различные смеси на его основе, включающие добавки лизолецитина, заряженных фосфолипидов и фосфатидилэтаноламина.²⁶³ Испытания в технологических процессах и в составе различных композиций позволили найти для смесей области оптимального использования в пищевой, косметической, фармакологической и лакокрасочной промышленности.

VII. Самоорганизация на границе несмешивающихся жидкостей в ходе адсорбции

Рассмотрение многокомпонентных систем, включающих несмешивающиеся жидкости, показало, что их свойства и фазовое поведение определяются состоянием слоя амфифила на границе масло/вода. Несмотря на важную роль межфазных пленок, должного внимания изучению самоорганизации лецитина на межфазных границах не уделялось. Большинство работ посвящено мономолекулярному слою на границе несмешивающихся жидкостей,^{264–271} которых все же немного, поскольку приоритет всегда отдавался границе воздух/вода.

Между тем особенности проведения экспериментов с монослоями (ограниченное количество амфифила, наносимого непосредственно на границу масло/вода, и механическое сжатие–расширение, проводимое с помощью подвижного барьера) исключают самопроизвольные процессы. Более подходящим для изучения явлений самоорганизации является метод, основанный на наблюдении за протеканием адсорбции, не ограничиваемой никакими внешними воздействиями, после приведения в контакт неводного раствора лецитина с водой, и на анализе структур, сформированных в процессе установления равновесия. Такие работы были сделаны главным образом в Институте химии ДВО РАН. Основные результаты, касающиеся темы обзора, рассмотрены в данном разделе.

Изучению адсорбции яичного лецитина из объема *n*-алканов на границе раздела с водой посвящены работы^{11, 17, 95, 272–274}. Основные термодинамические и кинетические параметры адсорбции яичного лецитина — стандартная свободная энергия адсорбции (G_{ad}^0), коэффициент диффузии (D) и константа скорости адсорбции лецитина (β) из объема неводной фазы на границе *n*-декан/вода — найдены в упомянутых работах. Параметры равны: $G_{ad}^0 = -47.6$ кДж·моль⁻¹, $D = (2.0 \pm 0.5) \cdot 10^{-10}$ м²·с⁻¹, $\beta = 5 \cdot 10^{-7}$ м·с⁻¹. Коэффициент диффузии рассчитан по уравнению

$$\Pi = RTC \left(\frac{Dt}{\pi} \right)^{1/2},$$

где Π — межфазное давление, равное разности межфазных натяжений на границе масло/вода в присутствии и в отсутствие лецитина, C — концентрация фосфолипида в неводном растворе, t — время, отсчитываемое с момента приведения в контакт несмешивающихся жидкостей. Диффузионная кинетика наблюдается на начальных стадиях формирования адсорбционного слоя. По мере заполнения границы фаз диффузионная кинетика сменяется на адсорбционную. Другими словами, процесс начинает лимитироваться на стадии вхождения вещества в межфазную пленку.⁹⁵

О характере заполнения границы фаз можно судить по зависимости площади, приходящейся на молекулу лецитина на границе *n*-алкан/вода, от концентрации фосфолипида в неводном растворе (рис. 14).

Анализ особенностей межфазных процессов позволяет выделить как минимум три концентрационных диапазона, в которых формируются различные типы адсорбционного слоя.

Разбавленные растворы ($10^{-7} - 10^{-6}$ моль·л⁻¹). Лецитин обладает высокой поверхностной активностью. Межфазное натяжение в его присутствии начинает меняться с концентрации порядка 10^{-7} моль·л⁻¹. Столь высокая активность объясняется обширной полярной областью (см. рис. 1), которая не позволяет молекуле фосфолипида находиться в неполярных средах в мономерном состоянии, и большой энергией гидратации, обуславливающей ее предпочтительное нахождение на границе масло/вода. Так, стандартная

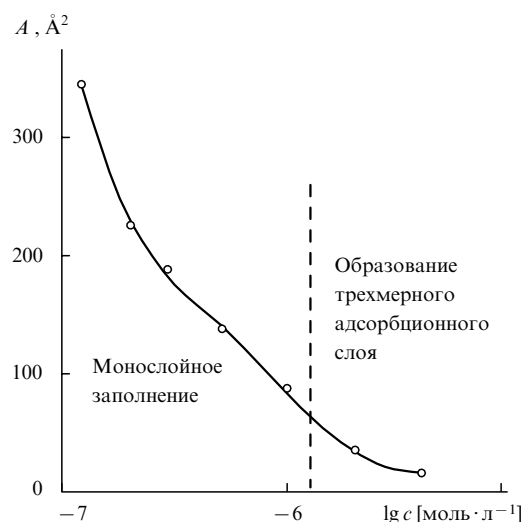


Рис. 14. Зависимость площади, приходящейся на молекулу яичного лецитина на границе *n*-декан/вода, от концентрации фосфолипида в неводном растворе.

Пунктиром показана приблизительная граница перехода от двумерного заполнения межфазной границы к трехмерному. Значения *A* рассчитаны по уравнению Гиббса (13). Межфазное натяжение измерено по методу профиля капли, что позволило провести измерения после установления полного равновесия в системе (15–17 ч).

энергия Гиббса адсорбции лецитина получается одного порядка с энергией гидратации.^{17, 95}

Исследования показали, что описание адсорбции лецитина в рамках классической термодинамической теории Гиббса возможно только в очень разбавленных растворах. Основное уравнение имеет следующий вид:

$$d\Pi = \frac{RT}{AN_A} d\ln C, \quad (13)$$

где N_A — число Авогадро. Расчеты по уравнению Гиббса (13) позволяют определить площадь, приходящуюся на молекулу лецитина в адсорбционном слое, и таким образом установить характер заполнения границы несмешивающихся жидкостей (см. рис. 14). Найдено,^{17, 95, 272–274} что характеристики адсорбционного слоя яичного лецитина в диапазоне концентраций 10^{-7} – 10^{-6} моль · л⁻¹ приближаются к характеристикам монослоя.

Промежуточные растворы ($> 10^{-6}$ – 10^{-2} моль · л⁻¹). При концентрациях лецитина выше 10^{-6} моль · л⁻¹ количество лецитина на границе масло/вода превосходит то, которое требуется для мономолекулярного заполнения.^{17, 95, 273, 274} Вместо двумерных начинают формироваться трехмерные межфазные пленки. В концентрированных растворах они становятся различимы даже при небольшом увеличении.^{95, 273} Специальные физико-химические методы до настоящего времени не привлекались для изучения строения межфазного слоя. На этот счет имеются только отдельные экспериментальные наблюдения.

