

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
Національний університет «Львівська політехніка»

Мітіна Наталія Євгенівна

УДК 541.64:541.183

**СИНТЕЗ ПОЛПЕРОКСИДІВ БЛОЧНОЇ ТА РОЗГАЛУЖЕНОЇ БУДОВИ І
СУПРАМОЛЕКУЛЯРНІ СТРУКТУРИ НА ЇХ ОСНОВІ**

02.00.06 - *Хімія високомолекулярних сполук*

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора хімічних наук

Львів - 2017

Дисертацією є рукопис

Робота виконана у Національному університеті «Львівська політехніка»
Міністерства освіти та науки України

Науковий консультант: - доктор хімічних наук
Заїченко Олександр Сергійович,
Національний університет "Львівська політехніка",
провідний науковий співробітник
кафедри органічної хімії

Офіційні опоненти: - доктор хімічних наук, професор
Желтоножська Тетяна Борисівна,
Київський національний університет
імені Тараса Шевченка,
провідний науковий співробітник кафедри хімії
високомолекулярних сполук

- доктор хімічних наук, старший науковий співробітник
Алексєєва Тетяна Трохимівна,
Інститут хімії високомолекулярних сполук
НАН України,
провідний науковий співробітник відділу
фізикохімії полімерів

- доктор хімічних наук, професор
Пуд Олександр Аркадійович,
Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії
НАН України,
завідувач відділом хімії функціональних матеріалів

Захист відбудеться **«21» квітня 2017 р.** о **14⁰⁰** годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.052.01 у Національному університеті "Львівська політехніка" за адресою: 79013, Львів-13, вул.Ст.Бандери, 12, головний корпус, аудиторія 226.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного університету "Львівська політехніка" (79013, Львів-13, вул. Професорська,1)

Автореферат розісланий **«18» березня** 2017 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 35.052.01, д.х.н.



Будішевська О.Г.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність роботи. Інтенсивний розвиток сучасних напрямків полімерної та колоїдної хімії, скерований на потреби біотехнології та медицини, базується на цілеспрямованому синтезі та використанні функціональних полімерів контрольованих будови та властивостей і стабільних колоїдних систем з них. Функціональні, зокрема, поверхнево-активні полімери, які утворюють самоорганізовані структури (міцели, везикули, нанорозмірні та колоїдні частинки) в розчинах, на поверхнях та на межі розділу фаз, є зручним інструментом для створення та цільової функціоналізації різноманітних органічних та неорганічних матеріалів з широким спектром властивостей для їх застосування у високотехнологічних галузях науки та промисловості, що визначають технічний рівень промислово розвинутих країн. Це - функціональні бактерицидні і протигрибкових покриття та плівкові матеріали, компоненти систем цільової доставки ліків та нуклеїнових кислот, ензимів, функціональних реагентів для медичної діагностики, реєстрації та ідентифікації патологічних, в тому числі, пухлинних клітин, маркери для розпізнавання мікроорганізмів, включаючи патогенні бактерії, та вірусів, а також реагенти для імунізації та створення вакцин.

Тому модифікація промислових та створення нових синтетичних, природних або гібридних функціональних полімерних матеріалів є предметом підвищеного інтересу як дослідників, так і промисловців різних галузей науки та промисловості, перш за все, полімерної, колоїдної та фармацевтичної хімії, хімії каталізу, в тому числі, ферментативного, а також фізики, медицини, ветеринарії, біотехнології.

Зусилля багатьох передових лабораторій світу та наукових програм, які виконуються в Європі, США та інших розвинутих країнах, зосереджені на створенні та дослідженні нових класів поверхнево-активних речовин, перш за все, функціональних полімерів. Ці дослідження включають як розробку нових прогнозованих, так і вдосконалення відомих методів синтезу полімерів з контрольованими природою та будовою, молекулярно-масовими характеристиками, функціональністю, колоїдно-хімічними властивостями та утворюваних ними супрамолекулярних структур заданих розмірів та морфології в середовищах різної полярності.

Полімери знайшли важливе застосування у створенні систем цільової доставки лікарських засобів, в тому числі, нерозчинних у воді, які є чутливими до рН та температури зовнішнього середовища і забезпечують зниження токсичності, захист від пошкодження при транспортуванні та пролонгацію їх дії, подолання набутої резистентності клітин до дії ліків. Загальний обсяг випуску систем доставки ліків у 2016 році виріс на \$20 млрд. у порівнянні з 2012р. і передбачається, що до 2021р. цей обсяг збільшиться в 6 разів порівняно з 2016р. Використання лікарських засобів в системах доставки на основі синтетичних та гібридних полімерів на цей період буде складати більше 40% від загальної кількості фармпрепаратів^[1,2]. Найбільш відомими виробниками полімерів для систем доставки є такі фірми, як Merck, Aldrich, Pfizer, Evonik.

Значний прогрес досягнутий в розробці та дослідженні перспективних методів застосування поверхнево-активних полімерів та утворюваних ними нано- та мікро-розмірних супрамолекулярних поліелектролітних комплексів, для зв'язування за різ-

¹ Taylor D. The Pharmaceutical Industry and the Future of Drug Development/ D.Taylor// in: Pharmaceuticals in the Environment [Eds.: R E Hester, R M Harrison] – London: Royal Society of Chemistry, 2015 – p.1-33

² Drug delivery systems: An updated review / G.Tiwari, R.Tiwari, B.Sriwastawa, et all. // Int J Pharm Investig - 2012 - 2(1) - p.2-11.

ними механізмами ліків, олігонуклеотидів, протеїнів, ДНК та РНК і інших біополімерів та їх цільової доставки до клітин та органів. Контрольований синтез та дослідження функціональних поверхнево-активних полімерів, вдосконалення та надання нових спеціальних властивостей цільовим продуктам на їх основі розширює діапазон їх використання в промисловості, зумовлює краще розуміння фізичної природи самоорганізації в розчинах, забезпечує можливості керування розміром та будовою утворюваних супрамолекулярних структур, міцел та поліелектролітних комплексів. Серед таких полімерів особливий інтерес являють синтетичні або гібридні природно-синтетичні кополімери блочної, гребенеподібної та розгалуженої будови, які містять фрагменти, блоки та/або бічні ланцюги різної довжини, природи та функціональності. Найбільш поширеними та важливими напрямками їх використання як ефективних носіїв адресної доставки ліків та нуклеїнових кислот в орган-мішень є медицина та біотехнологія. Однак, серед промислово доступних синтетичних полімерів практично відсутні сполуки, які відповідають таким специфічним вимогам для полімерних носіїв як низька токсичність, утворення зв'язків із біологічними субстанціями, стабільність утворюваних біокомплексів при транспортуванні у водних системах, здатність долати біологічні бар'єри та резистентність клітин до дії ліків в організмі. Крім того, отримання розгалужених і блок-кополімерів контрольованих будови, функціональності та молекулярно-масових характеристик обмежено наявним асортиментом функціональних ініціаторів, мономерів, телогенів та інших реакційних компонентів, які можуть бути використані для радикальної полімеризації або полімер аналогічних методів, недосконалістю процесів виділення та очистки цільових продуктів.

Сучасний розвиток науки і техніки потребує створення нових доступних способів синтезу кополімерів гребенеподібної, розгалуженої та блочної будови з контрольованими функціональністю, довжинами бічних ланцюгів та блоків, колоїдно-хімічними характеристиками утворюваних супрамолекулярних структур для доставки біологічно активних субстанцій. Проблема цільового синтезу водорозчинних поверхнево-активних біологічно толерантних полімерів із контрольованими будовою, молекулярно-масовими характеристиками, функціональністю та властивостями супрамолекулярних структур, утворюваних ними в водних розчинах, для створення ефективних систем доставки ліків та нуклеїнових кислот є **актуальною та важливою задачею**.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана на кафедрі органічної хімії Інституту хімії та хімічних технологій Національного університету «Львівська політехніка» і є складовою частиною проектів, які виконувалися в рамках держбюджетних та госпдоговірних робіт: ДБ/«Сахарид» „Синтез мономерів та ініціаторів – похідних сахаридів для одержання біосумісних та біодеградабельних полімерів”(2007-2009р, № держ. реєстрації 0107U001107), ДБ/«Протеїн» „Мономери-похідні природних сполук і полімери на їх основі для експресдіагностики і лікування протеїнопатії” (2010-2012р, № держ. реєстрації 0110U001099), ДБ/МТН “Теоретичні засади синтезу нових поліфункціональних реагентів для конструювання магніто-, термочутливих носіїв лікарських субстанцій та біополімерів” (2013-2015р., № держреєстрації 0113U001352), ДБ/МПК “Нові біологічно активні мінерал-полімерні композиції для кісткової пластики та пункційної вертебропластики” (2016-2017р., № держреєстрації 0116U004137), "Теоретичні основи розроблення нових каталітичних систем для селективних перетворень органічних сполук" (2016-2017р.,

№ держреєстрації 0116U004139), а також гранти НТЦУ: №1930 "Реакційноздатні функціональні колоїдні носії для хімічної, біологічної і мікроелектронної технологій" (2005-2007р.), №4953 (2008-2011р.) «Нанорозмірні системи доставки протиракових субстанцій на основі новітніх люмінесцентних та рентгеноконтрастних олігоелектролітів», у яких автор дисертаційної роботи був співавтором запитів і виконавцем.

Мета і завдання дослідження. Метою роботи є встановлення закономірностей та розроблення експериментальних методів синтезу нових поліпероксидів блочної та розгалуженої будови, та на їх основі поверхнево-активних функціональних кополімерів і супрамолекулярних структур для отримання систем адресної доставки протипухлинних ліків і нуклеїнових кислот.

Для реалізації цієї мети в роботі необхідно було вирішити такі завдання:

- встановити кінетичні та топохімічні закономірності реакцій полімераналогічного перетворення епоксидвмісних поліпероксидів з моно заміщеними ПЕГ, визначити кінетичні та термодинамічні закономірності генерування вільних радикалів та ініціювання полімеризації ПЕГвмісними гребенеподібними макроініціаторами;

- встановити кінетичні та термодинамічні закономірності розкладу пероксидних груп поліелектролітів катіонного та аніонного типів з кінцевими та бічними пероксидними групами, та елементарних стадій ініційованої ними радикальної полімеризації функціональних мономерів в полярних органічних розчинах;

- встановити кінетичні закономірності та механізм низькотемпературної полімеризації, ініційованої окисно-відновними системами (ОВІС) на основі аліфатичних спиртів та поліетиленгліколів з комплексними солями Се(IV) за участю пероксидовмісного передавача ланцюга в органічних розчинах та визначити структурні і молекулярно-масові характеристики функціональних блок-кополімерів з кінцевими арил-треталкілпероксидними групами;

- встановити кінетичні та термодинамічні закономірності термічного розкладу кінцевих пероксидних груп гетеротелехелатних олігопероксидів та ПЕГ - вмісних блок-кополімерів, а також закономірності ініційованої ними полімеризації в органічних розчинах;

- розробити теоретичні та практичні засади утворення розгалужених та блочних поверхнево-активних полімерів радикальною полімеризацією, ініційованою поліфункціональними макроініціаторами з бічними та кінцевими пероксидними групами;

- визначити структурні та колоїдно-хімічні характеристики поверхнево-активних поліпероксидів розгалуженої та блочної будови, а також функціональних полімерних ПАР та міцелоподібних структур (МПС) на їх основі в розчинах різної полярності;

- встановити можливість практичного використання полімерів розгалуженої та блочної будови, а також залежність між структурними, колоїдно-хімічними властивостями отриманих полімерів та їх ефективністю як носіїв ліків та нуклеїнових кислот.

Об'єкт дослідження: синтез функціональних поверхнево-активних поліпероксидів розгалуженої та блочної будови з ПЕГ- та поліелектролітними бічними ланцюгами та блоками, радикальні реакції розкладу поліпероксидів з бічними та кінцевими пероксидними групами та ініційованої ними полімеризації в органічних розчинах, утворення супрамолекулярних структур поверхнево-активними кополімерами, в тому числі, міцел з іммобілізованими ліками та їх інтерполіелектролітних комплексів з нуклеїновими кислотами.

Предмет дослідження: закономірності синтезу та властивості поверхнево-активних поліпероксидів розгалуженої та блочної будови, закономірності радикальних реакцій розкладу поліпероксидів з бічними та кінцевими пероксидними групами та ініційованої ними полімеризації в органічних розчинах, закономірності самоорганізації поверхнево-активних розгалужених полімерів та блок-кополімерів в водних розчинах та залежність розміру та морфології утворюваних супрамолекулярних структур (комплексів з ліками або нуклеїновими кислотами) від будови та функціональності полімерних сурфактантів.

Методи дослідження: кінетику полімеризації досліджували дилатометричним та гравіметричним методами; молекулярно-масові характеристики полімерів визначали гель-проникною хроматографією та віскозиметричним методом. Склад функціональних полімерів підтверджували методами ІЧ-, УФ та ЯМР¹H, ЯМР¹³C спектроскопії, газорідинної хроматографії, елементного та функціонального аналізів. Розмір та розподіл за розміром МПС, утворюваних розгалуженими та блок-кополімерами, їх кон'югатів з лікарськими препаратами, а також поліплексів з ДНК визначали методами динамічного світлорозсіювання (ДСР), трансмісійної електронної (ТЕМ) та скануючої електронної (СЕМ) мікроскопії. Морфологію міцелярних структур досліджували методами малокутового рентгенівського розсіювання (МРР), ІЧ спектроскопії з Фур'є перетворенням (ФП-ІЧ) та Раман-спектроскопії.

Наукова новизна отриманих результатів полягає в розширенні та розвитку наукового напрямку в хімії високомолекулярних сполук та полімерних пероксидів:

1. вперше запропоновано та розроблено комплексні методи синтезу нових поверхнево-активних розгалужених та лінійних блок-кополімерних поліпероксидів – макроініціаторів катіонного, аніонного, неіонного та змішаного типів, - радикальними та нерадикальними реакціями в полярних органічних розчинах;
2. запропоновано контрольований синтез поверхнево-активних кополімерів розгалуженої та блочної будови радикальною полімеризацією, ініційованою макроініціаторами - олігопероксидами з бічними та кінцевими пероксидними групами в органічних середовищах різної полярності;
3. на основі теоретичного передбачення встановлено активуючий вплив полярності середовища на реакційну здатність олігопероксидних макроініціаторів на елементарні стадії та топохімію радикальної полімеризації, ініційованої ними, що забезпечує контроль кінетичних параметрів процесу та структурні, молекулярно-масові та колоїдно-хімічні характеристики цільових поверхнево-активних кополімерів;
4. розвинуто теоретичні уявлення про механізм розкладу бічних дитретинних пероксидних груп олігоелектролітів катіонного та аніонного типів в полярних органічних розчинах та експериментально встановлено наявність в їхніх макромолекулах пероксидних груп різної реакційної здатності;
5. розвинуто наукові знання про утворення супрамолекулярних структур різного ступеню впорядкування (міцел, поліелектролітних комплексів та фрактальних кластерів з них) поверхнево-активними поліпероксидами розгалуженої та лінійної блочної будови та полімерами на їх основі в розчині і встановлено вплив довжини, функціональності та заряду бічних ланцюгів та блоків кополімерів на конформацію, кооперативну взаємодію макромолекул та колоїдно-хімічні характеристики та морфологію супрамолекулярних структур;

6. розвинуто наукові знання про утворення комплексів лікарських речовин та нуклеїнових кислот з функціональними полімерами розгалуженої та блочної будови і їх нано- і мікророзмірних систем у воді за механізмами сольобілізації або нуклеації нерозчинних речовин в полімерних міцелах, утворення міжмолекулярних водневих зв'язків, електростатичної взаємодії або за змішаними механізмами;
7. розвинуто концепцію контрольованого утворення та стабілізації в водних системах нанорозмірних інтерполіелектролітних комплексів ДНК та нових поліамфолітів розгалуженої будови, які поєднують аніонні та катіонні ланцюги;
8. встановлені закономірності синтезу обумовили можливості контролю будови нових розгалужених та блочних полімерних сурфактантів та розмірів, морфології і заряду утворюваних ними супрамолекулярних структур з ліками та нуклеїновими кислотами і, як наслідок, ефективності доставки та дії препаратів.