У межфазных структур отмечено наличие оптической анизотропии, что указывает на их возможную жидкокристаллическую организацию.^{95, 275} Это согласуется с тем, что установлено при исследовании оболочки эмульсионных капель. Конкретные представления о структуре межфазного слоя можно составить, проанализировав результаты экспериментов по утончению неводных пленок, расположенных между двумя водными растворами. Показано,^{95, 214, 276, 277} что адсорбционный слой устроен подобно ламеллярной мезофазе L_α . На такую структурную организацию указывает дискретное утончение пленки, напоминающее

последовательное «снятие» слоев, толщина которых приблизительно равняется бимолекулярному слою.^{214, 277}

Следует отметить, что формирование трехмерных структур на границе несмешивающихся жидкостей не характерно для ПАВ. Обычно происходит монослойное заполнение межфазной поверхности, что подтверждено многочисленными проверками выполнимости уравнения Гиббса (13). Самоорганизация в более сложные структуры обнаружена в случае лецитина. Движущей силой процесса, как мы считаем, является гидратация фосфолипида.^{95, 273, 274} Исследования кинетики адсорбции из объема разбавленных неводных растворов показывают, что молекула лецитина, вышедшая на границу раздела с водой, задерживается на ней. Причина заключается в увеличении ее гидрофильности в результате присоединения до 30 молекул воды, что вызывает существенное снижение растворимости в неполярной фазе. Со временем происходит постепенное накопление лецитина вблизи границы масло/вода. Когда его количество превосходит то, которое требуется для монослойного заполнения, начинается формирование более сложных структур.^{95, 273, 274}

Концентрированные растворы ($\geq 10^{-2}$ моль · л⁻¹). Межфазные процессы распространяются вглубь неводного раствора и меняются по своей сути. На рис. 15 представлена фотография выделившейся вблизи границы масло/вода жидкой фазы (данные работ^{274, 278}). Появление фазы в виде межфазной тонкой пленки обнаруживается через несколько минут после приведения в контакт неводного раствора лецитина с водой. Толщина пленки увеличивается, но неравномерно. На поверхности появляются выпуклости, направленные в сторону неводной фазы. В некоторый момент времени происходит разрыв пленки и к поверхности устремляется поток жидкости.

Изучение межфазных процессов привело к выводу о выделении не отдельной жидкой фазы, а разбавленного неводного раствора с пониженным содержанием лецитина.^{274, 278} Фосфолипид концентрируется в гелеобразной пленке, в которой он со временем образует хлопьевидный осадок. Гель и осадок находятся непосредственно на поверхности водной подложки.

На основе полученных экспериментальных данных предложен механизм межфазных процессов.^{274, 278} Он базируется на трансформации сферических обратных мицелл лецитина в полимероподобные агрегаты при добавлении следовых количеств воды. При этом происходит ряд фазовых и псевдофазовых переходов: формирование органогеля, последующее его разделение на компактный гель и разбавленный неводный раствор, трансформация гелевой массы в твердый осадок (см. рис. 8).

В системе несмешивающихся жидкостей указанные фазовые и псевдофазовые превращения обнаруживаются по появлению соответствующих фаз вблизи границы масло/вода. Процессы индуцируются и развиваются во времени благодаря переходу воды из прилегающего водного раствора в неводный раствор. Поскольку H_2O не растворима в неполярной фазе, в роли переносчика, по всей видимости, выступает сам лецитин. Возможный механизм процессов может быть следующим.

Молекула лецитина в результате гидратации присоединяет воду на границе фаз, десорбируется в объем неводного раствора, где происходит перераспределение H_2O между негидратированными молекулами фосфолипида. Перераспределение воды индуцирует трансформацию сферических мицелл в полимероподобные.

Примечательно, что фазовые превращения совершаются не в адсорбционном слое, а распространяются вглубь неводной фазы на значительные расстояния (см. рис. 15). Подобные ситуации обычно создаются искусственным образом посредством приведения в контакт несмешивающихся жидкостей, содержащих в одной из них вещество, хорошо растворимое также и в другой жидкости. Переход вещества

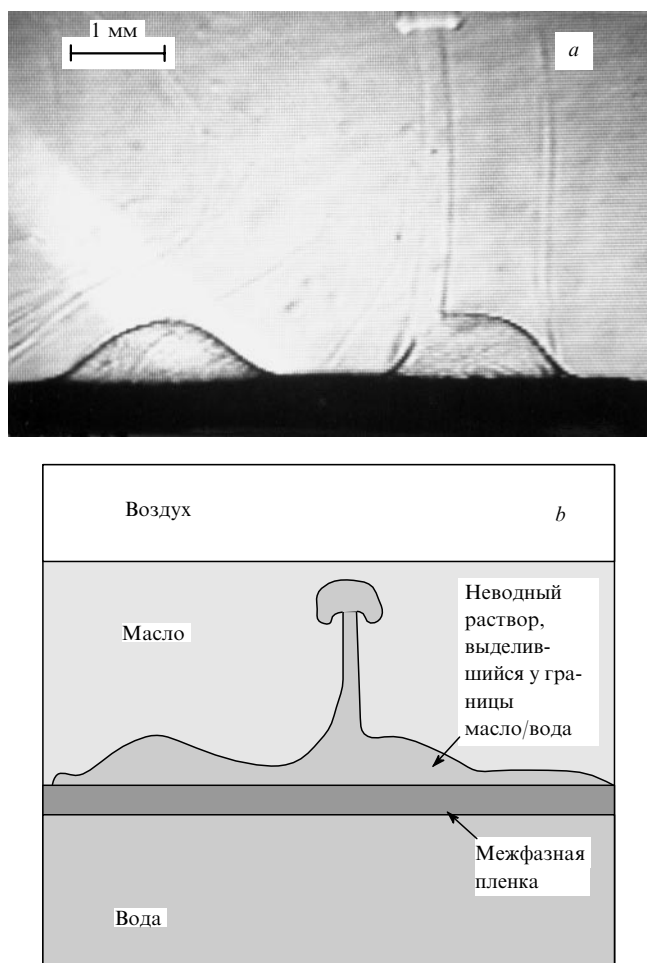


Рис. 15. Фотография выделявшейся жидкой фазы в неводном растворе лецитина вблизи границы раздела с водой в момент, когда струя жидкости устремляется к поверхности алкана (а) и схематический рисунок ячейки, в которой проводились эксперименты (б). Снимок сделан через 5,4 мин после приведения в контакт несмешивающихся жидкостей. Освещение — галогеновая лампа. Для наилучшего выявления выделяющейся жидкой фазы съемка проводилась через частично скрепленные поляриды. Концентрация соевого лецитина в *n*-декане — $10 \text{ мг} \cdot \text{мл}^{-1}$.

вызван его растворением. При этом могут наблюдаться последовательные фазовые превращения, определяемые фазовым поведением амфифила.^{180, 279} В системах с лецитином переход воды в неполярную фазу обусловлен иными причинами. Главной из них является гидратация фосфолипида.

Самоорганизующиеся структуры лецитина модифицируют границу несмешивающихся жидкостей и придают ей новые свойства. Это особенно ярко проявляется при внешних воздействиях. Показано,^{17, 95, 274, 280, 281} что наложение электрического поля приводит к понижению межфазного натяжения и возникновению электрогидродинамической неустойчивости при напряжениях, которые почти в 100 раз меньше тех, при которых аналогичные явления имеют место в отсутствие лецитина. Кроме того, наложение напряжения индуцирует явления, которые ранее не отмечались: диспергирование плоской границы фаз, формирование обратной эмульсии и гелеобразование в объеме неводной фазы. Последнее представляет интерес для практического использования. Существенное понижение напряженности электрического поля, вызывающее диспергирование воды в масле, позволяет осуществлять процессы в мягких условиях и не

применять высоковольтное оборудование. Достоинством также является то, что сформированные дисперсные фазы сохраняются только во внешнем поле. Это открывает возможности для регулирования процессов как их создания, так и разрушения.

VIII. Заключение

В настоящее время можно составить достаточно полную картину о структурах лецитина в различных средах и их фазовых превращениях. Данному фосфолипиду посвящено огромное количество работ. Часто изучение каких-то аспектов структурной организации природного лецитина служило толчком к созданию новых научных направлений. Одним из примеров могут служить липосомы.

При подготовке дисперсий для моделей клеточных мембран *in vitro* использовался большей частью лецитин. Когда подошли к применению липосом *in vivo*, у них обнаружилось множество недостатков, главными из которых являются быстрое разрушение липосомальных структур клеточными системами и их недостаточная специфичность по отношению к клеткам, в которые предполагается ввести биологически активные вещества. Предпринятые усилия по повышению устойчивости и направленному действию липосом, которые заключались в химической модификации молекулы лецитина и получении комплексов с разнообразными веществами, привели к созданию нового эффективного поколения липосомальных транспортных систем для биологически активных соединений и лекарств, составивших основу одного из важнейших и быстро развивающихся направлений в биохимии и биомедицине.^{69, 70, 76–79} В настоящее время в литературе активно обсуждаются дальнейшие пути использования принципов самоорганизации лецитина для разработки новых структур. В частности, считается (см., например,⁷⁶), что следующим этапом в совершенствовании липосом будет этап получения вирусоподобных систем, которые должны позволить подойти к решению проблемы передачи генетической информации, что необходимо, например, при терапии наследственных заболеваний или направленной трансформации клеточных структур для нужд биотехнологии.

Изучение самоорганизующихся структур лецитина привело также к созданию принципиально нового типа гемосовместимых полимерных материалов. Описание основных этапов работы и использованных принципов дано в обзоре Чэпмена.²⁸² Толчком к развитию данного научного направления послужило установление отсутствия сворачиваемости крови в системах с лецитином. Исследования проводились с такими самоорганизующимися структурами как мономолекулярные пленки, липосомы и жидкие кристаллы, использованные в качестве моделей клеточных мембран. На первом этапе полимеры получали полимеризацией лецитина, содержащего диацетиленовые связи в углеводородных радикалах. Затем выяснилось, что для придания гемосовместимости в полимерные материалы достаточно ввести только холиновую группировку.

Приведенные примеры свидетельствуют, что изучение самоорганизующихся структур лецитина несмотря на многолетние систематические исследования не может считаться исчерпавшим себя. Напротив, можно говорить о появлении новых перспектив в данной области. Они связаны в большинстве своем с изучением самоорганизации лецитина в смесях с биологически активными соединениями, т.е. с изучением структур, которые стоят еще ближе к системам живой клетки.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке фонда Volkswagen Stiftung (Германия) (грант I/71 486).