Практичне значення отриманих результатів. За результатами встановлених теоретичних закономірностей та розроблених методів синтезу отримано нові поверхнево-активні поліпероксиди та на їхній основі функціональні кополімери розгалуженої і блочної будови та супрамолекулярні структури (міцели та інтерполіелектролітні комплекси) з керованими хімічними, колоїдно-хімічними та біологічними властивостями. Досліджено їхнє практичне застосування як вискоефективних носіїв протипухлинних речовин для адресної доставки в орган-мішень, перспективних синтетичних векторів ДНК для трансформації генів клітин ссавців, дріжджів та рослин, носіїв анти-сенсолігонуклеотидів (асОДН). Перспективність використання нових функціональних поліпероксидів та кополімерів розгалуженої та блочної будови для потреб медицини, біології та біотехнології підтверджено дослідженнями, проведеними в Інституті біології клітини НАН України, Державній установі «Інститут харчової біотехнології та геноміки НАН України», Інституті біології тварин НААН України, Інституті генної інженерії та біотехнології (Дослідницькому центрі TUBITAK Marмара, Гебзе Коджаелі, Туреччина), Інституті ракових досліджень Медичного університету Відня (Відень, Австрія).

Особистий внесок здобувача полягає в науковому обґрунтуванні мети та завдань досліджень; виборі об'єктів дослідження, розробленні нових методів одержання поліпероксидів, кополімерів розгалуженої та блочної будови, супрамолекулярних структур на їх основі, узагальненні та теоретично обґрунтованому поясненні одержаних експериментальних результатів, виборі напрямків практичної реалізації одержаних результатів. Обговорення експериментального матеріалу та формулювання висновків проводилось автором спільно з науковим консультантом д.х.н. Заїченком О.С. Частина експериментального матеріалу була отримана здобувачем разом з к.х.н. Раєвською К.А. (синтез та дослідження олігоелектролітів аніонного типу з бічними пероксидними групами), к.х.н., Скороходою Т.В. (синтез та дослідження гетеротелехелатних поліпероксидів), к.х.н., Рябцевою А.О. (синтез та дослідження розгалужених ПЕГ- вмісних поліпероксидів), к.х.н., М'ягкотою О.С. (синтез та дослідження ПЕГ- вмісних блок-кополімерних поліпероксидів). Спектральні та молекулярно-масові характеристики полімерів досліджували у співпраці з проф. Д. Хораком в Інституті Макромолекулярної хімії Чеської АН (Прага, Чеська республіка). Мікроскопічні дослідження проводили у співпраці з д.ф.-м.н. Т.Є.Константиною (Донецький фізико-технічний інститут імені О.Галкіна НАНУ) та з к.ф.-м.н І.Янчуком (Інститут

фізики напівпровідників імені В.Є. Лашкарьова НАНУ). Дослідження морфології міцелярних структур методами рентгеноструктурного аналізу виконано у Центрі прибережних досліджень та матеріалів імені Геймгольца (Гестхахт, Німеччина) у співпраці з др. В.Харамусом. Біологічні дослідження виконано у співпраці з член-кор. НАНУ, проф. Р.С. Стойкою (Інститут біології клітини НАНУ), а також з акад. НААНУ, проф. В.В. Влізлом (Інститут біології тварин УААН), частина робіт дослідження протиракової дії препаратів була виконана в Інституті ракових досліджень Медичного університету Відня (Відень, Австрія) у співпраці з проф. В. Бергером. Нові протиракові препарати на основі тіазалідину були синтезовані у науковому колективі під керівництвом д.фарм.н., проф. Лесика Р.Б. (Львівський національний медичний університет імені Д.Галицького) і передані для створення систем доставки, частина досліджень з встановлення біологічної активності систем доставки за участю цих препаратів була виконана к.мед.н., доц. Кобилінською Л.І (Львівський національний медичний університет імені Д.Галицького). Автор вдячний всім колегам за плідну наукову співпрацю, результати якої увійшли у спільні статті та патенти.

Апробація результатів роботи. Основні матеріали дисертації опубліковано в матеріалах конференцій і симпозіумів: 3rd International Symposium on “Reactive Polymers in Inhomogeneous Systems, in Melts and at Interfaces”(Дрезден, Німеччина) 2007; IV та VI Всероссийская Каргинская Конференция «Наука о полимерах 21 века». (Москва (МГУ), Росія, 2007 та 2014); 48th Microsymposium of PMM on “Polymer Colloids: From Design to Biomedical and Industrial Applications” (Прага, Чехія, 2008); German-Ukrainian Symposium on Nanoscience and Nanotechnology (Ессен, Німеччина, 2008); 454 WE-Heraeus-Seminar «Polymer-Nano-Particles Interactions: Concepts, Observations and Applications» (Бад-Хоннеф, Німеччина, 2010); POLYCHAR19 та POLYCHAR20– World Forum on Advanced Materials (Катманду, Непал, 2011 та Дубровник, Хорватія, 2012); International conference “ImagineNano2011”. (Більбао, Іспанія, 2011); 4th International Summer School Supra Chem (Регенсбург, Німеччина, 2011); Current Opinion in Biotechnology (materials of European Biotechnology Congress) (Істанбул, Туреччина, 2011); Second international conference “ Nanobiophysics: fundamental and applied aspects” (Київ, Україна, 2011); E-MRS 2012 Fall Meeting (Symposium: D Novel Materials in Biomedical Applications) (Варшава, Польща, 2012); III та VII, Polish-Ukrainian Conference Polymers of Special Applications (Радом, Польща, 2004 та 2012); III Международная научная конференция «Наноструктурные материалы-2012: Беларусь-Россия-Украина» НАНО-2012 (Санкт-Петербург, Росія, 2012); International Conference “Functional materials and nanotechnologies” (Тарту, Естонія, 2013) Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні проблеми хімії і хімічної технології» (Україна, Київ, 2014), Summer school and International research and practice conference: Nanotechnology And Nanomaterials (NANO-2014) (Яремче –Львів, Україна, 2014) VII та VII міжнародна науково-технічна конференція «Поступ у нафтогазопереробній та нафтохімічній промисловості» (Україна, Львів, 2014, 2016).

Публікації. Основні положення дисертації опубліковано в 30 статтях у наукових фахових виданнях (з них 17 статей у наукових фахових виданнях України, 4 статті у виданнях України, які включені до міжнародних наукометричних баз, і 9 статей у наукових періодичних виданнях інших держав), 3 розділах у монографії і 3 патентах України, а також у 9 статтях у інших наукових періодичних виданнях, які входять до міжнародних наукометричних баз даних.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 276 стор. друкованого тексту та складається зі вступу, 6 розділів, що включають 142 рисунків та 87 таблиць, висновків і списку 568 використаних літературних джерел та 5 додатків.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** обґрунтовано актуальність теми, сформульовано мету досліджень та завдання, необхідні для її досягнення, визначено об'єкт та предмет досліджень, показано наукову новизну та практичну цінність результатів роботи, розглянуто зв'язок роботи з науковими темами та особистий внесок здобувача. Подано відомості про апробацію роботи та публікації. В **першому розділі** проаналізовано результати наукових досліджень, присвячених різноманітним підходам з отримання розгалужених та лінійних блок-кополімерів, в тому числі методами радикальної полімеризації за участю макроініціаторів, а також досліджень утворення та властивостей супрамолекулярних структур з макромолекул складної архітектури в розчинах. У **другому розділі** наведено характеристики вихідних речовин, методики синтезів, аналізів та обробки результатів. В **третьому розділі** наведено результати дослідження радикальних реакцій та полімераналогічних перетворень олігопероксидних макроініціаторів з бічними пероксидними групами для отримання гребенеподібних та розгалужених кополімерів, у тому числі, ПЕГ-вмісних олігопероксидів, а також дослідження їх структурних та молекулярно-масових характеристик. В **четвертому розділі** розглянуто результати дослідження радикальної полімеризації, ініційованої ОВІС на основі аліфатичних спиртів та поліетиленгліколів і солі Се (IV) в присутності пероксидного передавача ланцюга, а також полімеризації, ініційованої функціональними кополімерами з кінцевими пероксидними фрагментами, та структурні та молекулярно-масові характеристики ПЕГ-вмісних та інших блок-кополімерів, в тому числі, з кінцевими пероксидними групами. У **п'ятому розділі** розглянуто колоїдно-хімічні властивості функціональних, в тому числі, термочутливих, кополімерів розгалуженої та блочної будови, а також утворюваних ними супрамолекулярних структур, зокрема, полімерних міцел та інтерполіелектролітних комплексів з ДНК. В **шостому розділі** представлено результати практичного застосування функціональних розгалужених та лінійних блок-кополімерів у медицині, біології та біотехнології. У **додатках** наведено виведення кінетичних рівнянь, ЯМР та ІЧ спектри синтезованих кополімерів.

Синтез, структурні, молекулярно-масові характеристики та реакції поверхнево-активних гребенеподібних поліпероксидів

Для синтезу гребенеподібних поліпероксидів, які поєднують в структурі бічні неіонні ПЕГ, поліелектролітні ланцюги та пероксидні фрагменти, розроблено та досліджено комплексний підхід, що складається з радикальних та нерадикальних методів отримання та полімер аналогічних перетворень функціональних полімерів відповідно до схеми (Рис. 1). Кополімеризація ненасиченого пероксиду 5-трет-бутилперокси-5-метил-1-гексен-3-ін (ВЕР) з гліцидил метакрилатом (ГМА) та іншими функціональними мономерами зумовлює отримання полімерів з двома реакційними центрами для нерадикальних (епоксидна група) та радикальних (пероксидний фрагмент) полімер аналогічних перетворень. Кінетичні дослідження кополімеризації та молекулярно-

масові характеристики поліпероксидів свідчать про підпорядкування відомим законам мірностям слабоінгібованої полімеризації [3].

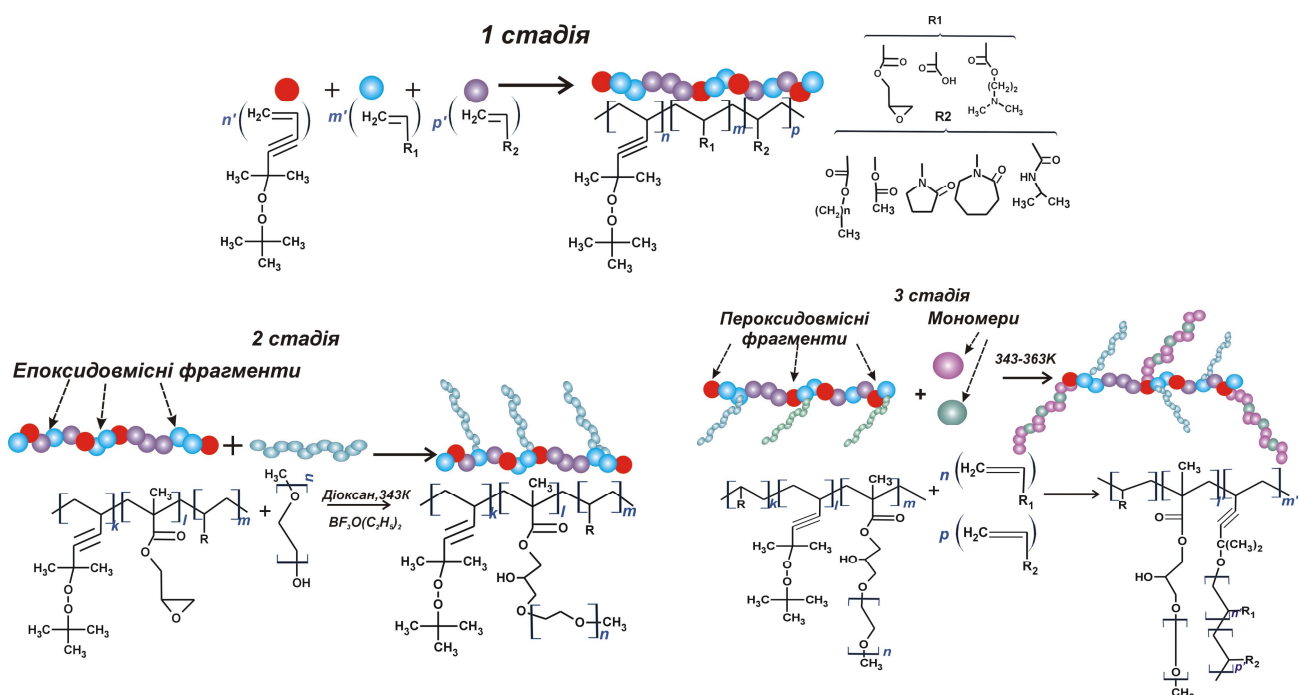


Рис.1. Схема отримання гребенеподібних поліпероксидів з бічними функціональними неіонними та поліелектролітними ланцюгами

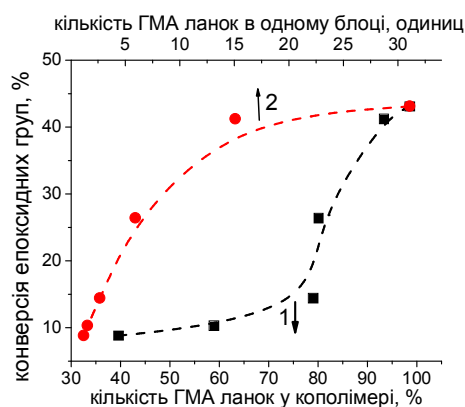
Таблиця1. Склад та мікроструктура епоксидовмісних поліпероксидів

| № | Склад мономерної суміші, мол.% | S^4 , % | Вміст мономерних ланок, мол.% | Середня довжина блоків з ланок | M_n , г/моль | Коеф. полідиспер. | | | | | | |
|--|--------------------------------|-----------|-------------------------------|--------------------------------|----------------|---|------|-------------|-----------|-----------|-------|-------|
| полі(ВЕП-ко-ГМА) (ЕА⁴, ДАК, 343К) | | | | | | | | | | | | |
| | ВЕП | ГМА | $S, \%$ | ВЕП | ГМА | | | | | | | |
| 1 | 3,9 | 96,1 | 60 | 2,0 | 98,0 | $l_{ВЕП}$ 1,00; $l_{ГМА}$ 31,28; M_n 25000; Коеф. 3,5 | | | | | | |
| 2 | 8,0 | 92,0 | 60 | 6,9 | 93,1 | $l_{ВЕП}$ 1,01; $l_{ГМА}$ 15,34; M_n 6000; Коеф. 2,5 | | | | | | |
| 3 | 12,1 | 87,9 | 61 | 19,6 | 80,4 | $l_{ВЕП}$ 1,02; $l_{ГМА}$ 5,78; M_n 5200; Коеф. 2,2 | | | | | | |
| 4 | 43,8 | 56,2 | 60 | 41,9 | 58,1 | $l_{ВЕП}$ 1,19; $l_{ГМА}$ 1,53; M_n 2000; Коеф. 1,9 | | | | | | |
| полі(NBП-ко-ВЕП-ко-ГМА)⁴ (ЕА, ДАК, 333К) | | | | | | | | | | | | |
| | NBП | ВЕП | ГМА | $S, \%$ | NBП | ВЕП | ГМА | $l_{NBП}$ | $l_{ВЕП}$ | $l_{ГМА}$ | M_n | Коеф. |
| 5 | 78,3 | 4,4 | 17,4 | 63 | 68,8 | 6,5 | 24,7 | 1,03 | 1,04 | 2,00 | 4800 | 1,7 |
| 6 | 85,7 | 4,8 | 9,5 | 62 | 75,6 | 7,3 | 17,1 | 1,06 | 1,08 | 1,50 | 3500 | 1,8 |
| 7 | 77,8 | 11,1 | 11,1 | 61 | 67,2 | 13,2 | 19,6 | 1,04 | 1,16 | 1,41 | 3000 | 1,8 |
| полі(НІПАМ-ко-ВЕП-коГМА) (ДМФА, ДАК, 343К) | | | | | | | | | | | | |
| | НІПАМ | ВЕП | ГМА | $S, \%$ | НІПАМ | ВЕП | ГМА | $l_{НІПАМ}$ | $l_{ВЕП}$ | $l_{ГМА}$ | M_n | Коеф. |
| 8 | 85,7 | 4,8 | 9,5 | 64 | 79,0 | 7,8 | 13,2 | 2,15 | 1,06 | 1,35 | - | - |
| 9 | 76,0 | 6,7 | 17,3 | 62 | 72,3 | 7,2 | 20,5 | 1,63 | 1,05 | 1,62 | 2050 | 1,3 |
| 10 | 67,9 | 14,1 | 18,0 | 60 | 62,9 | 15,1 | 22,0 | 1,38 | 1,11 | 1,49 | 1100 | 1,3 |
| полі(NBK-ко-ВЕП-ко-ГМА) (ЕА, ДАК, 343К) | | | | | | | | | | | | |
| | NBK | ВЕП | ГМА | $S, \%$ | NBK | ВЕП | ГМА | l_{NBK} | $l_{ВЕП}$ | $l_{ГМА}$ | M_n | Коеф. |
| 11 | 89,5 | 5,2 | 5,3 | 61 | 81,0 | 7,0 | 12,0 | 1,15 | 1,09 | 1,24 | 4200 | 1,9 |
| 12 | 82,5 | 12,2 | 5,3 | 59 | 73,5 | 13,5 | 13,0 | 1,12 | 1,20 | 1,19 | 2900 | 1,9 |
| 13 | 78,5 | 11 | 10,5 | 58 | 74,5 | 12,5 | 13,0 | 1,07 | 1,10 | 1,41 | 3100 | 1,9 |

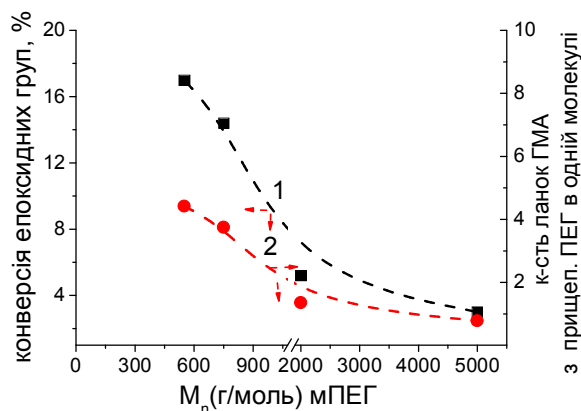
3 Some features of the polymerization of dimethylvinylethynylmethyl-tert.butylperoxide/S.A.Voronov, V.A.Puchin, V.S.Tokarev, et al.// Polymer Science U.S.S.R. – 1980-Vol. 22, -p. 635-643.