Литература

1. T.Galliard. In *Form and Function of Phospholipids*. (Eds G.B.Ansell, J.N.Howthorne, R.M.C.Dawson). Elsevier, Amsterdam, 1973. P. 253
2. D.A.White. In *Form and Function of Phospholipids*. (Eds G.B.Ansell, J.N.Howthorne, R.M.C.Dawson). Elsevier, Amsterdam, 1973. P. 441
3. И.Г.Ивков, Г.Н.Берестовский. *Липидный бислой биологических мембран*. Наука, Москва, 1982
4. *The Lipid Handbook*. (Eds F.D.Gunstone, J.L.Harwood, F.E.Padley). Chapman and Hall, London, 1994
5. Э.Я.Костецкий, Ю.А.Щипунов. *Журн. эволюц. биохим. физиол.*, **19**, 11 (1983)
6. M.Von Schneider. *Fat Sci. Techn.*, **94**, 524 (1992)
7. J.-F.Tocanne, J.Tessie. *Biochim. Biophys. Acta*, **1031**, 111 (1990)
8. A.Kuksis. *Biochim. Biophys. Acta*, **1124**, 205 (1992)
9. M.L.Blank, L.J.Nutter, O.S.Privett. *Lipids*, **1**, 132 (1966)
10. B.Bergenst hl, K.Fontell. *Prog. Colloid Polym. Sci.*, **6**, 48 (1983)
11. Ю.А.Щипунов, Г.Ю.Драчев. *Коллоид. журн.*, **45**, 1212 (1983)
12. D.G.Dervichian. *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, **14**, 263 (1964)
13. D.M.Small. *Handbook of Lipid Research. Physical Chemistry of Lipids: from Alkanes to Phospholipids. Vol. 4*. Plenum, New York, 1986
14. C.Tanford. *The Hydrophobic Effect: Formation of Micelles and Biological Membranes*. Wiley-Interscience, New York, 1980
15. Ю.А.Щипунов. *Коллоид. журн.*, **50**, 965 (1988)
16. Yu.A.Shchipunov. *Adv. Colloid Interface Sci.*, **28**, 135 (1988)
17. Ю.А.Щипунов. Дис. д-ра хим. наук. ИЭЛАН, Москва, 1989
18. А.И.Русанов. *Мицеллообразование в растворах поверхностно-активных веществ*. Химия, Санкт-Петербург, 1992
19. C.Tanford. *J. Mol. Biol.*, **67**, 59 (1972)
20. J.N.Israelachvili, D.J.Mitchell, B.W.J.Ninham. *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 2*, **72**, 1525 (1976)
21. J.N.Israelachvili, D.J.Mitchell, B.W.J.Ninham. *Biochim. Biophys. Acta*, **470**, 185 (1977)
22. Дж.В.Гиббс. *Термодинамика. Статистическая механика*. Наука, Москва, 1982
23. D.Langevin. *Annu. Rev. Phys. Chem.*, **43**, 341 (1992)
24. J.A.Reynolds, C.Tanford, W.L.Stone. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **74**, 3796 (1977)
25. J.N.Israelachvili, S.Marcelja, R.G.Horn. *Quart. Rev. Biophys.*, **13**, 121 (1980)
26. D.J.Mitchell, B.W.Ninham. *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 2*, **77**, 601 (1981)
27. G.Cevc, D.Marsh. *Phospholipid Bilayers: Physical Principles and Models*. Wiley-Interscience, New York, 1987
28. J.M.Seddon. *Biochim. Biophys. Acta*, **1031**, 1 (1990)
29. D.F.Evans, B.W.Ninham. *J. Phys. Chem.*, **90**, 226 (1986)
30. D.F.Evans. *Langmuir*, **4**, 3 (1988)
31. Yu.A.Shchipunov, E.V.Shumilina. *J. Colloid Interface Sci.*, **161**, 125 (1993)
32. S.H.White, G.I.King. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **82**, 6532 (1985)
33. S.-W.Hui, A.Sen. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **86**, 5825 (1989)
34. V.V.Kumar. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **88**, 10 (1991)
35. S.Puvvada, S.B.Qadri, J.Naciri, B.R.Ratna. *Langmuir*, **10**, 2972 (1994)
36. V.Luzzati. In *Biological Membranes. Vol. 1*. (Ed. D.Chapman). Academic Press, London, 1968. P. 71
37. G.L.Jendrasiak, J.H.Nasty. *Biochim. Biophys. Acta*, **337**, 79 (1974)
38. G.L.Jendrasiak, J.C.Mendible. *Biochim. Biophys. Acta*, **424**, 149 (1976)
39. R.P.Rand. *Annu. Rev. Biophys. Bioenerg.*, **10**, 277 (1981)
40. L.Ter-Minassian-Saraga. *Pure Appl. Chem.*, **53**, 2149 (1981)
41. H.Hauser. In *Water: A Comprehensive Treatise. Vol. 4*. (Ed. F.Franks). Plenum, New York, 1975. P. 209
42. А.М.Балагуров, В.Н.Горделия, Л.С.Ягужинский. *Биофизика*, **31**, 1004 (1986)
43. N.J.Salsbury, A.Darke, D.Chapman. *Chem. Phys. Lipids*, **8**, 142 (1972)
44. V.Luzzati, A.Tardieu. *Annu. Rev. Phys. Chem.*, **25**, 79 (1974)
45. E.G.Finer, A.Darke. *Chem. Phys. Lipids*, **12**, 1 (1974)
46. G.Klose, K.Arnold, G.Peinel, H.Binder, K.Gawrisch. *Colloids Surf.*, **14**, 21 (1985)
47. P.H.Elworthy, D.S.McIntosh. *J. Phys. Chem.*, **68**, 3448 (1964)
48. P.L.Luisi, M.Giomini, M.P.Pileni, B.H.Robinson. *Biochim. Biophys. Acta*, **947**, 209 (1988)
49. C.A.Boicelli, M.Giomini, A.M.Giuliani. *Appl. Spectrosc.*, **38**, 537 (1984)
50. G.Klose, K.Gawrisch. *Stud. Biophys.*, **84**, 21 (1981)
51. G.Buldt, H.U.Gally, A.Seelig, J.Seelig. *Nature (London)*, **271**, 182 (1978)
52. G.Buldt, H.U.Gally, A.Seelig, J.Seelig, G.Zaccari. *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.*, **359**, 1067 (1978)
53. T.J.McIntosh, S.A.Simon. *Biochemistry*, **25**, 4948 (1986)
54. D.M.Small. *J. Lipid Res.*, **8**, 551 (1967)
55. T.Gulik-Krzywicki, A.Tardieu, V.Luzzati. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, **8**, 285 (1969)
56. Ю.А.Щипунов. *Биол. мембраны*, **13**, 323 (1996)
57. L.Rydhaag, T.Gabran. *Chem. Phys. Lipids*, **30**, 309 (1982)
58. B.Bergenst hl. In *Food Polymers, Gels, and Colloids*. (Ed. E.Dickinson). Royal Society of Chemistry, London, 1991. P. 123
59. F.Virchow. *Virchows Arch. Pathol. Anal. Physiol.*, **6**, 562 (1854) (цит. по Г.Браун, Дж.Уолкен. *Жидкие кристаллы и биологические структуры*. Мир, Москва, 1982. С. 9)
60. Yu.A.Shchipunov, I.G.Maslennikova, A.F.Kolpakov, E.V.Shumilina. *Bioelectrochem. Bioenerg.*, **22**, 45 (1989)
61. A.Saupe. *J. Colloid Interface Sci.*, **58**, 549 (1977)
62. W.Harbach, W.Helfrich. *Chem. Phys. Lipids*, **36**, 39 (1984)
63. I.Sakurai, Y.Kawamura, T.Sakurai, A.Ikegami, T.Sebo. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, **130**, 203 (1985)
64. A.D.Bangham, R.W.Horne. *J. Mol. Biol.*, **8**, 660 (1964)
65. D.Papahadjopoulos. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **308**, 367 (1978)
66. D.D.Lasic. *Biochem. J.*, **256**, 1 (1988)
67. A.D.Bangham, M.W.Hill, N.G.Miller. *Methods Membr. Biol.*, **1**, 1 (1974)
68. F.C.Szoka, D.Papahadjopoulos. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **75**, 4194 (1978)
69. F.C.Szoka, D.Papahadjopoulos. In *Liposomes: From Physical Structure to Therapeutic Applications*. (Ed. C.Knight). Elsevier, Amsterdam, 1981. P. 51
70. H.Hauser. *Trends Pharmacol. Sci.*, **3**, 274 (1982)
71. J.Maddox. *Nature (London)*, **363**, 205 (1993)
72. D.D.Lasic. *J. Theoret. Biol.*, **1**, 35 (1987)
73. В.Г.Ивков, Г.Н.Берестовский. *Динамическая структура липидного бислоя*. Наука, Москва, 1981
74. J.H.Fendler. *Membrane Mimetic Chemistry*. Wiley, New York, 1982
75. *Взаимодействие и слияние мембран*. (Под ред. Г.Н.Берестовского). Изд-во ВИНТИ, Москва, 1984
76. А.В.Любешкин, Ю.А.Себякин. *Успехи биол. химии*, **34**, 131 (1994)
77. G.Gregoriadis. *Liposomes as Drug Carriers. Recent Trends and Progress*. Wiley, New York, 1988
78. R.M.Fielding. *Clin. Pharmacokinet.*, **21**, 155 (1991)
79. D.D.Lasic, D.Papahadjopoulos. *Science*, **267**, 1275 (1995)
80. A.D.Bangham, M.M.Standish, J.C.Watkins. *J. Mol. Biol.*, **13**, 238 (1965)
81. D.D.Lasic. *J. Colloid Interface Sci.*, **124**, 428 (1988)
82. D.D.Lasic, A.Belic, T.Valenticic. *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 970 (1988)
83. C.H.Huang. *Biochemistry*, **8**, 344 (1969)
84. D.Papahadjopoulos, N.Miller. *Biochim. Biophys. Acta*, **135**, 639 (1967)
85. A.Darszon, C.A.Vanderberg, M.H.Ellisman, M.Montal. *J. Cell Biol.*, **81**, 446 (1979)
86. Y.Kagawa, E.Racker. *J. Biol. Chem.*, **246**, 5477 (1971)
87. J.Brunner, P.Skrabal, H.Hauser. *Biochim. Biophys. Acta*, **455**, 322 (1976)
88. Y.Nozaiki, D.D.Lasic, C.Tanford, J.A.Reynolds. *Science*, **217**, 366 (1982)
89. S.Batzri, E.O.Korn. *Biochim. Biophys. Acta*, **298**, 1015 (1973)
90. H.Schieren, S.Rudolph, M.Finkelstein, P.Coleman, G.Weismann. *Biochim. Biophys. Acta*, **542**, 137 (1978)
91. D.W.Deamer. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **308**, 250 (1978)

92. Пат. 4752425 США (1988); *Chem. Abstr.*, **110**, 121402 f (1989)
93. S.Matsumoto, M.Konda, S.Murata. *J. Colloid Interface Sci.*, **62**, 149 (1977)
94. P.Walde, A.M.Giuliani, C.A.Boicelli, P.L.Luisi. *Chem. Phys. Lipids*, **53**, 265 (1990)
95. Yu.A.Shchipunov, A.F.Kolpakov. *Adv. Colloid Interface Sci.*, **35**, 31 (1991)
96. I.Blei, R.E.Lee, Jr. *J. Phys. Chem.*, **67**, 2085 (1963)
97. P.H.Elworthy, D.S.McIntosh. *Kolloid Z.*, **195**, 27 (1964)
98. G.L.Kirk, S.M.Gruner. *J. Phys.*, **46**, 761 (1985)
99. G.Lindblöm, M.Sjölund, L.Rilfors. *Liq. Cryst.*, **3**, 783 (1988)
100. G.Klose, G.Hempel. *Chem. Phys. Lipids*, **18**, 274 (1977)
101. H.Frischlender, G.Klose, R.Lochmann, R.Misselwitz, D.Zirwer. *Chem. Phys. Lipids*, **21**, 131 (1978)
102. G.Lindblöm, B.Lindman, B.Mandell. *J. Colloid Interface Sci.*, **42**, 400 (1973)
103. R.Nagarajn, M.Chaiko, E.Ruckenstein. *J. Phys. Chem.*, **88**, 2916 (1984)
104. P.H.Elworthy. *J. Chem. Soc.*, 813 (1959)
105. P.H.Elworthy. *J. Chem. Soc.*, 1951 (1959)
106. J.P.M.Janson, M.Kunst, A.Rip, B.Bordewijk. *Chem. Phys. Lipids*, **9**, 147 (1972)
107. R.J.Bradley, D.H.Grant, V.C.Reinsborough, P.A.Ross. *Can. J. Chem.*, **54**, 3070 (1976)
108. L.R.C.Barclay, J.M.MacNeil, J.A.Van Kessel, B.J.Forrest, N.A.Porter, L.S.Lehman, K.J.Smith, J.C.Ellington, Jr. *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 6740 (1984)
109. R.Haque, I.J.Tinsley, D.Schmedding. *J. Biol. Chem.*, **247**, 157 (1972)
110. P.H.Elworthy, D.S.McIntosh. *J. Pharm. Pharmacol.*, **13**, 663 (1961)
111. I.W.Kellaway, L.Saunders. *Biochim. Biophys. Acta*, **210**, 185 (1970)
112. P.H.Poon, M.A.Wells. *Biochemistry*, **13**, 4928 (1974)
113. Ю.Я.Фялков. *Растворитель как средство управления химическим процессом*. Химия, Ленинград, 1990
114. F.Rinne. *Trans. Faraday Soc.*, **29**, 1016 (1933)
115. N.Moucharafich, S.E.Friberg. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, **49**, 231 (1979)
116. D.W.Larsen, S.E.Friberg, H.Christenson. *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 6565 (1980)
117. M.L.El-Nokaliy, L.D.Ford, S.E.Friberg, D.W.Larsen. *J. Colloid Interface Sci.*, **84**, 228 (1981)
118. D.W.Larsen, S.B.Rananavare, M.El-Nokali, S.E.Friberg. *Finn. Chem. Lett.*, (6–8), 96 (1982)
119. D.W.Larsen, S.B.Rananavare, S.E.Friberg. *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 1848 (1984)
120. B.Bergensstahl, P.Stenius. *J. Phys. Chem.*, **91**, 5944 (1987)
121. J.M.Collins, W.Tamura-Lis, L.J.Lis, P.J.Quinn. *J. Colloid Interface Sci.*, **134**, 357 (1990)
122. I.Sakurai, Y.Kawamura. *Biochim. Biophys. Acta*, **777**, 347 (1984)
123. Y.Marcus. *Ion Solvation*. Wiley, Chichester, 1985
124. Дж.Гордон. *Органическая химия растворов электролитов*. Мир, Москва, 1979. С. 220
125. A.Ray. *Nature (London)*, **231**, 313 (1971)
126. D.F.Evans, D.D.Miller. In *Organized Solutions. Surfactants in Science and Technology. Surfactant Science Series. Vol. 44.* (Eds S.E.Friberg, B.Lindman). Marcel Dekker, New York, 1992. P. 33
127. K.Shinoda. *J. Phys. Chem.*, **81**, 1300 (1977)
128. S.B.Rananavare, A.J.I.Ward, S.E.Friberg, D.W.Larsen. *Mol. Cryst. Liq. Cryst. Lett.*, **4**, 115 (1987)
129. O.Sinanoglu, S.Abdulner. *Fed. Proc. Am. Soc. Exp. Biol.*, **24**, 5 (1965)
130. L.Gan-Zuo, M.L.El-Nokaliy, S.E.Friberg. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, **72**, 183 (1982)
131. *Water and Life* (Eds G.N.Somero, C.B.Osmond, C.L.Bolis). Springer-Verlag, Berlin, 1992
132. I.Chandrasekhar, B.P.Gaber. *J. Biomol. Structure Dynamics*, **5**, 1163 (1988)
133. S.Alonso-Romanowski, A.C.Bondi, E.A.Disalvo. *J. Membr. Biol.*, **108**, 1 (1989)
134. J.H.Crowe, L.M.Crowe. In *Water and Life* (Eds G.N.Somero, C.B.Osmond, C.L.Bolis). Springer-Verlag, Berlin, 1992. P. 87
135. П.А.Демченко. *Коллоид. журн.*, **22**, 297 (1960)
136. P.H.Elworthy. *J. Chem. Soc.*, 5385 (1961)
137. V.V.Kumar, C.Kumar, P.Ragunathan. *J. Colloid Interface Sci.*, **99**, 315 (1984)
138. A.Maitra, T.K.Jain, Z.Shervani. *Colloids Surf.*, **47**, 255 (1990)
139. G.D.Rees, B.H.Robinson. *Adv. Mater.*, **5**, 608 (1993)
140. R.Scattazzini, P.L.Luisi. *J. Phys. Chem.*, **92**, 829 (1988)
141. Yu.A.Shchipunov, A.F.Kolpakov. *J. Dispersion Sci. Techn.*, **9**, 259 (1988)
142. Yu.A.Shchipunov, E.V.Shumilina. *Mater. Sci. Eng. C*, **3**, 43 (1995)
143. Ю.А.Щипунов. *Коллоид. журн.*, **57**, 591 (1995)
144. P.Schurtenberger, R.Scattazzini, P.L.Luisi. *Rheol. Acta*, **28**, 372 (1989)
145. P.L.Luisi, R.Scattazzini, G.Haering, P.Schurtenberger. *Colloid Polym. Sci.*, **268**, 356 (1990)
146. P.Schurtenberger, R.Scattazzini, L.J.Magid, M.B.Leser, P.L.Luisi. *J. Phys. Chem.*, **94**, 3695 (1990)
147. P.Schurtenberger, L.J.Magid, P.Linder, P.L.Luisi. *Prog. Colloid Polym. Sci.*, **89**, 274 (1992)
148. P.Schurtenberger, C.Cavaco. *Langmuir*, **10**, 100 (1994)
149. P.Schurtenberger. *Chimia*, **48**, 72 (1994)
150. Z.Shervani, T.K.Jain, A.Maitra. *Colloid Polym. Sci.*, **269**, 720 (1990)
151. F.Aliotta, M.E.Fontanella, G.Galli, M.Lanza, P.Migliardo, G.Salvato. *J. Phys. Chem.*, **97**, 733 (1993)
152. J.D.Ferry. *Viscoelastic Properties of Polymers*. Wiley, New York, 1980
153. П.Де Жен. *Идеи скейлинга в физике полимеров*. Мир, Москва, 1982
154. H.Rehage, H.Hoffmann. *Faraday Discuss. Chem. Soc.*, **76**, 363 (1983)
155. S.J.Candau, E.Hirsch, R.Zana. *J. Phys. (France)*, **45**, 1263 (1984)
156. R.H.Wade, P.Terech, E.A.Hewat, R.Ramasseul, F.Volino. *J. Colloid Interface Sci.*, **114**, 442 (1986)
157. S.J.Candau, E.Hirsch, R.Zana, M.Delsanti. *Langmuir*, **5**, 1225 (1989)
158. P.Terech. *J. Phys. (France)*, **50**, 1967 (1989)
159. M.E.Cates, S.J.Candau. *J. Phys., Condens. Matter.*, **2**, 6869 (1990)
160. H.Hoffmann. *Adv. Colloid Interface Sci.*, **32**, 123 (1990)
161. F.Kern, P.Lemarchal, S.J.Candau, M.E.Cates. *Langmuir*, **8**, 437 (1992)
162. P.Terech, V.Schaffhauser, P.Maldivi, J.M.Quenet. *Europhys. Lett.*, **17**, 515 (1992)
163. A.Khatory, R.Kern, F.Lequeux, J.Appell, G.Porte, N.Morie, A.Ott, W.Urbach. *Langmuir*, **9**, 933 (1993)
164. J.-F.Berret, J.Appell, G.Porte. *Langmuir*, **9**, 2851 (1993)
165. P.Terech, V.Rodriguez, J.D.Barnes, G.B.McKenna. *Langmuir*, **10**, 3406 (1994)
166. T.Shikata, S.J.Dahman, D.S.Pearson. *Langmuir*, **10**, 3470 (1994)
167. M.Tata, V.T.John, Y.Y.Waguespack, G.L.McPherson. *J. Phys. Chem.*, **98**, 3809 (1994)
168. T.Tamura, T.Suetake, T.Ohkubo, K.Ohbu. *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **71**, 857 (1994)
169. M.E.Cates. *Macromolecules*, **20**, 2289 (1987)
170. M.E.Cates. *J. Phys. (France)*, **49**, 1593 (1988)
171. M.E.Cates. *J. Phys. Chem.*, **94**, 371 (1990)
172. P.-G.De Gennes. *J. Chem. Phys.*, **55**, 572 (1971)
173. M.Doï, S.J.Edwards. *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 2*, **74**, 1789 (1978)
174. Z.-J.Yu, R.D.Neuman. *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 4075 (1994)
175. Ю.А.Щипунов, Е.В.Шумилина. *Коллоид. журн.*, **58**, 123 (1996)
176. Ю.А.Щипунов, Е.В.Шумилина, В.В.Коньшин, Б.Н.Чернышов. *Журн. физ. химии*, (1997) (в печати)
177. R.Scattazzini, P.L.Luisi. *Biocatalysis*, **3**, 377 (1990)
178. H.-L.Willmann, P.L.Luisi. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **177**, 897 (1991)
179. H.-L.Willmann, P.Walde, P.L.Luisi, A.Gazzaniga, F.Stroppolo. *J. Pharm. Sci.*, **81**, 871 (1992)
180. J.T.Davies, E.K.Rideal. *Interfacial Phenomena*. Academic Press, New York, 1963
181. *Эмульсии*. (Под ред. А.А.Абрамзона). Химия, Ленинград, 1972
182. Г.Зоннтаг, К.Штрэнге. *Коагуляция и устойчивость дисперсных систем*. Химия, Ленинград, 1973
183. Е.Д.Щукин, А.В.Перцов, Е.А.Амелина. *Коллоидная химия*. Изд-во МГУ, Москва, 1982
184. J.Bancroft. *J. Phys. Chem.*, **17**, 501 (1913)