4 S^4 -конверсія, ЕА – етилацетат, NBП – N-вінілпіролідон, NBK - N-вінілкапролактан, НІПАМ - N-ізопропілакриламід

Експериментальні результати в табл. 1 показують залежність виходу, складу, структурних та молекулярно-масових характеристик епоксидовмісних поліпероксидів (ЕПП) від складу та ступеню перетворення бінарних та потрійних мономерних систем, що містять ВЕП та ГМА.



а



б

Рис. 2. Залежність конверсії епоксидних груп (%), мол.) від кількості ГМА-ланок (1) у полі(ВЕП-ко-ГМА) та їх мікроструктури (2) (а) та залежність конверсії епоксидних груп (%) (1) і кількості ланцюгів мПЕГ в одній молекулі (2) від молекулярної маси мПЕГ (вихідний кополімер полі(ВЕП-ко-ГМА) (25:75% мол)) (б) при проведенні полімераналогічних перетворень ЕПП.

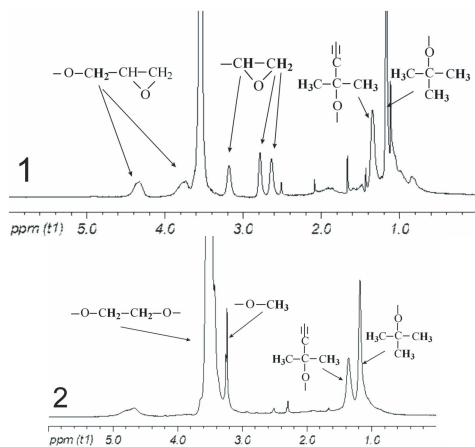


Рис. 3. ^1H ЯМР спектри полі(ВЕП-ко-ГМА) (1), полі(ВЕП-ко-ГМА)-графт-ПЕГ (2)

Синтез водорозчинних ПЕГ-вмісних гребенеподібних кополімерів здійснювали взаємодією бічних епоксидних груп бінарних та потрійних поліпероксидів з мПЕГ відповідно до схеми (Рис. 1). При певному співвідношенні реагентів швидкість реакції та конверсія ланок ГМА, що провзаємодіяли з мПЕГ, досягають граничних значень і не залежать від концентрації мПЕГ в розчині. Це зумовлено обмеженням концентрації мПЕГ в зоні реакції внаслідок «ефекту сусіда». «Ефект сусіда» та «концентраційний ефект» пояснюють також залежність вмісту приєднаних ПЕГ ланцюгів від кількості та довжини блоків з ланок ГМА в ЕПП, які взаємодіють з молекулами мПЕГ (рис. 2а). Результати дослідження взаємодії мПЕГ з ГМА-ланками потрійних ЕПП з мікроструктурою, близькою до альтернантної, підтверджують залежність ступеня прищеплення ланцюгів мПЕГ від мікроструктури кополімерів, спричиненого «концентраційним ефектом». Оскільки довжина блоків не перевищує 2-3 ланок ГМА, навіть при надлишку мПЕГ до епоксидних груп, лише 15-18% його фрагментів у кополімері взаємодіють з молекулами мПЕГ. Із збільшенням довжини ланцюга мПЕГ вміст його ланцюгів в ПЕГ-вмісних полімерах зменшується, очевидно, внаслідок меншої рухливості, зменшення їхньої концентрації в зоні реакції та зростання впливу «ефекту сусіда» при збільшенні довжини бічного ланцюга (рис. 2б).

ЯМР- та ІЧ-спектри, елементний та функціональний аналізи підтверджують структури полі(ВЕП-ко-ГМА) та полі(ВЕП-ко-ГМА)-графт-ПЕГ (рис. 3).

Радикальні реакції бічних дитретинних пероксидних груп ланок ВЕП, які є джерелами вільних радикалів, в тому числі, багато центрових полімерних, обумовлюють утворення гребенеподібних кополімерів у результаті ініційованої ними полімеризації в полярних органічних середовищах.

Із порівняння кінетичних і термодинамічних параметрів розкладу пероксидних груп олігоелектролітів, що містять карбоксильні та третинні амінні групи (табл. 2), видно, що енергії активації їхнього розкладу в полярних органічних середовищах, особливо, олігоелектроліту катіоактивного типу, є нижчими за енергію активації розкладу пероксидних груп поліпероксидів у малополярних середовищах ^[5] та залежать від наявності в структурі функціональних груп, здатних до іонізації. Причому, іонізація карбоксильних та амінних груп пероксидовмісних олігоелектролітів зумовлює розгортання ланцюгів молекул та їх жорстку конформацію в розчині, що супроводжується втратою кінетичних ступенів свободи та сприяє прискоренню розкладу ВЕП ланок (табл.2).

Таблиця 2. Характеристики термічного розкладу пероксидних зв'язків оліго(ВА-ко-ВЕП-ко-МА) та оліго(НВП-ко-ВЕП-ко-ДМАЕМ)⁶.

| Розчинник | Порядок реакції за [ВЕП] | E _a , кДж/моль | lgA | ΔS [‡] , Дж/(моль·К) |
|----------------------------|--------------------------|---------------------------|------|-------------------------------|
| оліго(ВА-ко-ВЕП-ко-МА) | | | | |
| Діоксан | 1,50-1,72 | 147,0 | 14,0 | 3,0 |
| Метанол | 1,52-1,63 | 143,0 | 13,9 | 2,4 |
| Метанол +КОН | 1,30-1,35 | 136,0 | 13,2 | 0,4 |
| ДМФА | 1,35-1,55 | 126,0 | 12,6 | -3,5 |
| оліго(НВП-ко-ВЕП-ко-ДМАЕМ) | | | | |
| Діоксан | 1,0-1,05 | 120,0 | 11,3 | -5,0 |
| Метанол | 1,0-1,10 | 111,0 | 10,4 | -8,0 |
| Метанол+НСІ | 0.95-1,0 | 105.0 | 9.5 | -9.2 |
| ДМФА | 1,05-1,15 | 125,0 | 12,3 | -2,0 |

Таблиця 3. Характеристики термічного розкладу пероксидних зв'язків поліпероксидів з епоксидними групами та гребенеподібних ПЕГ-вмісних похідних (розчинник – діоксан)

| Кополімер | E _a , кДж/моль | lgA | ΔS [‡] , Дж/(моль·К) |
|-----------------------------------|---------------------------|-------|-------------------------------|
| полі(ВЕП-ко-ГМА) | 143,4 | 14,03 | 3,0 |
| полі(НВП-ко-ВЕП-ко-ГМА) | 143,8 | 14,38 | 4,6 |
| полі(ВЕП-ко-ГМА)-графт-ПЕГ | 105,5 | 8,69 | -21,5 |
| полі(НВП-ко-ВЕП-ко-ГМА)-графт-ПЕГ | 110,0 | 9,0 | -19,0 |

Це основні чинники, які визначають активуючий вплив іонізованих карбоксильних та аміногруп на розклад пероксидних груп в розчині аналогічно до пояснення, висловленого в роботах ^[7,8]. Утворення розгорнутих конформацій та зменшення ступенів кінетичної свободи молекул олігоелектролітів аніонного та катіонного типів у лужних

5 Исследование кинетики термического распада олигомерного пероксида/ В.П.Васильев, В.А.Пучин, В.С.Токарев, С.А.Воронов//Изв. вузов Химия и хим.технол.-1983, -Т.23(10) – с.1246-1248.

6 ВА-вінілацетат; ДМАЕМ-діметиламіноетилметакрилат; МА/МК- малеїновий ангідрид/ малеїнова кислота

7 Thin polymer films with embedded CdS nanocrystals/ V.Tokarev, O.Shevchuk, H.Ilchuk, et al. //Colloid and Polymer Science – 2015 – V.293(4) - p.1159–1169.

8 Low-temperature surface-active complex-radical oligo (di-tert.alkyl) peroxide initiators and curing agents / A.Zaichenko, N.Mitina, M.Kovbuz, I.Artyum, S.Voronov. // Macromol. Symp. – 2001. -№ 164. - P. 47-71.

та кислих органічних середовищах, відповідно, та зменшення довжин блоків з ланок ВЕП в них пояснює відсутність індукованого розкладу бічних пероксидних груп.

Помітне зменшення енергії активації термічного розкладу ВЕП ланок гребенеподібних поліпероксидів, які містять об'ємні бічні ланцюги ПЕГ, також пояснюється зменшенням кількості сегментних ступенів кінетичної свободи молекули поліпероксиду (табл.3). На користь утворення гребенеподібним поліпероксидом жорстких розгорнутих конформацій свідчить відсутність, на відміну від вихідного лінійного поліпероксиду, індукованого розкладу пероксидних груп ланок ВЕП та від'ємні значення ентропії активації їх розкладу.

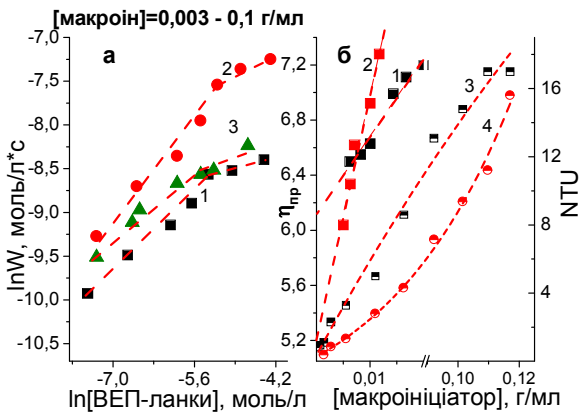


Рис.4. Залежності швидкості полімеризації стиролу (1), бутилметакрилату (2) та вінілпіролідону (3), ініційованої полі(ВЕП-ко-ГМА)-графт-ПЕГ (353 К, діоксан), від концентрації пероксидних груп (а) та залежність приведеної в'язкості (1,2) та мутності (3,4) розчинів полі(ВЕП-ко-ГМА) (1,3) та полі(ВЕП-ко-ГМА)-графт-ПЕГ (2,4) від концентрації(б)

утворюються надмолекулярні структури з його молекул, збагачені дитретинними пероксидними фрагментами ВЕП ланок у просторово обмежених зонах, а ПЕГ ланцюги утворюють оболонку, орієнтовану в розчин. Про утворення таких щільно упакованих структур, які спричиняють «ефект клітки» та, відповідно, зменшення величин ефективності та швидкості ініціювання, свідчать залежності мутності та приведеної в'язкості розчинів від концентрації макроініціатора, які суттєво відрізняються від аналогічних залежностей для розчинів макроініціатора, що не містить ланки ПЕГ (рис.4б).

Утворення вільних радикалів, в тому числі, багатоцентрових полімерних, ПЕГ-вмісними та олігоелектролітними полімерами з бічними пероксидними групами зумовлює ініціювання ними прищеплювальної полімеризації в температурному діапазоні (343-363К) для контрольованого синтезу гребенеподібних поліпероксидів неіонної, змішаної, поліелектролітної та поліамфолітної природи.

Із кінетичних залежностей (рис. 4) видно, що при певній концентрації в розчині ПЕГ-вмісного гребенеподібного поліпероксиду спостерігається неочікуване зменшення швидкості ініційованої ним прищеплювальної полімеризації.

Очевидно, при досягненні критичної концентрації поліпероксиду в розчині

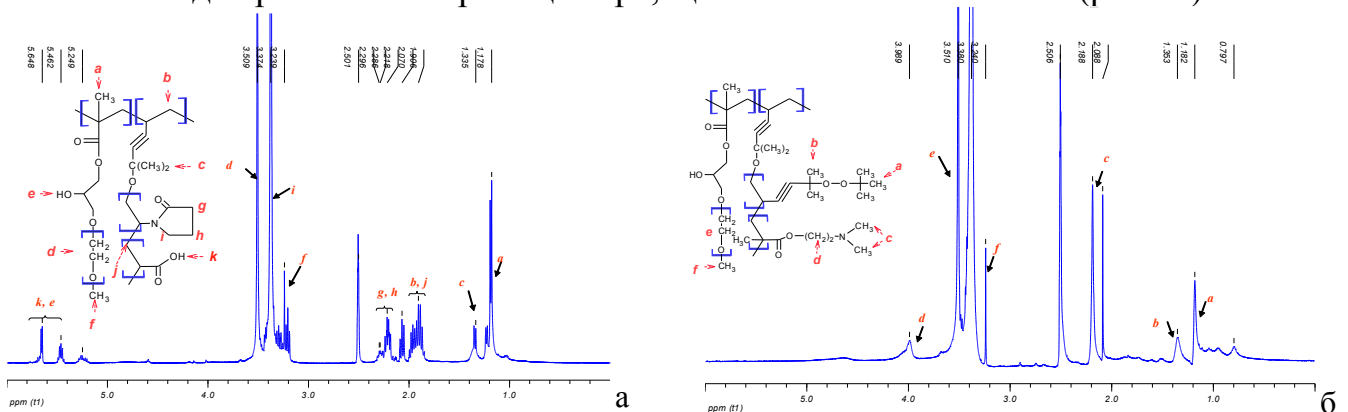


Рис.5. ^1H ЯМР спектри полі(ВЕП-ко-ГМА)-графт-ПЕГ-графт-полі(ВП-ко-АК)(а) та полі(ВЕП-ко-ГМА)-графт-ПЕГ-графт-полі(ДМАЕМ-ко-ВЕП)(б)

Прищеплювальною полімеризацією, ініційованою ПЕГ-вмісними гребенеподібними поліпероксидами, синтезовано розгалужені кополімери, які поєднують бічні ПЕГ та поліелектролітні ланцюги з контрольованими ступенем прищеплення та вмістом і мікроструктурою ланок АК⁹ або ДМАЕМ в них. Структури розгалужених кополімерів підтверджено ЯМР - (Рис. 5), ІЧ- спектрами, функціональним та елементним аналізом.

В результаті полімеризації ММА або іоногенних мономерів ДМАЕМ та АК⁹, ініційованої, відповідно, олігоелектролітами аніонактивного та катіонактивного типів з бічними пероксидними групами, утворюються гребенеподібні кополімери, в т.ч. поліамфоліти (табл.4). Видно, що кінетичні параметри полімеризації залежать від природи середовища, яке визначає реакційну здатність пероксидних груп поліелектролітних ініціаторів. Для аніонактивного макроініціатора збільшення рН середовища спричиняє збільшення ефективності та швидкостей ініціювання та полімеризації. Навпаки, зменшення величини рН середовища зумовлює аналогічний ефект прискорення ініціювання та полімеризації, ініційованої катіонним олігоелектролітом.