185. L.Rydhaq, I.Wilton. *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **58**, 830 (1981)
186. K.Ogino, M.Onishi. *J. Colloid Interface Sci.*, **83**, 18 (1981)
187. A.J.Fillery-Travis, L.H.Foster, M.M.Robins. *Biophys. Chem.*, **54**, 253 (1995)
188. K.J.Lissant. In *Emulsion and Emulsion Technology. Part 3*. Marcel Dekker, New York, 1994. P. 9
189. P.Desnuelle, J.Molines, D.Dervichian. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **18**, 197 (1951)
190. S.Friberg, L.Mandell, K.Larsson. *J. Colloid Interface Sci.*, **29**, 155 (1969)
191. S.Friberg. *J. Colloid Interface Sci.*, **37**, 291 (1971)
192. S.Friberg, P.O.Jansson, E.Cederberg. *J. Colloid Interface Sci.*, **55**, 614 (1976)
193. S.Friberg, K.Larsson. *Adv. Liquid Cryst.*, **2**, 173 (1976)
194. S.S.Davis, P.Hansrani. *J. Colloid Interface Sci.*, **108**, 285 (1985)
195. M.Pilpel, M.E.Rabbani. *J. Colloid Interface Sci.*, **119**, 550 (1987)
196. M.Pilpel, M.E.Rabbani. *J. Colloid Interface Sci.*, **122**, 266 (1988)
197. F.Ishi, I.Sasaki, H.Ogata. *J. Pharm. Pharmacol.*, **42**, 513 (1990)
198. M.J.Groves, M.Wineberg, A.P.R.Brain. *J. Dispersion Sci. Technol.*, **6**, 237 (1985)
199. П.А.Ребиндер. *Поверхностные явления в дисперсных системах. Коллоидная химия. Избранные труды*. Наука, Москва, 1978. С. 157
200. P.Ekwall. *Adv. Liq. Cryst.*, **1**, 1 (1975)
201. J.A.Lucy. *Nature (London)*, **227**, 815 (1970)
202. D.E.Green. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **95**, 150 (1972)
203. P.R.Cullis, M.J.Hoppe. *Nature (London)*, **271**, 672 (1978)
204. П.Р.Куллис, Б.де Круиф, М.Дж.Хоуп, А.Дж.Верлей, Р.Найар, С.Б.Фаррен, К.Тилкок, Т.Д.Мадден, М.Б.Балли. В кн. *Текучесть мембраны в биологии*. (Под ред. А.М.Белоуса, Н.В.Репина). Научная думка, Киев, 1989. С. 49
205. A.Verkleij. *Biochim. Biophys. Acta*, **779**, 43 (1984)
206. G.L.Kirk, S.M.Gruner, D.L.Stein. *Biochemistry*, **23**, 1093 (1984)
207. S.M.Gruner. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **82**, 3665 (1985)
208. S.M.Gruner, V.A.Parsegian, P.R.Rand. *Faraday Discuss. Chem. Soc.*, **81**, 29 (1986)
209. G.L.Kirk, S.M.Gruner. *J. Phys. (France)*, **46**, 761 (1985)
210. B.Lindman, T.Ahlnäs, M.Almgren, K.Fontell, B.Jönsson, A.Khan, P.-G.Nilsson, G.Olofsson, O.Söderman, H.Wennerström. *Finn. Chem. Lett.*, **74** (1982)
211. M.Sjölund, G.Lindblom, L.Rilfors. *Biophys. J.*, **52**, 145 (1987)
212. M.Sjölund, L.Rilfors, G.Lindblom. *Biochemistry*, **28**, 1323 (1989)
213. D.W.R.Gruen, D.A.Haydon. *Pure Appl. Chem.*, **52**, 1229 (1980)
214. П.М.Кругляков, Ю.Г.Ровин. *Физико-химия черных углеводородных пленок. Биомолекулярные липидные мембраны*. Наука, Москва, 1978
215. B.P.Binks, H.Kellay, J.Meunier. *Europhys. Lett.*, **16**, 53 (1991)
216. P.Capitani, A.L.Segre, R.Sparaponi, M.Giustini, R.Scartazzini, P.Luisi. *Langmuir*, **7**, 250 (1991)
217. P.Capitani, E.Rossi, A.L.Segre, M.Giustini, P.Luisi. *Langmuir*, **9**, 685 (1993)
218. T.N.Zemb, S.T.Hyde, P.-J.Derian, I.S.Barnes, B.W.Ninham. *J. Phys. Chem.*, **91**, 3814 (1987)
219. G.G.Warr, R.Sen, D.F.Evans, J.E.Trend. *J. Phys. Chem.*, **92**, 774 (1988)
220. D.A.Haydon. *Recent Prog. Surf. Sci.*, **1**, 94 (1962)
221. F.M.Fowkes, F.L.Riddle, Jr., W.E.Pastore, A.A.Weber. *Colloids Surf.*, **43**, 367 (1990)
222. D.H.Griffin, P.J.Dehtlinger, S.P.Van. *J. Membrane Biol.*, **15**, 159 (1974)
223. R.G.Ashcroft, H.G.L.Coster, J.R.Smith. *Biochim. Biophys. Acta*, **643**, 191 (1981)
224. C.R.Sanders II, J.P.Schwonek. *Biophys. J.*, **65**, 1207 (1993)
225. C.R.Sanders, J.H.Prestegard. *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 7096 (1992)
226. *Водородная связь*. (Под ред. Н.Ф.Соколова). Наука, Москва, 1981
227. S.E.Friberg, M.Podzimek. *Colloid Polym. Sci.*, **262**, 252 (1984)
228. С.Е.Фриберг, Ю.-Ч.Лянь. В кн. *Микроэмульсии. Структура и динамика*. (Под ред. С.Е.Фриберга, П.Ботореля). Мир, Москва, 1990. С. 120
229. J.H.Schulman, W.Stoeckenius, L.M.Prince. *J. Phys. Chem.*, **63**, 1677 (1959)
230. I.Danielsson, B.Lindman. *Colloids Surf.*, **3**, 391 (1981)
231. А.И.Русанов, Е.Д.Щукин, П.А.Ребиндер. *Коллоид. журн.*, **30**, 573 (1968)
232. А.И.Русанов, Ф.М.Куни, Е.Д.Щукин, П.А.Ребиндер. *Коллоид. журн.*, **30**, 735 (1968)
233. А.И.Русанов. *Вестн. ЛГУ. Физика, химия*, (10), 38 (1983)
234. P.A.Winsor. *Trans. Faraday Soc.*, **44**, 376 (1948)
235. K.Shinoda, B.Lindman. *Langmuir*, **3**, 125 (1987)
236. J.Daillant, L.Bosio, J.J.Benattar, J.Meunier. *Europhys. Lett.*, **8**, 453 (1989)
237. E.Sackmann. In *Handbook of Biological Physics. Vol. 1*. (Eds R.Lipowsky, E.Sackmann). Elsevier, Amsterdam, 1995. P. 213
238. E.Sackmann. *Can. J. Phys.*, **68**, 999 (1990)
239. T.Kaneko, K.Shinoda. *J. Oil. Chem. Soc. Jpn.*, **37**, 709 (1988)
240. T.Kaneko, K.Shinoda. *J. Oil. Chem. Soc. Jpn.*, **37**, 740 (1988)
241. K.Shinoda, T.Kaneko. *J. Dispersion Sci. Technol.*, **9**, 555 (1988–89)
242. K.Shinoda, M.Araki, M.Sadaghiani, A.Khan, B.Lindman. *J. Phys. Chem.*, **95**, 989 (1991)
243. K.Shinoda, Y.Shibata, B.Lindman. *Langmuir*, **9**, 1254 (1993)
244. M.Kahlweit, G.Busse, B.Faulhaber. *Langmuir*, **11**, 1576 (1995)
245. S.Backlund, M.Rantala. *Colloid Polym. Sci.*, **273**, 293 (1995)
246. M.Kahlweit, G.Busse, B.Faulhaber, H.Eibl. *Langmuir*, **11**, 4186 (1995)
247. *Reactions in Compartmentalized Liquids*. (Eds W.Knoche, R.Schomäcker). Springer-Verlag, Berlin, 1989
248. M.E.Leser, P.L.Luisi. *Chimia*, **44**, 270 (1990)
249. *Микроэмульсии. Структура и динамика*. (Под ред. С.Е.Фриберга, П.Ботореля). Мир, Москва, 1990
250. J.Israelachvili. *Colloids Surf. A*, **91**, 1 (1994)
251. M.-J.Schwuger, K.Stickdorn, R.Schomäker. *Chem. Rev.*, **95**, 849 (1995)
252. Ю.Б.Филиппович. *Основы биохимии*. Высшая школа, Москва, 1993
253. A.Walter, P.K.Vinson, A.Kaplun, Y.Talmon. *Biophys. J.*, **60**, 1315 (1991)
254. R.P.Hjelm, P.Thiyagarajan, H.Alkan-Onyuskel. *J. Phys. Chem.*, **96**, 8853 (1992)
255. S.U.Egelhaaf, P.Schurtenberger. *J. Phys. Chem.*, **98**, 8560 (1994)
256. J.S.Pedersen, S.U.Egelhaaf, P.Schurtenberger. *J. Phys. Chem.*, **99**, 1299 (1995)
257. M.Antonietti, R.Basten, F.Gröhn. *Langmuir*, **10**, 2498 (1994)
258. Пат. 63245685 Япония; *Chem. Abstr.*, **110**, 91695f (1989)
259. N.Aoi. *Biotechnol. Ind.*, **7**, 484 (1990)
260. A.-M.Aura, P.Forssell, A.Mustranta, T.Suortti, K.Poutanen. *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **71**, 887 (1994)
261. W.Von Nieuwennuyzen. *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **58**, 886 (1981)
262. E.Schönfelder, H.Hoffmann. *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.*, **98**, 842 (1994)
263. *Lecithin — Properties and Applications. Catalogue*. Lucas Meyer, Hamburg, 1995
264. A.E.Alexander, T.Teorell. *Trans. Faraday Soc.*, **35**, 727 (1939)
265. B.Y.Yue, C.M.Jackson, J.A.G.Taylor, J.Mingins, B.A.Pethica. *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 1*, **72**, 2685 (1976)
266. J.A.G.Taylor, J.Mingins, B.A.Pethica. *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 1*, **72**, 2694 (1976)
267. J.Mingins, J.A.G.Taylor, B.A.Pethica, C.M.Jackson, B.Y.T.Yue. *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 1*, **78**, 323 (1982)
268. H.-D.Dörfler, W.Rettig, S.Voigt. *Colloid Polym. Sci.*, **257**, 996 (1979)
269. H.-D.Dörfler, W.Rettig. *Colloid Polym. Sci.*, **258**, 415 (1980)
270. T.Kakiuchi, M.Yamane, T.Osakai, M.Senda. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **60**, 4223 (1987)
271. M.S.Aston, T.M.Herrington, Th.F.Tadros. *Colloid Polym. Sci.*, **273**, 444 (1995)
272. Ю.А.Щипунов, А.Ф.Колпаков. *Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим.*, (1), 53 (1988)
273. Ю.А.Щипунов, А.Ф.Колпаков. *Изв. АН СССР. Сер. физ.*, **55**, 1849 (1991)
274. Yu.A.Shchipunov. In *Liquid-Liquid Interfaces: Theory and Methods*. (Eds A.G.Volkov, D.W.Deamer). CRC Press, Boca Raton, 1996. P. 295
275. Ю.А.Щипунов, А.Ф.Колпаков. *Коллоид. журн.*, **49**, 1186 (1987)