Таблиця 4. Кінетичні характеристики прищеплювальної полімеризації ММА, ДМАЕМ та АК, ініційованої в розчині оліго(ВА-ко-ВЕП-ко-МА) та оліго(НВП-ко-ВЕП-ко-ДМАЕМ) (355К)

| Макроініціатор | Розчинник | $k_n \cdot 10^4$ | $k_{ин} \cdot 10^5$ | f | $k_n \cdot 10^4$ | $k_{ин} \cdot 10^5$ | f |
|----------------------------|--------------|------------------|---------------------|-----------|------------------|---------------------|---------|
| | | (л/моль·с) | (л/моль·с) | | (л/моль·с) | (л/моль·с) | |
| | | Метилметакрилат | | | ДМАЕМ | | |
| оліго(ВА-ко-ВЕП-ко-МА) | пропанол | 1,50 | 0,40 | 0,1÷0,3 | 3,50 | 0,90 | 0,3÷0,8 |
| | ДМФА | 3,00 | 1,50 | 0,3÷0,6 | 4,60 | 4,50 | 0,6÷0,8 |
| | пропанол+КОН | 8,10 | 4,20 | 0,5÷0,9 | 9,10 | 10,2 | 0,6÷0,9 |
| | | Метилметакрилат | | | Акрилова кислота | | |
| оліго(НВП-ко-ВЕП-ко-ДМАЕМ) | ДМФА | 0,45 | 0,03 | 0,03÷0,05 | 1,68 | 0,90 | 0,1÷0,3 |
| | пропанол | 3,91 | 4,97 | 0,3÷0,6 | 8,20 | 0,95 | 0,4÷0,9 |
| | пропанол+НСІ | 7,50 | 6,00 | 0,4÷0,8 | 8,1 | 6,0 | 0,4÷0,9 |

k_n – константа швидкості полімеризації; $k_{ин}$ – константа швидкості ініціювання; f - ефективність ініціювання

Причому, утворення комплексів сольового типу карбоксильних груп олігоелектроліту з третинними аміно групами ДМАЕМА або третинних аміно груп олігоелектроліта катіонного типу з АК зумовлює іонізацію відповідних функціональних груп в ланцюзі та їхній активуючий вплив на розклад бічних пероксидних фрагментів та збільшення швидкості ініціювання полімеризації (табл. 2, 4).

Синтез, структурні, молекулярно-масові характеристики та реакції полімерів з кінцевими пероксидними фрагментами

Вперше розроблений в роботі керований синтез блок-кополімерів з заданими функціональністю та довжинами полімерних блоків з кінцевими пероксидними фрагментами полягає в ініційованій ОВІС низькотемпературній полімеризації в присутності пероксидовмісного передавача ланцюга МП¹⁰ відповідно до схеми (рис.6) та полімеризації, ініційованій полімерами з кінцевими пероксидними фрагментами.

9 ММА – метилметакрилат, АК – акрилова кислота

10 МП - 1-ізопропіл-4-[1-(трет-бутилерокси)-1-метилетил] бензин (монопероксин)

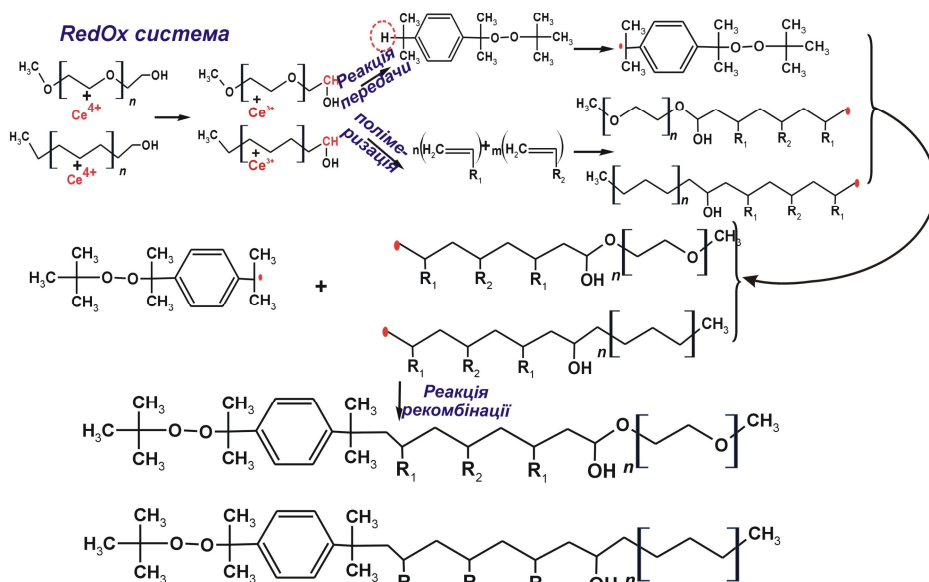


Рис.6 Схема утворення функціональних макроініціаторів з кінцевим пероксидним фрагментом

дом кінетичних залежностей концентрації катіонів Ce^{4+} в розчині при взаємодії з мПЕГ та аліфатичними спиртами (Алк) (рис. 7), видно, що швидкість утворення радикалів із молекул мПЕГ зі збільшенням їхньої довжини зростає, а швидкість утворення радикалів із молекул Алк із збільшенням довжини зменшується.

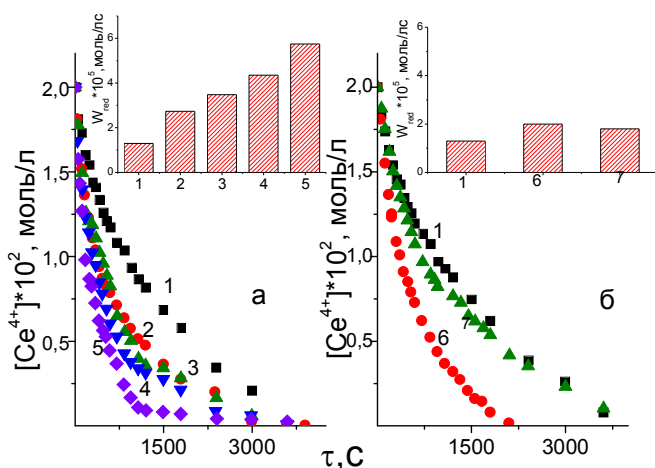


Рис.7. Залежність концентрації катіонів Ce^{4+} в водному розчині від часу: 1 – розчин солі Ce^{4+} ; 2 – розчин солі Ce^{4+} та мПЕГ550; 3 – розчин солі Ce^{4+} та мПЕГ750; 4 – розчин солі Ce^{4+} та мПЕГ2000; 5 – розчин солі Ce^{4+} та мПЕГ5000; 6 – розчин солі Ce^{4+} та пропанол-1; 7 – розчин солі Ce^{4+} та бутанол-1 (на виносках: залежність швидкості відновлення катіонів Ce^{4+} в системах, що містять мПЕГ (а) та моноатомні спирти різної довжини (б)); ($[Ce^{4+}] = [Алк] = [мПЕГ] = 0,02$ моль/л, $T = 298$ К)

Однак, величини ефективних констант швидкостей полімеризації зростають із збільшенням довжини спирту, відновника в ОВІС з комплексною сіллю $Ce(IV)$, що, на нашу думку, пояснюється різною активністю утворюваних ними радикалів в реакції обриву ланцюгів та, внаслідок цього, їхнім різним внеском в елементарні стадії полімеризації (табл.5). Це пояснює встановлену експериментально різницю порядків швидкості ініціювання за

Як видно із схеми, низькотемпературна полімеризація, ініційована ОВІС сіль $Ce(IV)$ –гідроксилвмісні сполуки, в тому числі, полімери з кінцевими гідроксильними групами, є перспективним контрольованим методом синтезу гетеротелелатних олігомерів і блок-кополімерів з кінцевим пероксидним фрагментом.

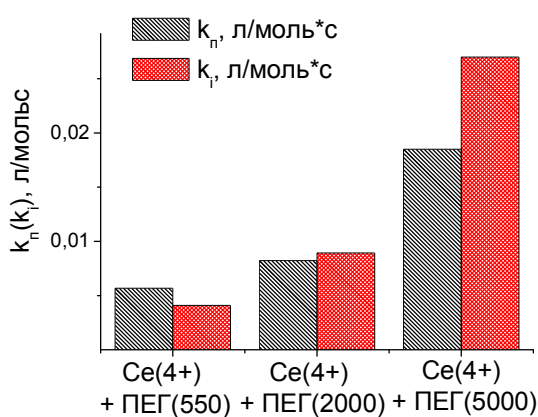
Із досліджених фотоколориметричним методом кінетичних залежностей концентрації катіонів Ce^{4+} в розчині при взаємодії з мПЕГ та аліфатичними спиртами (Алк) (рис. 7), видно, що швидкість утворення радикалів із молекул мПЕГ зі збільшенням їхньої довжини зростає, а швидкість утворення радикалів із молекул Алк із збільшенням довжини зменшується. На нашу думку, збільшення довжини ланцюга мПЕГ зумовлює зростання їхньої здатності до координації катіонів Ce^{4+} , що сприяє окисно-відновній взаємодії між ними та збільшенню протонодонорної активності. В результаті константа швидкості відновлення катіонів Церію ними збільшується. Протонодонорна здатність Алк, навпаки, знижується із збільшенням довжини аліфатичного ланцюга, що зменшує імовірність утворення ними проміжного активованого комплексу з катіоном металу і, як наслідок, зумовлює зменшення активності спирту в ОВІС.

Однак, величини ефективних констант швидкостей полімеризації зростають із збільшенням довжини спирту, відновника в ОВІС з комплексною сіллю $Ce(IV)$, що, на нашу думку, пояснюється різною активністю утворюваних ними радикалів в реакції обриву ланцюгів та, внаслідок цього, їхнім різним внеском в елементарні стадії полімеризації (табл.5). Це пояснює встановлену експериментально різницю порядків швидкості ініціювання за

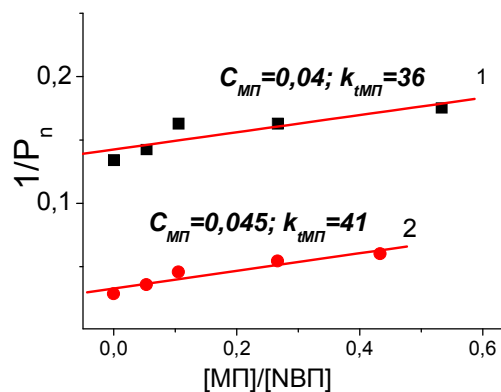
концентрацією ОВІС, тобто механізмів обриву ланцюгів, що ростуть, та відповідно співвідношень констант швидкостей елементарних реакцій ініціювання та обриву радикалів, утворюваних спиртами різної довжини, в реакційній системі. Видно (табл.5), що із збільшенням довжини спирту зростає порядок за концентрацією ініціатора, що свідчить про переважаючий лінійний обрив в результаті передачі на МП, однак, одночасно зменшуються значення констант швидкості обриву полімерних ланцюгів, що ростуть, в результаті їх взаємодії між собою.

Таблиця 5. Значення констант швидкості і порядків по ініціатору при полімеризації NBП, ініційованій системою $Ce(IV)$ – спирти, ($[NBП]=0,9$ моль/л, $[Ce^{4+}]=[Алк]$, $[МП]=10\%$ моль, $T=298$ К)

| Спирт | Константа швидкості полімеризації, $k_p \cdot 10^3$, л/(моль·с) | Порядок за ініціатором a | Константа швидкості ініціювання, $k_{in} \cdot 10^4$, л/(моль·с) | $k_p/k_o^{0.5}$ |
|---------------------------|--|----------------------------|---|-----------------|
| пропанол-1 | 2,7 | 0,55 | 0.71 | 0.079 |
| гексанол-1 | 3,9 | 0,70 | 1.8 | 0.085 |
| октанол-1 | 4,9 | 0,80 | 2.5 | 0.100 |
| суміш спиртів C_{12-14} | 9,4 | 1,0 | 6.7 | 0.112 |



а



б

Рис.8. Константи швидкості ініціювання та полімеризації NBП ОВІС з мПЕГ (а) та залежність ступеня полімеризації ($1/P_n$) від співвідношення $[МП]/[NBП]$, при ініціюванні ОВІС мПЕГ: Ce^{4+} : 1 – мПЕГ($M_n=550$ г/моль); 2 – мПЕГ($M_n=5000$ г/моль) (б).

Активність радикалів, утворюваних ПЕГ в ОВІС, також залежить від довжини ланцюга. Як видно із рис.8а, константи швидкостей полімеризації N-ВП, ініційованої мПЕГ – Ce^{4+} за присутності передавача ланцюга МП, збільшуються із зростанням довжини мПЕГ - відновника в системі. Із збільшенням довжини мПЕГ збільшуються також порядок швидкості полімеризації за концентрацією ОВІС ($a_{ПЕГ550}=0,70$, $a_{ПЕГ2000}=0,80$, $a_{ПЕГ5000}=0,90$) та вміст утворюваних блок-кополімерів, що містять кінцевий пероксидний фрагмент МП ($F_{(МП)}^{11}(мПЕГ550)=0,02-0,04$; $F_{(МП)}(мПЕГ2000)=0,12-0,13$; $F_{(МП)}(мПЕГ5000)=0,18-0,21$). Це свідчить про зростання внеску радикалів мПЕГ із збільшенням їх довжини у елементарні реакції ініціювання та передачі ланцюга на МП, яке зумовлює накопичення в реакційній системі полімерних радикалів мПЕГ-блок-оліго(NBП) та радикалів МП у результаті передачі на МП. Зменшення частки квадратичного обриву зумовлене, очевидно, зменшенням рухливості полімерних радикалів з ростом довжини жорсткого блоку мПЕГ в їхній

¹¹ $F_{(МП)}$ - вихід продукту з кінцевою пероксидною групою (усереднена кількість фрагментів МП на одну молекулу олігомеру)

структурі. При цьому зростає імовірність їхнього обриву в результаті взаємодії з дифузійно рухливим радикалом МП. Розраховані константи передачі ланцюга на МП (рис.8б) підтверджують їхню залежність від довжини ланцюга мПЕГ.

Співвідношення констант швидкостей росту та обриву ланцюгів при полімеризації, ініційованій ОБІС ПЕГ – Ce^{4+} , розраховували виходячи із припущення входження блоків полімеру по двох реакційних центрах. Видно (табл.6), що кінетичні параметри полімеризації мПЕГ та ПЕГ з однаковими молекулярними масами практично співпадають, тобто використання як відновника ПЕГ приводить до утворення триблук-кополімерів з ланцюгом ПЕГ між двома блоками функціонального полімеру.

Таблиця 6. Залежність кінетичних параметрів полімеризації НВП від концентрації ОБІС при співвідношенні ($[Ce^{4+}]/[мПЕГ]=1$, $[Ce^{4+}]/[ПЕГ]=2$, $[НВП]=0,9$ моль/л, $[МП]=10\%$ мон., $T=298$ К)

| Ініціююча система | $k_n \cdot 10^3$, л/моль·с | Порядок за ініціатором | $k_{in} \cdot 10^3$, л/моль·с | $k_p/k_o^{0.5}$ | $C_{МП}^{12}$ | $k_{МП}^*$ л/моль·с |
|--------------------|-----------------------------|------------------------|--------------------------------|-----------------|---------------|---------------------|
| Ce^{4+} -мПЕГ550 | 5,68 | 0,70 | 4,1 | 0,08 | 0,04 | 36,0 |
| Ce^{4+} -ПЕГ600 | 5,31 | 0,60 | 6,0 | 0,09 | 0,044 | 39,5 |

*- розраховано для системи де концентрація МП змінювалась в діапазоні від 0% до 50%, концентрація ОБІС : $[мПЕГ]=[Ce^{4+}]=4,5 \cdot 10^{-2}$ моль/л та $[мПЕГ]=2,0 \cdot 10^{-2}$ моль/л $[Ce^{4+}]=4,0 \cdot 10^{-2}$ моль/л

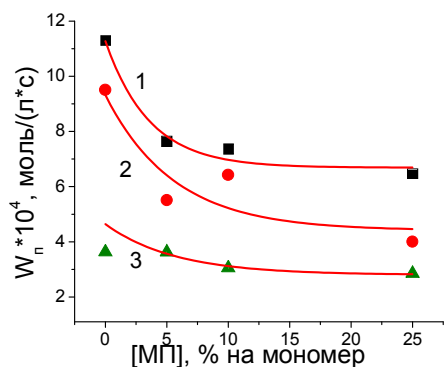


Рис.9. Залежність швидкості полімеризації НВП від концентрації МП: 1 – $[Ce^{4+}]=4,00 \cdot 10^{-2}$ моль/л, $[Ce^{4+}]/[ПЕГ600]=2$; 2 – $[Ce^{4+}]=2,73 \cdot 10^{-2}$ моль/л, $[Ce^{4+}]/[ПЕГ550]=1$; 3 – $[Ce^{4+}]=2,00 \cdot 10^{-2}$ моль/л, $[Ce^{4+}]/[ПЕГ600]=0,5$ ($[НВП]=0,9$ моль/л, $T=298$ К)

Залежність швидкості полімеризації НВП, ініційованої ОБІС Ce^{4+} – ПЕГ (мПЕГ), та довжин полі(НВП) блоків від концентрації МП в реакційній суміші, пояснюється слабоінгібуючим впливом пероксидовмісного телогену на обрив кінетичних та матеріальних ланцюгів (рис.9).