276. П.М.Кругляков, Ю.Г.Ровин, Л.Ф.Корецкий.
В кн. *Поверхностные силы в тонких пленках и устойчивость коллоидов*. (Под ред. Б.В.Дерягина). Наука, Москва, 1974, С. 147
277. Ю.А.Щипунов, А.Ф.Колпаков. *Коллоид. журн.*, **50**, 1219 (1988)
278. Yu.A.Shchipunov, P.Schmiedel. *Langmuir*, **12**, 6443 (1996)
279. C.A.Miller, K.H.Raney. *Colloid Surf. A*, **74**, 169 (1993)
280. А.Н.Попов, Г.Ю.Драчев, Ю.А.Щипунов. *Журн. физ. химии*, **57**, 2288 (1983)
281. Yu.A.Shchipunov, A.F.Kolpakov. *Colloid Surf. A*, **76**, 15 (1993)
282. D.Chapman. *Langmuir*, **9**, 39 (1993)

SELF-ORGANISED STRUCTURES OF LECITHIN

Yu.A.Shchipunov

Institute of Chemistry, Far East Branch of the Russian Academy of Sciences

159, Prosp. 100-letiya Vladivostoka, 690022 Vladivostok, Russian Federation, Fax +7(423)231-1889

Present views on the self-organization of amphiphiles are outlined with self-organized structures of naturally occurring lecithin. The consideration begins with binary mixtures, followed by ternary ones, and finally by multicomponent ones. A significant part of the review is concerned with the features of lecithin self-organization in nonaqueous solutions and with the role of polar organic solvents in these processes. Practically all types of structures formed by lecithin are considered, among them micelles, swollen micelles, microemulsions, emulsions, organogels, vesicles (liposomes) and lyotropic liquid crystals. Wherever possible, attention is given to the dependence of the self-organization at the macroscopic level on the molecular level interactions, shape of molecules, their solvation and packing at the interface. The review is completed by consideration of self-organized structures of lecithin, formed at the immiscible liquid interface in the course of adsorption from bulk nonaqueous solution.

Bibliography — 282 references.

Received 29th May 1996