Однак, зменшення концентрації ОБІС спричиняє зменшення швидкостей реакцій ініціювання та передачі полімерних радикалів на МП та, як наслідок, помітне зменшення сумарної швидкості полімеризації та слабоінгібуючого впливу МП. Збільшення концентрації компонентів ОБІС в дослідженому діапазоні, навіть при

ефективному перебігу реакції передачі ланцюга, про що свідчить порядок за концентрацією ініціатора, близький до одиниці, приводить до збільшення швидкості полімеризації, очевидно, внаслідок перевищення константи швидкості реакції ініціювання над константою швидкості передачі на МП.

Таблиця 7. Характеристика полімеризації НВП, ініційованої ОБІС в присутності МП ($[МП]=5 \dots 50\%$ на моном., 298 К, ДМФА)

| ОБІС | $[Ce^{4+}] \cdot 10^2$ моль/л | $[(м)ПЕГ] \cdot 10^2$, моль/л | $[Ce^{4+}]/[(м)ПЕГ]$ | $F_{(МП)}$ | $C_{МП}$ | $k_{МП}$, л/моль·с |
|-----------------|-------------------------------|--------------------------------|----------------------|-------------|----------|---------------------|
| Ce^{4+} -мПЕГ | 4,5 | 4,5 | 1 | 0,03...0,07 | 0,04 | 36 |
| Ce^{4+} -ПЕГ | 4,00 | 2,00 | 2 | 0,05...0,09 | 0,044 | 39,5 |
| Ce^{4+} -ПЕГ | 2,00 | 4,00 | 0,5 | 0,08...0,11 | 0,050 | 45 |

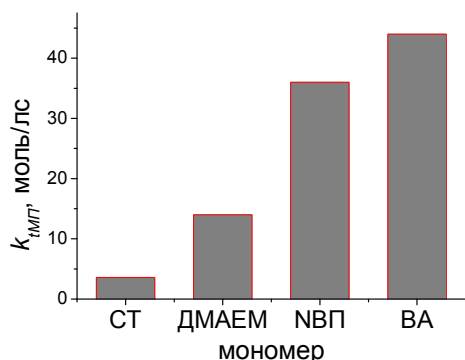


Рис.10. Величини констант передачі на МП при полімеризації мономерів різної природи, ініційованій ОВІС мПЕГ(550) - сіль церію ($[Ce^{4+}] = 2,73 \cdot 10^{-2}$ моль/л, $[mПЕГ550] = 2,73 \cdot 10^{-2}$ моль/л, $T = 298K$)

Разраховані за експериментальними даними величини констант передачі на МП при полімеризації мономерів різної природи (рис.10) свідчать про визначальний вплив природи мономера, тобто активності полімерних радикалів, які вони утворюють, на константу передачі на МП. Як і слід було очікувати, величина константи передачі на МП визначається переважно активністю полімерних радикалів, що ростуть, із яких найбільшу активність має радикал, утворюваний ВА.

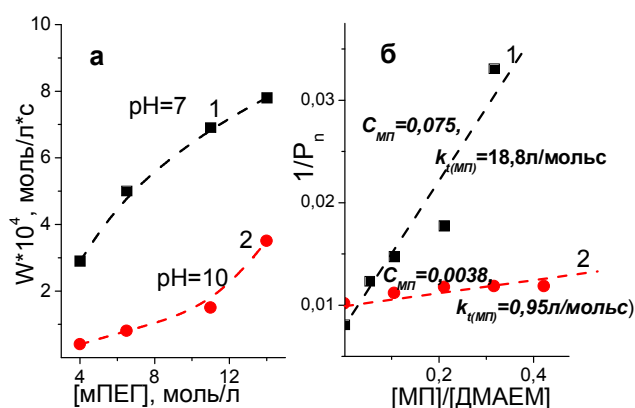


Рис.11. Залежність швидкості полімеризації ДМАЕМу від концентрації ПЕГ(а) та ступеня полімеризації ДМАЕМ ($1/P_n$) від співвідношення $[МП]/[НВП]$ (б) при ініційованні ОВІС мПЕГ: Ce^{4+} , при: 1 - pH=10; 2 - pH=7 ($M_n(mПЕГ) = 550$ г/моль, $T = 298$ K, H_2O)

ослідженими ОВІС у присутності МП у ДМФА, полімеризація у водних розчинах має особливості, зумовлені різною розчинністю мономерів та МП у воді, впливом рН середовища на реакційну здатність ініціюючої системи, поверхневою активністю та утворенням міцелоподібних структур молекулами ПЕГ. Олігомери мПЕГ-блок-оліго(ДМАЕМ)-МП, синтезовані полімеризацією у ДМФА, містять меншу кількість цільових пероксидовмісних продуктів та мають менші молекулярні маси порівняно з отриманими полімеризацією у водному розчині, що зумовлено, в основному, топо-

Константи передачі на МП при полімеризації, ініційованій ОВІС мПЕГ(ПЕГ) – сіль Ce^{4+} (табл.7), із врахуванням в ПЕГ двох реакційних центрів, свідчать про незалежність значень констант від кількості реакційних центрів в молекулах відновника, по яких ростуть матеріальні ланцюги, які приймають участь в реакціях передачі на молекулу МП. Зменшення концентрації солі Церію приводить до збільшення молекулярних мас полімерів і незначного збільшення константи передачі на МП. Це, на нашу думку, пояснюється можливістю участі катіонів церію в реакціях обриву полімерних радикалів.

Полімеризація у воді в присутності нерозчинного у воді МП, ініційована ОВІС мПЕГ- Ce^{4+} , в якій мПЕГ є одночасно стабілізатором утворюваних емульсій, підпорядковується топохімічним та кінетичним закономірностям гетерогенної полімеризації. Це зумовлює можливість контролю кінетичних параметрів синтезу, молекулярно-масових та структурних характеристик отримуваних блок-кополімерів.

При збереженні встановлених основних закономірностей полімеризації, ініційованої до-

хімічними розбіжностями полімеризації, ініційованої ОВІС у воді і ДМФА (у воді при рН=7 $F_{(МП)}=0,1\dots0,11$; при рН=10 $F_{(МП)}=0,19\dots0,26$; в ДМФА $F_{(МП)}=0,07\dots0,12$).

Видно (рис.11а), що підкислення середовища до рН=7 спричиняє збільшення швидкості полімеризації ДМАЕМ, внаслідок, як відомо^[13], активації комплексу з Se^{4+} в ОВІС. Однак, не можна виключати вплив топохімічного фактора на кінетичні параметри полімеризації ДМАЕМ у воді, про що свідчить помітна різниця величин константи передачі на МП при полімеризації у нейтральному та лужному середовищах. Топохімічні особливості полімеризації ДМАЕМ, ініційованої ОВІС мПЕГ- Se^{4+} у присутності МП, пояснюють залежність констант передачі полімерного радикалу на МП від рН середовища та суттєве зменшення ступеня полімеризації прищеплюваного блоку полі(ДМАЕМ) у лужному середовищі, на відміну від полімеризації у нейтральному середовищі (рис.11б). В лужному середовищі елементарні стадії переважно локалізовані в міцелоподібних структурах, утворюваних блоками полі(ДМАЕМ), збагачених не розчинним у воді МП, що спричиняє збільшення константи передачі на МП, а в нейтральному – перебіг елементарних стадій локалізований на межі розділу фаз. Збільшення довжини відновника мПЕГ спричиняє утворення більшої кількості колоїдних зон, в яких відбувається перебіг елементарних стадій полімеризації. Особливо характерним це є для нерозчинного у воді стиролу (Ст), що зумовлює збільшення швидкості його полімеризації (табл.8). Порядок швидкості полімеризації за концентрацією ОВІС свідчить про переважно лінійний обрив полімерних ланцюгів в результаті передачі на МП, частка якого зростає із збільшенням довжини ланцюга мПЕГ внаслідок збільшення швидкості ініціювання та кількості гідрофобних зон, в яких локалізовані в основному мономери та МП, що сприяє збільшенню виходу блок-кополімерів, які містять кінцеві пероксидні фрагменти.

Таблиця 8. Кінетичні параметри полімеризації, ініційованої системою мПЕГ- Se^{4+} , (H_2O , 298 K, $[mПЕГ]:[Se^{4+}]=1$ (моль/моль)) залежно від довжини ланцюга мПЕГ

| Мономер | M_n мПЕГ, г/моль | $k_n \cdot 10^2$, л/моль·с | Порядок за ініціатором | k_{in} , л/моль·с, $\times 10^3$ | $k_p/k_o^{0,5}$ | Ефективність ініціювання | $F_{(МП)}$ |
|---------|--------------------|-----------------------------|------------------------|------------------------------------|-----------------|--------------------------|-------------|
| Ст | 550 | 0,78 | 0,85 | 5,3 | 0,14 | 0,14...0,27 | 0,26...0,42 |
| | 5000 | 9,1 | 0,90 | 57,5 | 0,18 | 0,45...0,91 | 1,06...1,14 |
| ВА | 550 | 0,54 | 0,70 | 2,93 | 0,10 | 0,15...0,25 | 0,21...0,25 |
| | 5000 | 1,98 | 0,79 | 38,1 | 0,10 | 0,4...0,9 | 0,98...1,05 |
| НВП | 550 | 0,20 | 0,65 | 0,35 | 0,11 | 0,1 | 0,20...0,22 |
| | 5000 | 2,04 | 0,72 | 45,2 | 0,10 | 0,5-0,9 | 0,42...0,52 |

Збільшення швидкості полімеризації при зменшенні полярності мономерів пояснюється переходом від полімеризації у водному розчині водорозчинного НВП до гетерогенної полімеризації ВА та Ст і утворенням ними емульсій, стабілізованих ПЕГ. Збільшення порядків за концентрацією ініціатора в ряду НВП<ВА<Ст при зменшенні їх розчинності у воді підтверджує локалізацію елементарних стадій ініціювання, росту та передачі ланцюгів на водонерозчинний МП в гідрофобних зонах міцелоподібних структур.

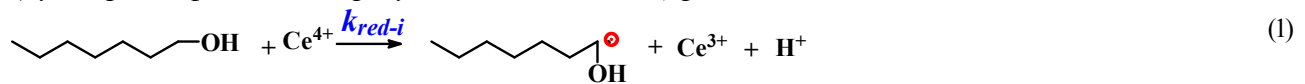
¹³ Unusual kinetics of poly(ethylene glycol) oxidation with cerium(IV) ions in sulfuric acid medium and implications for copolymer synthesis/ J.K.Szymański, F.Temprano-Coletob, J.Pérez-Mercader// Phys. Chem. Chem. Phys.- 2015 -17 –p.6713-6717.

дібних структур. Важливим наслідком цього є зростання селективності утворення та виходу блок-кополімерів з кінцевими фрагментами МП (табл. 8).

Встановлено, що кількість та реакційна здатність утворюваних радикалів та, відповідно, співвідношення їх участі в елементарних стадіях ініціювання, передачі та обриву ланцюгів визначаються природою відновника, концентраціями ОВІС та пероксидовмісного передавача ланцюга. Кінетичні особливості полімеризації, ініційованої ОВІС, що містять комплексну сіль $Ce(IV)$, гідроксилвмісні відновники, пероксидний передавач ланцюга МП та мономери, а також аналіз функціонального складу отриманих продуктів полімеризації дозволяють запропонувати механізм утворення олігопероксидів телехелатної та блочної будови, який полягає в перебігу елементарних стадій полімеризації, співвідношення швидкостей яких визначає сумарну швидкість процесу та вихід і будову цільового пероксидвмісного полімеру.

Схема реакцій полімеризації, ініційованої ОВІС відновник $\Phi-OH$ - сіль Ce^{4+} , за участю МП, що приводить до отримання цільових полімерів з кінцевим пероксидним фрагментом

1) утворення радикалів в результаті взаємодії церій-іона з відновником



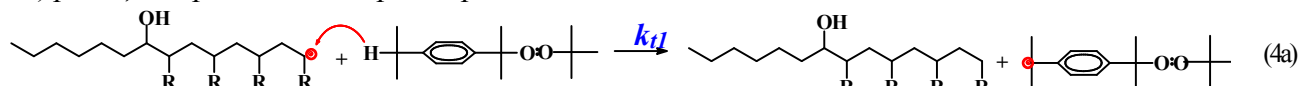
2) Ініціювання полімеризації радикалом, утворюваного відновником



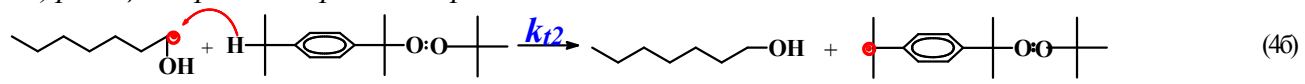
3) реакція росту полімерного ланцюга



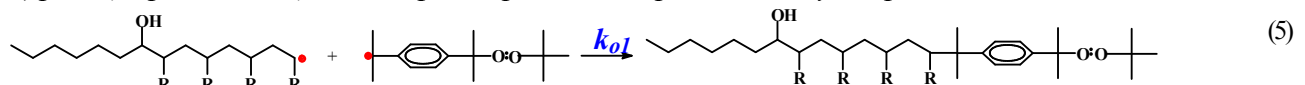
4а) реакція передачі полімерного радикала на МП



4б) реакція передачі первинного радикала на МП



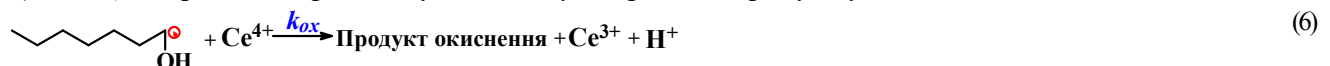
5) реакція рекомбінації полімерного радикала з радикалом, утворюваним з МП



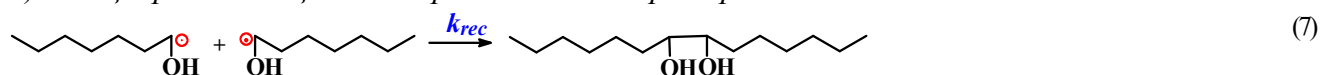
Експериментально встановлено, що k_{red-i} - константа швидкості утворення первинних радикалів залежить від молекулярної маси відновника, а k_i - константа швидкості ініціювання полімеризації - від природи середовища, молекулярної маси відновника та природи мономера. Низькі значення співвідношення $k_p/k_o^{0,5}$ - свідчать про високу швидкість реакції обриву внаслідок реакцій передачі. Причому, значення константи передачі k_{t1} на МП визначається природою мономера.

Схема імовірних побічних реакцій в системі при полімеризації, ініційованій ОВІС

6) Реакція первинного радикалу з Ce^{4+} , з утворенням продукту окиснення



7) Реакція рекомбінації двох первинних олігомерних радикалів



меншими за відповідні величини розкладу вихідного низькомолекулярного МП. На нашу думку, розбіжності досліджених параметрів розкладу кінцевих пероксидних груп МП в полімерах у порівнянні з МП пояснюються зменшенням сегментних ступенів кінетичної свободи молекули в результаті входження в полімерний ланцюг. Зменшення величин енергій та ентропій активації розкладу –О:О- зв'язків кінцевих фрагментів МП внаслідок утворення ПЕГ-вмісним блок-кополімером жорсткішої конформації в розчині, яка є особливо характерною для водних розчинів кополімерів з блоками поліДМАЕМ, свідчить на користь такого пояснення.

Таблиця 9. Характеристики термодисоціації кінцевого пероксидного зв'язку МП кополімерів

| Олігомер | Середовище | E_a , кДж/моль | $\lg A$ | ΔS_{\ddagger} , Дж/(моль.К) |
|---------------------------------|---------------|------------------|---------|-------------------------------------|
| МП* | діоксан | 167,2±9,0 | 38,7 | 15,6 |
| оліго(ВА-ко-МА)-МП | | 131,8±8,5 | 31,1 | 0,7 |
| оліго(ДМАЕМ-ко-БА)-МП | | 133,3±8,5 | 31,7 | 1,9 |
| ПЕГ-блок- [оліго(ДМАЕМ)-МП]2 | | 127,3±5,5 | 25,5 | -1,5 |
| ПЕГ-блок- [оліго(ДМАЕМ)-МП]2 | Вода, рН=7 | 120,0±8,5 | 11,3 | -9,6 |
| оліго(ДМАЕМ-ко-БА)-МП* | | 116,1±7,0 | 11,2 | -8,6 |

*кінетичні та термодинамічні дані із робіт^[15, 14]

Результати дослідження термічного розкладу кінцевих пероксидних фрагментів МП в молекулах гетеротелехелатних олігомерів та ПЕГ – вмісних блок-кополімерів свідчать, що вони утворюють вільні, в тому числі функціональні олігомерні та полімерні, радикали, у широкому температурному діапазоні. Це обумовлює можливості їх використання як перспективних макроініціаторів полімеризації у водних та органічних розчинах для прогнозованого синтезу поверхнево-активних блок-кополімерів з бажаними довжинами блоків, функціональністю, розчинністю та значеннями ГЛБ.

Швидкість полімеризації ДМАЕМ, ініційованої пероксидовмісними блок-кополімерами в середовищі ДМФА (рис. 12а), не залежить від природи макроініціатора і визначається лише концентрацією фрагментів МП в розчині. Константи швидкостей полімеризації та значення порядків за концентрацією ініціатора для досліджених блок-кополімерних пероксидів є близькими і вказують на лінійний механізм обриву полімерних радикалів. Це, очевидно, пояснюється утрудненням квадратичного обриву в результаті оклюзії полімерних радикалів, що ростуть, внаслідок їх жорсткої конформації та поганої розчинності блок-кополімерів, що містять прищеплювані блоки полі(ДМАЕМ). Полімеризація НПАМ в розчині, ініційована МП-вмісними блок-кополімерами мПЕГ з функціональними олігоелектролітними блоками різних типів, відбувається з меншою швидкістю, а порядок за концентрацією ініціатора свідчить про значний внесок квадратичного обриву полімерних радикалів. Такі кінетичні параметри полімеризації НПАМ зумовлені, на нашу думку, кращою розчинністю утворюваних три-блок-кополімерів в середовищі та зростанням імовірності квад-

15 Вивчення кінетики термічного розкладу 1-ізопропіл-3(або 4)-[1-(трет-бутилперокси)-1-метил-етил]бензену у рідкій фазі / Т. В. Скорохода, М. Б. Рабик, Є. Б.Івановський, Н. Є. Мітіна, О. І. Гевусь, О. С. Заїченко // Вісн. Нац. ун-ту "Львів. політехніка". - 2010. - № 667. - С. 157-159.

ратичного обриву ланцюгів, що ростуть. Структуру отриманих блок кополімерів підтверджували методами елементного аналізу, ІЧ та ЯМР спектрами.

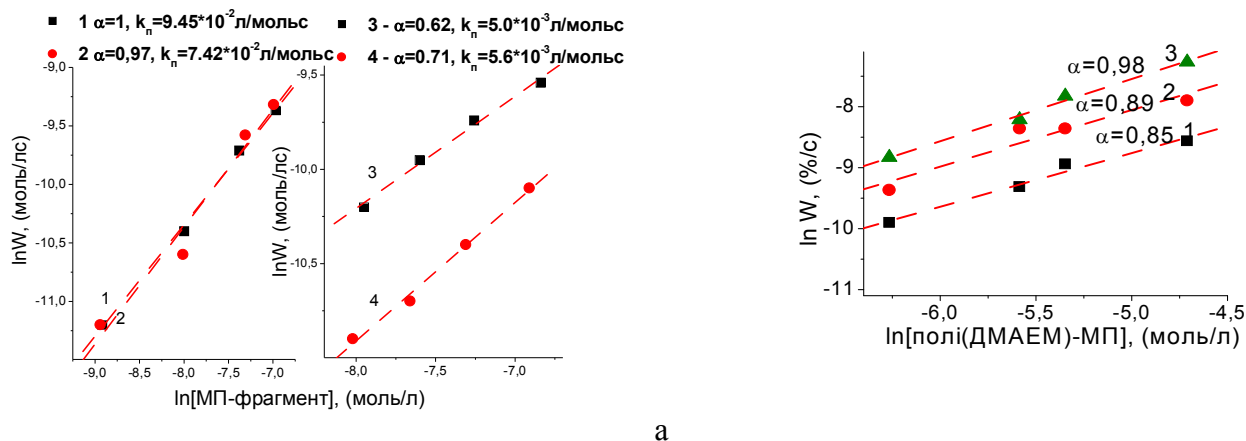


Рис.12. Залежності швидкостей полімеризації ДМАЕМ (1,2) та НПІАМ (3,4), ініційованої: 1,3 - мПЕГ-блок-оліго(ДМАЕМ)-МП; 2- ПЕГ-[блок-оліго(НВП)-МП]; 4 - мПЕГ-блок-оліго(ВА-ко-МАНГ)-МП від концентрації МП-фрагментів макроініціатору(а) та залежність швидкості полімеризації системи НВП, БАК, АЕМ (1,2) та ДМАЕМ (3) в ДМФА від концентрації полі(ДМАЕМ)-МП (НВП, БАК, АЕМ = 80:15:5%мол(1) та 70:20:10%мол(2)(б) (353К, [M]=2моль/л, T=353 К, ДМФА)

Кінетичні характеристики полімеризації стиролу, ініційованої гетеротелехелатними олігопероксидами оліго(ДМАЕМ-ко-БА)-МП та оліго(ВА-ко-МА)-МП в ДМФА, як і представлені вище результати досліджень розкладу кінцевого пероксидного фрагменту в їх молекулах, не залежать від функціональності та довжини основних ланцюгів. Із кінетичних залежностей полімеризації суміші НВП, БАК, АЕМ¹⁶ або ДМАЕМ, ініційованої оліго(ДМАЕМ)-МП в ДМФА, видно (рис.12б), що полімеризація підпорядковується кінетичним закономірностям полімеризації в розчині та зумовлює утворення блок-кополімерів з полікатіонними блоками різної природи. Показано, що швидкість полімеризації та молекулярно-масові характеристики блок-кополімерів визначаються концентрацією олігопероксиду та природою мономерів в реакційній системі. Блок-кополімери оліго-(ДМАЕМ)-блок-полі(НВП-ко-БАК-ко-АЕМ) та оліго(ДМАЕМ)-блок-полі(ДМАЕМ), вперше синтезовані та описані в цій роботі, є перспективними потенційними носіями для доставки нуклеїнових кислот.

Коллоїдно-хімічні властивості функціональних кополімерів гребенеподібної та блочної будови та супрамолекулярних структур на їх основі

Розгалужені та лінійні блок-кополімери є водорозчинними поверхнево-активними сполуками, які утворюють у водних розчинах супрамолекулярні, міцели та міжмолекулярні комплекси, структури.

Полі(ВЕР-ко-ГМА)-графт-ПЕГ утворюють в розчині полімерні міцели, розмір та будова яких визначаються довжиною основного гідрофобного та кількістю і довжиною бічних гідрофільних ланцюгів. Видно (рис.13), що із зменшенням довжини основного ланцюга зменшується здатність гребенеподібних молекул згортатися та утворювати компактні структури, тим більше, що бічні ПЕГ ланцюги в розчині мають жорстку розгорнуту конформацію. На користь цього свідчить збільшення розмірів полімерних міцел зі збільшенням довжини бічних ПЕГ ланцюгів (рис.13б).

¹⁶ АЕМ - аміноетилметакрилат

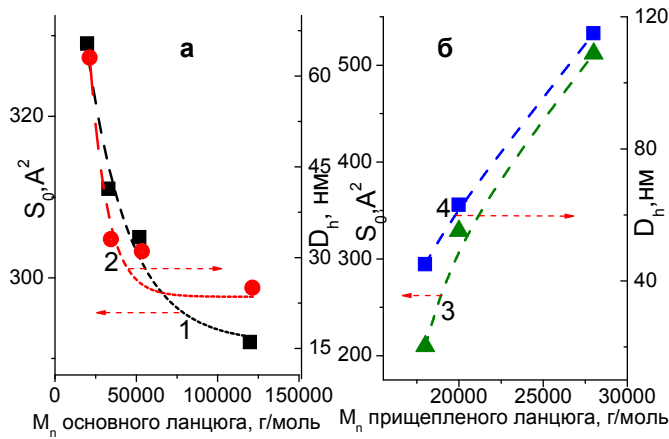


Рис.13. Залежність величини площадки на межі вода-повітря (S), яка припадає на міцелу (1,3) та їх гідродинамічного діаметру (D_h) (2,4), що утворюють ПЕГ-вмісні кополімери, від довжин основного та бічних ПЕГ ланцюгів: **а** - основний ланцюг полі(ВЕП-ко-ГМА) та бічні мПЕГ ($M_n=750$) та **б** - основний ланцюг полі(ВЕП-ко-ГМА) (25:75%; $M_n=6000$ г/моль) та бічні ланцюги мПЕГ молекулярної маси (550г/моль, 750г/моль та 2000г/моль).

цього свідчить збільшення розмірів площадок, які припадають на полімерну міцелу на межі розділу фаз при збільшенні значення рН розчину (рис. 14).

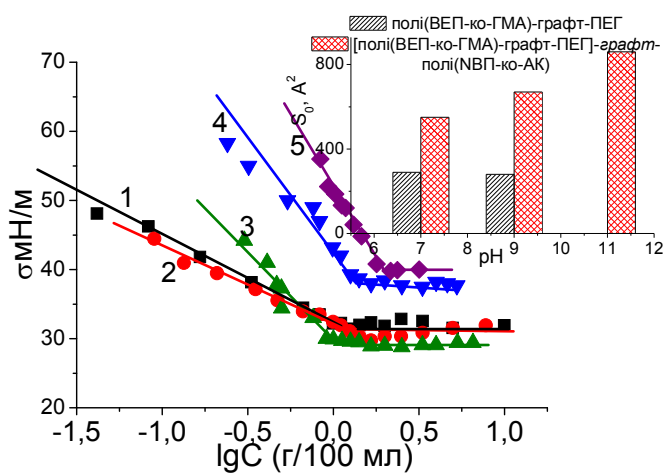


Рис.14. Ізотерми поверхневого натягу водних розчинів 1,2 - полі(ВЕП-ко-ГМА)-графт-ПЕГ(750); 3,4 - полі(ВЕП-ко-ГМА)-графт-ПЕГ(750)-графт-полі(НВП-ко-АК); рН=7 (1,3); рН=9 (2,4) (на вставці: площадки на МПС на межі вода-повітря)

гребенеподібних ПЕГ-вмісних поліпероксидів та полімерів з бічними ПЕГ та поліелектролітними ланцюгами свідчить, на нашу думку, про різні механізми їх утворення. МПС, утворювані кополімером з бічними ланцюгами полі(ДМАЕМ), є меншими за розміром у порівнянні з МПС на основі полі(ВЕП-ко-ГМА)-графт-ПЕГ-графт-полі(НВП-ко-АК) (рис. 16а). Це пояснюється, очевидно, можливістю утворення внутрішньо- та міжмолекулярних комплексів між різноманітними зарядженими бічними ланцюгами ПЕГ та полі(ДМАЕМ), в той час як вихідний гребенеподібний

Поверхнева активність неіонного ПЕГ - вмісного гребенеподібного кополімеру не залежить від рН розчину, в той час як поверхнева активність похідного від нього кополімеру, який містить неіонні і аніонні бічні полімерні ланцюги, істотно залежить від полярності водного середовища (рис. 14). Підвищення рН розчину зумовлює зростання розчинності та розгортання бічних карбоксилвмісних полімерних ланцюгів, і, внаслідок, зменшення поверхневої активності розгалуженого кополімеру у порівнянні з вихідним, який містить лише бічні ПЕГ ланцюги. На користь

Видно (рис. 15 та 16), що гребенеподібні ПЕГ-вмісні поліпероксиди утворюють в розчинах міцели, менші за розміром, ніж розгалужені кополімери, які, крім ПЕГ, містять бічні поліелектролітні ланцюги. Характерною особливістю розгалужених кополімерів з бічними поліелектролітними ланцюгами, на відміну від вихідних ПЕГ-вмісних поліпероксидів, є утворення практично монодисперсних за розміром МПС. Різниця розмірів, зарядів та будова міцел вихідних

ПЕГ-вмісний кополімер утворює, на нашу думку, супрамолекулярні структури внаслідок гідрофобно-гідрофобних взаємодій та/або утворення водневих зв'язків між ПЕГ ланцюгами.

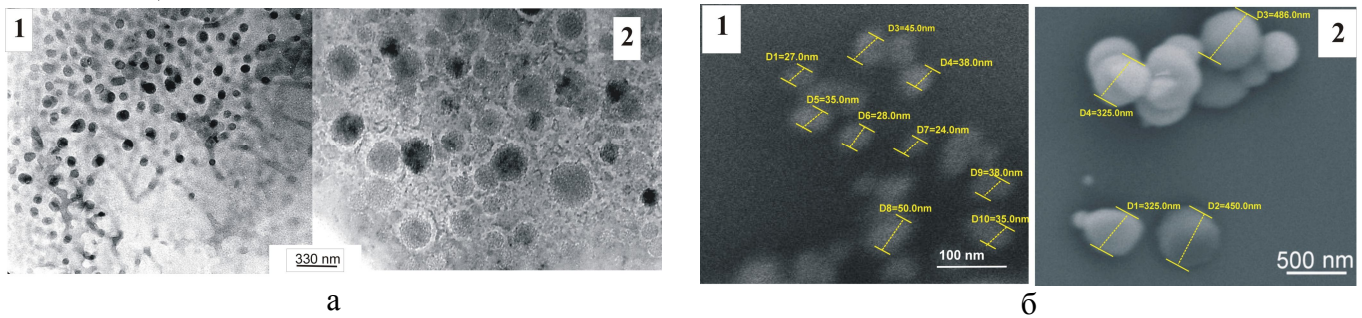


Рис.15. TEM(а) та SEM(б) зображення МПС, що утворюють полі(ВЕП-ко-ГМА)-графт-ПЕГ (1) та полі(ВЕП-ко-ГМА)-графт-ПЕГ(750)-графт-полі(НВП-ко-АК) (2), водний розчин, рН=7

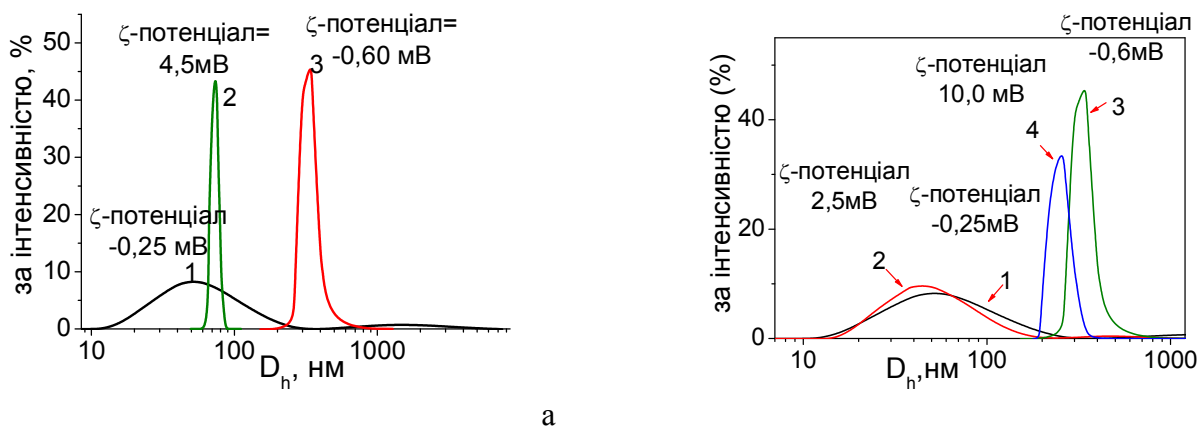


Рис.16. Гідродинамічні діаметри МПС полі(ВЕП-ко-ГМА)-графт-ПЕГ (1) та похідних полі(ВЕП-ко-ГМА)-графт-ПЕГ-графт-полі(НВП-ко-АК)(2) та полі(ВЕП-ко-ГМА)-графт-ПЕГ-графт-полі(ДМАЕМ) (3) (H_2O , рН7) (а) та гідродинамічні діаметри МПС полі(ВЕП-ко-ГМА)-графт-ПЕГ (1); комплексу Докс...полі(ВЕП-ко-ГМА)-графт-ПЕГ (2); полі(ВЕП-ко-ГМА)-графт-ПЕГ-графт-полі(НВП-ко-АК) (3), комплексу Докс...полі(ВЕП-ко-ГМА)-графт-ПЕГ-графт-полі(НВП-ко-АК) (4)(б)

Здатність ПЕГ-вмісного полімеру утворювати комплекси сольового типу позитивно заряджених молекул антибіотика доксорубіцину (Докс) з від'ємно зарядженими бічними ПЕГ-ланцюгами та одночасно водневих зв'язків з етерними атомами кисню забезпечує стабільність утворюваних нанорозмірних супрамолекулярних структур полімерний носій – ліки у водних системах. Дослідження комплексів Докс з гребенеподібними кополімерами (рис.16б) показало помітне зменшення розміру і заряду МПС, які містять Докс.

Видно (рис.17), що верхня та нижня границі визначеної лінійної ділянки залежності інтенсивності МРР від координати розсіювання в подвійних логарифмічних координатах показують розмір області, де об'єкт є фрактальним, а нахил лінійної ділянки α залежить від внутрішньої структури міцели. Знайдені величини α для міцел полі(ВЕП-ко-ГМА)-графт-ПЕГ(750) та для його міцелярних комплексів з різним вмістом Докс відповідають структурі масового фракталу (рис.17а). Разом з тим зі збільшенням вмісту Докс спостерігається тенденція до ущільнення внутрішньої структури, що проявляється в систематичному збільшенні значення параметра α . В результаті утворення комплексу гребенеподібного кополімеру, який поєднує бічні ПЕГ та

поліаніонні ланцюги, їхній розмір порівняно з розміром міцел, що не містять Докс, також помітно зменшується (рис. 16б).

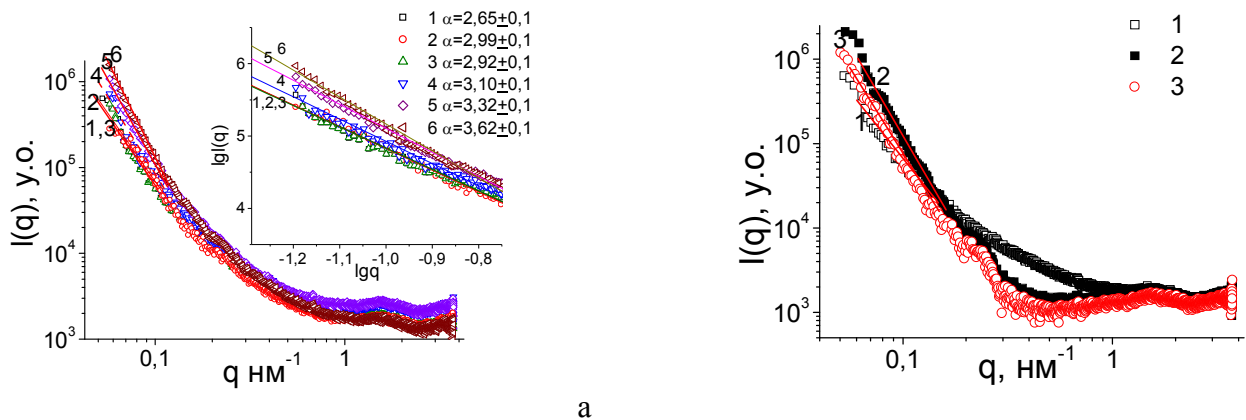


Рис. 17. МРР дифрактограми полі(ВЕП-ко-ГМА)-графт-ПЕГ (1) та полі(ВЕП-ко-ГМА)-графт-ПЕГ з Докс (2-6) (полімер - 0,01 г/мл, [Докс] = 0,0003г/мл (2); 0,0004г/мл(3); 0,0005г/мл (4); 0,0006г/мл(5); 0,0014г/мл(6)) (на виносці - лінійна пляшка дифрактограми)(а) та МРР дифрактограми полі(ВЕП-ко-ГМА)-графт-ПЕГ (1), полі(ВЕП-ко-ГМА)-графт-ПЕГ-графт-полі(НВП-ко-АК) (2) і полі(ВЕП-ко-ГМА)-графт-ПЕГ-графт-полі(НВП-ко-АК) з Докс (3) (полімер - 0,001 г/л, Докс - 0.0003г/л) (б) 298К Суцільні лінії представляють лінійну апроксимацію відповідно до концепції масштабування

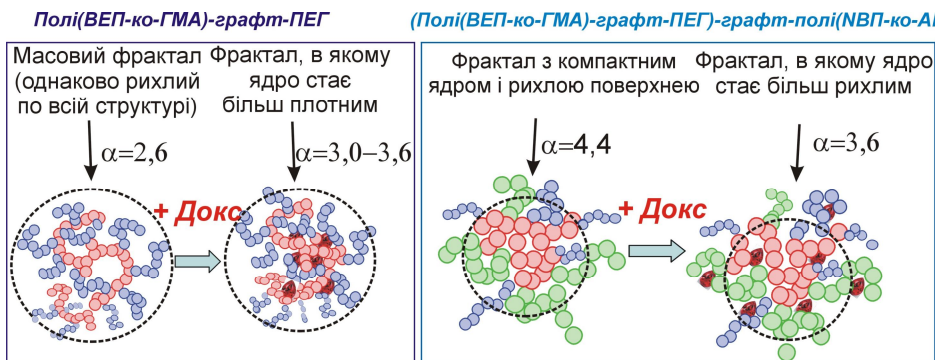


Рис. 18. Схема утворення МПС полі(ВЕП-ко-ГМА)-графт-ПЕГ та полі(ВЕП-ко-ГМА)-графт-ПЕГ-графт-полі(НВП-ко-Ак) та комплексів Докс... полі(ВЕП-ко-ГМА)-графт-ПЕГ і Докс... полі(ВЕП-ко-ГМА)-графт-ПЕГ-графт-полі(НВП-ко-Ак)

Дифрактограми малокутового рентгенівського розсіювання в розчинах (рис. 17б) свідчать про відмінність морфології міцел, утворених молекулами ПЕГ-вмісного олігопероксиду та міцел з молекул кополімеру з бічними ланцюгами ПЕГ та полі(НВП-ко-АК), а також будови міцелярних структур,

які містять Докс. Значення α $2,6 < 3$ свідчить про утворення ПЕГ-вмісним гребенеподібним поліпероксидом масового фракталу, а $4,4 > 4$ про утворення розгалуженим кополімером з бічними ПЕГ та поліаніонними ланцюгами - поверхневого фракталу^[17]. Зміна значення α до 3,6 при утворенні комплексу Докс з розгалуженим кополімером, що містить бічні ланцюги ПЕГ та поліелектроліту, вказує на утворення компактних агрегатів з фрактальною поверхнею. Причому, Докс може знаходитися як в ядрі фракталу так і на його поверхні (рис. 18).

Зсув смуги поглинання в УФ спектрах водної системи, що містить комплекс Доксу з ПЕГ-вмісним кополімером, порівняно із смугою для розчину Доксу при 230 нм в батохромну область підтверджує утворення його зв'язків із полі(ВЕП-ко-ГМА)-графт-ПЕГ. Суттєве зростання інтенсивності люмінесценції в результаті зв'язування

¹⁷ Schmidt P.W. Some fundamental concepts and techniques useful in small-angle scattering studies of disordered solids/ P.W. Schmidt// in: Modern Aspects of Small-Angle Scattering [Ed.:H. Brumberger] -1995, Springer, Netherlands - p.1-56.

Докс, очевидно, пояснюється захистом Доксу в міцелярній структурі молекулами полімеру від гасіння водою.

Таблиця 10. Колоїдно-хімічні характеристики МПС гребенеподібних кополімерів та їх комплексів з лікарськими речовинами

| МПС на основі | Середній гідродинамічний діаметр (нм) | ТЕМ середній діаметр (нм) | СЕМ середній діаметр (нм) | ξ -потенціал (мВ) | $\Gamma_{\infty} \times 10^6$ мол/м ² | $S_0, \text{Å}^2$ |
|--|---------------------------------------|---------------------------|---------------------------|-----------------------|--|-------------------|
| полі(ВЕП-ко-ГМА)-графт-ПЕГ | 59,0 | 39,0 | 35,0 | -0,25 | 0,50 | 292 |
| полі(ВЕП-ко-ГМА)-графт-ПЕГ ... КР1019 ¹⁸ | 52,0 | 30,0 | 40,0 | 3,04 | 0,45 | 298 |
| полі(ВЕП-ко-ГМА)-графт-ПЕГ ... Les 3120 ¹⁸ | 150,0 | 120,0 | - | -0,7 | - | - |
| полі(ВЕП-ко-ГМА)-графт-ПЕГ ... Les3661 ¹⁸ | 90,0 | 100,0 | - | -0,9 | - | - |
| полі(ВЕП-ко-ГМА)-графт-ПЕГ-графт-полі(НВП-ко-АК) | 340,0 | 300,0 | 350,0 | -0,60 | - | - |
| полі(ВЕП-ко-ГМА)-графт-ПЕГ-графт-полі(НВП-ко-АК)... Les 3120 | 320,0 | - | - | -1,20 | - | - |

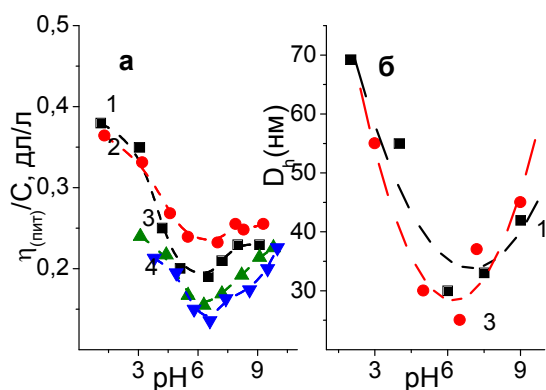


Рис.19. Залежність приведеної в'язкості розчинів поліамфолітів (а) та гідродинамічного діаметру МПС цих полімерів (б) від рН розчину. 1,2 - полі(ВА-ко-ВЕП-ко-МК)-графт-поліДМАЕМ); 3,4 - полі(НВП-ко-ВЕП-ко-ДМАЕМ)-графт-полі(НВП-ко-АК); $M_n=9500$ (1); 7500 (2); 10000(3); 8000 (4) г/моль

Гребенеподібні поліамфоліти, у яких в структурі основний та бічні поліелектролітні ланцюги містять функціональні групи, що при іонізації мають протилежні заряди, розчиняються в широкому діапазоні значень рН та утворюють в залежності від рН розчину різні конформації. Видно (рис.19), що залежності приведеної в'язкості розчинів поліамфолітів різної природи від рН мають мінімуми, які відповідають ізоелектричним точкам. Для полі-(ВА-ко-ВЕП-ко-МК)-графт-полі-ДМАЕМ вона спостерігається при рН 5,0-6,2, а для полі -(НВП-ко-ВЕП-ко-ДМАЕМ)-графт-полі (НВП -ко-АК) - при

Колоїдно-хімічні характеристики комплексів КР1019 та Les3120, які є нерозчинними у воді, з гребенеподібними ПЕГ-вмісним поліпероксидом та кополімером, який містить бічні поліелектролітні полі(НВП-ко-АК) та ПЕГ ланцюги (табл. 10), свідчать про суттєві відмінності розмірів та ξ -потенціалів утворених МПС або частинок у водних дисперсіях. Очевидно, що зв'язування нерозчинних у воді лікарських сполук у комплекси відбувається за різними механізмами: в результаті сольобілізації молекул КР1019 в міцелах або нуклеації та стабілізації наночастинок тiazолідону (Les3120) в міцелярних нанореакторах, що утворюють макромолекули поверхнево-активних полімерів.

¹⁸ протиракові водонерозчинні препарати: КР1019 - транс-[тетрахлоробіс(1 Н-індазол) рутенат(III); Les 3120 - 4-[5-(4-метокси-феніл)-3-феніл-4,5-дигідропіразол-1-іл]-5-(4-нітробензиліден)-5Н-тіазол-2-он; Les3661 - 5-[2-Хлоро-3-(4-нітрофеніл)-аліліден]-4-[5-(4-метоксифеніл)-3-феніл-4,5-дигідропіразол-1-іл]-5Н-тіазол-2-он

pH 6,5-7. Відсутність заряджених груп в ланцюгах поліамфолітів в ізоелектричних точках сприяє їхній компактизації в розчинах, очевидно, внаслідок утворення клубків та відсутності агрегації в результаті міжмолекулярної взаємодії. Мінімальним значенням приведеної в'язкості розчинів поліамфолітів в ізоелектричних точках відповідають мінімуми гідродинамічних діаметрів міцел на їх залежностях від pH розчинів (рис. 19б).

Наявність в молекулах кополімерів блочної будови гідрофільних та гідрофобних фрагментів та блоків обумовлює їх розчинність у водних розчинах у широкому діапазоні значень pH, а також контрольовані поверхневу активність та здатність утворювати при досягненні певної критичної концентрації МПС заданих розмірів та будови.

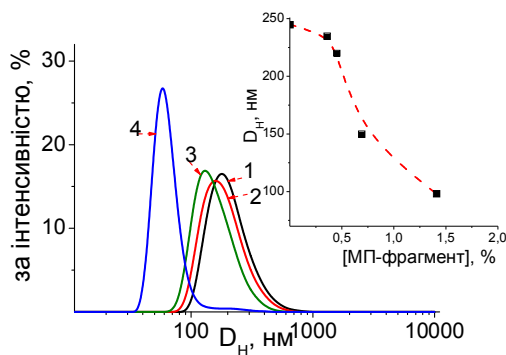


Рис.20. Гідродинамічні діаметри міцел, які утворюють в розчині блок-олігомери ПЕГ(550)-блок-полі(ДМАЕМ)-МП, отримані при pH=10, з різною молекулярною масою та функціональністю по МП: 1 – $M_n=13300$ г/моль, [МП]=0,36%; 2 – $M_n=11200$ г/моль, [МП]=0,45%; 3 – $M_n=9400$ г/моль, [МП]=0,69%; 4 – $M_n=5300$ г/моль, [МП]=0,71% (а) та залежність середнього діаметру міцелярних структур від вмісту кінцевого пероксидного фрагменту в кополімері (б)

в розчині при pH10, у порівнянні з вихідним кополімером диблочної будови (табл.11), що свідчить, на нашу думку, про зростання гідрофобної складової в їхніх молекулах унаслідок приєднання блока полі(ДМАЕМ).

Як видно з ДСР залежностей (рис.20) та TEM зображень (рис.21) міцел, нанесених на підкладку з розчинів полімерів в точці ККМ, збільшення вмісту МП та зменшення молекулярної маси блоків оліго(ДМАЕМ) в молекулах блок-кополімерів мПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ)-МП, забезпечують утворення структур з меншим розміром та вужчим розподілом за розмірами.

У триблок-кополімерів мПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ)-блок-полі(ДМАЕМ), утворених в результаті полімеризації, ініційованої мПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ)-МП, спостерігається помітне збільшення поверхневої активності та зменшення в три рази критичної концентрації, при якій вони утворюють міцели

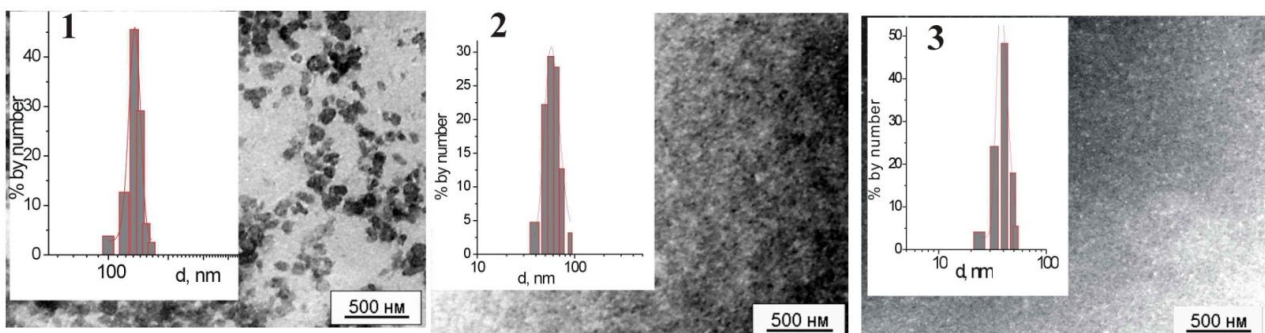


Рис.21. TEM зображення МПС, які утворюють мПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ)-МП з різним вмістом полімерів з кінцевими фрагментами МП в розчині: 1 – $M_n=11200$ г/моль, [МП]=0,45%; 2 – $M_n=9400$ г/моль, [МП]=0,69%; 3 – $M_n=5300$ г/моль, [МП]=0,71% (на виносках - гістограми розподілу МПС за розміром)

Збільшення величини максимальної адсорбції та, відповідно, зменшення величини площадки, що припадає на міцелу з молекул три блок-кополімеру на межі розділу

фаз свідчать про утворення ними щільніших структур на поверхні у порівнянні з міцелами, утворюваними диблок-кополімерами. В той же час, результати дослідження ДСР показують значне зростання гідродинамічних розмірів структур, утворюваних триблок-кополімерами, у порівнянні з МПС, утворюваними диблок-кополімерами, в розчині. Це можна пояснити амфіфільною природою ди- та триблок-кополімерів, які поєднують в молекулах позитивно заряджені блоки полі(ДМАЕМ) та блоки ПЕГ, які мають слабкий негативний заряд. Це зумовлює їх взаємодію в розчині з утворенням супрамолекулярних структур різного ступеня самоорганізації. Зменшення величини заряду міцел триблок-кополімерів в порівнянні з зарядом міцел, утворюваних диблок-кополімерами (табл.11), свідчить про утворення таких міжмолекулярних комплексів.

Таблиця 11. Колоїдно-хімічні властивості мПЕГ-блок-оліго(ДМАЕМ)-МП та триблок-кополімерів мПЕГ-блок-полі(ДМАЕМ)-блок-полі(ДМАЕМ) (рН=8)

| Mn, г/моль | ККМ·10 ³ , мол/л | σ _{СМС} , мН/м | Γ _∞ ·10 ⁶ , мол/м ² | S ₀ , А ² | ДРС Середній гідро- динамічний діа- метр (нм) | ξ- потенціал (мВ) |
|--|--------------------------------|----------------------------|---|------------------------------------|--|-------------------------|
| <i>мПЕГ-блок-оліго(ДМАЕМ)-МП</i> | | | | | | |
| 11200 | 1,02 | 55,0 | 0,81 | 205 | 250 | 12,0 |
| 13600 | 1,10 | 55,5 | 0,65 | 255 | 295 | 12,0 |
| <i>мПЕГ-блок-оліго(ДМАЕМ)-блок-полі(ДМАЕМ)</i> | | | | | | |
| 16000 | 0,31 | 47,0 | 1,14 | 146 | 800 | 4,9 |
| 19000 | 0,34 | 49,8 | 1,04 | 155 | 950 | 9,0 |

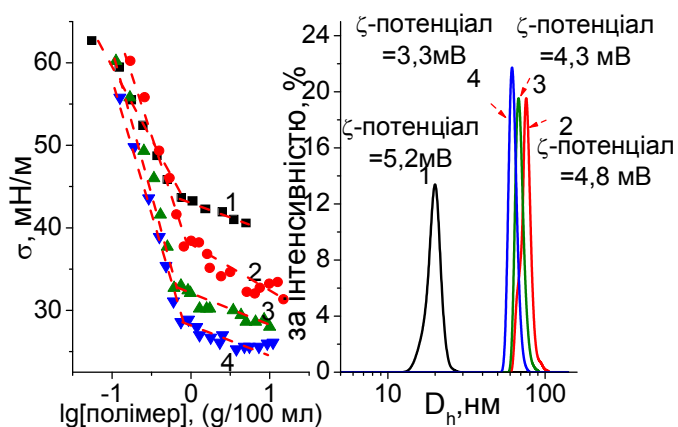


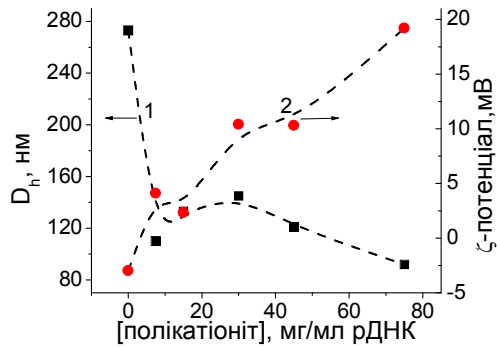
Рис. 22. Ізотерми поверхневого натягу водних розчинів (а) та гідродинамічні діаметри міцел, утворюваних (б) оліго(ДМАЕМ)-МП ($M_n=4300$ г/моль) (1) та блок-кополімерами оліго(ДМАЕМ)-блок-полі(НВП-ко-БА-ко-АЕМ) (2-3) з довжинами приєднаних блоків: 2 - 10000 г/моль, 2 - 8500 г/моль, 3 - 6500 г/моль (рН=7)

дослідженими в роботі методами, ініціюванням ПЕГ в ОВІС та гетеротелехелатними полімерами з кінцевим пероксидним фрагментом, показав, що вони суттєво відрізняються за структурними, молекулярно-масовими характеристиками та колоїдно-хімічними властивостями, в тому числі розміром та будовою утворюваних у водному

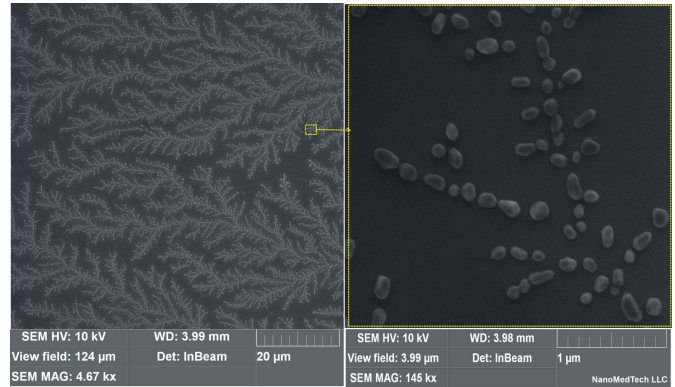
Із збільшенням довжини блоку полі(НВП-ко-БА-ко-АЕМ) спостерігається зростання поверхневої активності диблок-кополімерів оліго(ДМАЕМ)-блок-полі(НВП-ко-БА-ко-АЕМ), збільшуються гідродинамічні діаметри міцел, утворюваних ними в розчині, та площадки, що припадають на міцелу на межі вода/повітря (рис. 22). На нашу думку, це спричинено гідрофобізуючим внеском блока полі(НВП-ко-БА-ко-АЕМ), збагаченого бутилакрилатними ланками в ГЛБ.

Порівняльний аналіз блок-кополімерів, отриманих двома дослідженими методами, ініціюванням ПЕГ в ОВІС та гетеротелехелатними полімерами з кінцевим пероксидним фрагментом, показав, що вони суттєво відрізняються за структурними, молекулярно-масовими характеристиками та колоїдно-хімічними властивостями, в тому числі розміром та будовою утворюваних у водному

розчині функціональних полімерних міцел. Блок-кополімери, які містять блоки гетеротелехелатного функціонального олігомеру, в водних розчинах утворюють щільніше упаковані структури меншого розміру у порівнянні із міцелами, які утворюють блок-кополімери з блоками ПЕГ та мПЕГ. На нашу думку, це зумовлено суттєвою різницею довжин та природи блоків в їх молекулах, які визначають їх гнучкість та здатність утворювати супрамолекулярні структури контрольованих розмірів в розчинах різної полярності.



а



б

Рис.23. Залежність розміру поліплексів полі(ВА-ко-ВЕП-ко-МА)-графт-полі(ДМАЕМ-ко-ВЕП) і ДНК(*pEGFPc1*) (1) та їх ζ -потенціалів (2) від вмісту поліелектроліту (а) та SEM зображення поліплексу полі(ВА-ко-ВЕП-ко-МА)-графт-полі(ДМАЕМ-ко-ВЕП)/ДНК.

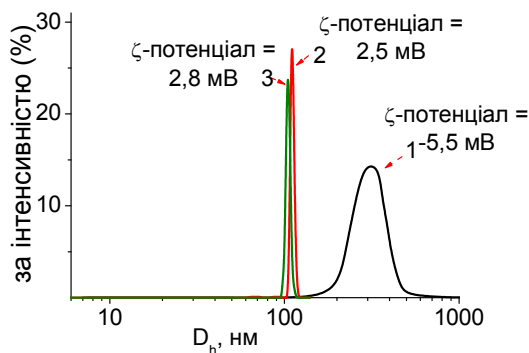


Рис. 24. Гідродинамічний діаметр плазмідної ДНК (*pEGFPc1*) (1) і поліплексів ДНК/полі(ДМАЕМ)-блок-оліго(*NВІП-ко-БА-со-АЕМ*) ($M_n = 8500$ г / моль) (2); ДНК/полі(ДМАЕМ)-блок-оліго(*NВІП-ко-БА-со-АЕМ*) ($M_n = 6700$ г / моль) (3) ($pH=7.3$)

пояснюється ущільненням негативно заряджених молекул ДНК в результаті утворення комплексів з позитивно зарядженими бічними ланцюгами полі(ВА-ко-ВЕП-ко-МА)-графт-полі(ДМАЕМ-ко-ВЕП). Комплекси ДНК з полі(ВА-ко-ВЕП-ко-МА)-графт-полі(ДМАЕМ-ко-ВЕП) мають максимальний розмір 146 нм при 30 мкг/мл та мінімальний 91 нм при 75 мкг/мл. ζ -потенціал плазмідної ДНК є від'ємним (-), а додавання розгалуженого кополімеру до її розчину в результаті утворення поліплексу приводить до зміни значення ζ -потенціалу з негативного (-) до позитивного (+). У результаті утворення інтерполіелектролітних комплексів ДНК та оліго(ДМАЕМ)-блок-полі(*NВІП-ко-БА-ко-АЕМ*) також помітно зменшуються гідродинамічні діаметри поліплексів, що її містять, у порівнянні із вільною ДНК (рис.24). Від'ємний ζ -потенціал ДНК в результаті утворення сольового комплексу з катіонним поліелектролітом набуває позитивного поверхневого заряду, що є важливим для взаємодії із клітиною

Нові гребенеподібні кополімери та лінійні блок-кополімери з бічними полікатионними ланцюгами та блоками, відповідно утворюють інтерполіелектролітні комплекси з нуклеїновими кислотами. Дослідження розмірів та ζ -потенціалів супрамолекулярних структур полі(ВА-ко-ВЕП-ко-МА)-графт-полі(ДМАЕМ-ко-ВЕП)/пДНК (рис.23) показали, що їх гідродинамічні діаметри є меншими за діаметр плазмідної ДНК. Це, на нашу думку,

мембраною. Результати дослідження електрофорезу в 1% гелі агарози показали повне зв'язування одноланцюгового олігодезоксинуклеотиду (асОДН) відбувається в 0,1% розчинах мПЕГ-блок-оліго(ДМАЕМ)-МП, ПЕГ[-блок-оліго(ДМАЕМ)-МП]₂ та в 0,03% розчині мПЕГ-блок-оліго(НВП)-блок-полі(ДМАЕМ) відповідно до довжини блок-кополімерних носіїв.

Розробка методів прогнозованого синтезу нових поверхнево-активних функціональних гребенеподібних та блок-кополімерів розширює діапазон та можливості використання синтетичних полімерів і супрамолекулярних структур на їх основі як носіїв ліків та нуклеїнових кислот для потреб медицини та біотехнології.

Шляхи практичного використання

Експериментальне дослідження практичного застосування нових полімерних пероксидів та функціональних полімерів на їх основі як носіїв в системах доставки біологічно активних сполук складалося з етапів: (1) визначення їх біосумісності; (2) дослідження взаємодії носіїв з лікарськими речовинами та нуклеїновими кислотами; (3) оцінки ефективності дії як засобів для доставки лікарських препаратів чи нуклеїнових кислот.

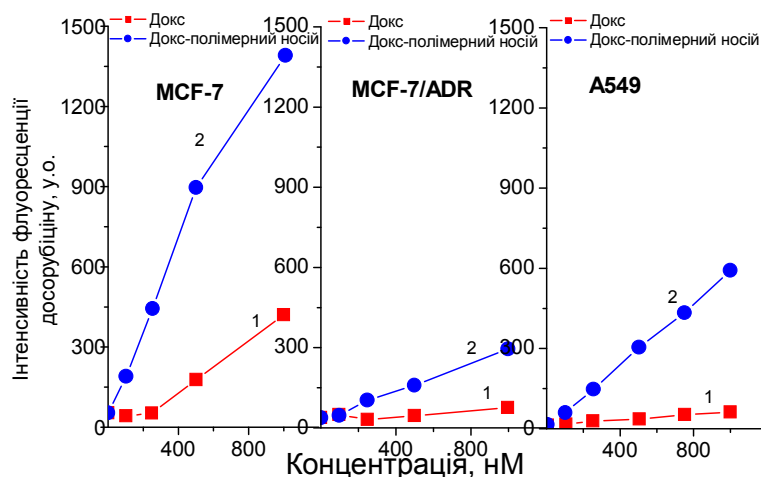


Рис. 25. Залежність поглинання доксорубіцину пухлинними клітинами ліній MCF-7, MCF-7/ADR, A549 від його концентрації у вільному стані (1) та після його іммобілізації на носії полі(ВЕР-ко-ГМА)-графт-ПЕГ(2) (інтенсивність флуоресценції поглиненого доксорубіцину оцінювали за допомогою проточної цитофлуориметрії)

з дослідних тварин не загинула. Споживання корму та води не змінювалось протягом експерименту. Змін характеру поведінки тварин, інтенсивності рефлексів та вегетативних ефектів не виявлено. Отож, досліджувані полімери можна віднести до малотоксичних речовин.

Для дослідження антинеопластичної дії комплексу полі(ВЕР-ко-ГМА)-графт-ПЕГ або полі(ВЕР-ко-ГМА)-графт-ПЕГ-графт-полі(НВП-ко-АК) з Докс використовували різні лінії пухлинних клітин людини: Т-клітини лінії Jurkat (Т-лейкоз людини), НСТ116 (колоректальна карцинома людини), L1210 (гострий лімфолейкоз), А549 (карцинома легені людини) і МСF-7 – (карцинома молочної залози людини) та її сублінія МСF-7/ADR, резистентна до дії доксорубіцину. Встановлено, що у комплексі з носієм Докс нагромаджується у клітинах раку молочної залози уже за концентрації

Експерименти *in vitro* показали, що досліджувані полімерні зразки характеризуються помірною цитотоксичністю – кількість мертвих клітин у популяції не перевищувала $5 \pm 0,9\%$ при концентрації 30 мкг/мл аніонактивних та неіонних розгалужених ПЕГ-вмісних полімерів та не перевищувала $15 \pm 1,6\%$ при концентрації 5 мкг/мл катіонактивних розгалужених та лінійних блок-кополімерів. В результаті досліджень *in vivo* жодна

200 нМ, тоді як у вільній формі Докс за такої концентрації лише починає нагромаджуватися у клітинах і його вміст в них є незначним (рис. 25). Із залежностей, представлених на рис. 26, видно, що вміст Докс в комплексі з полімерним носієм долає резистентність клітин до нього та нагромаджується у резистентних лініях пухлинних клітин A549 та MCF-7/ADR.

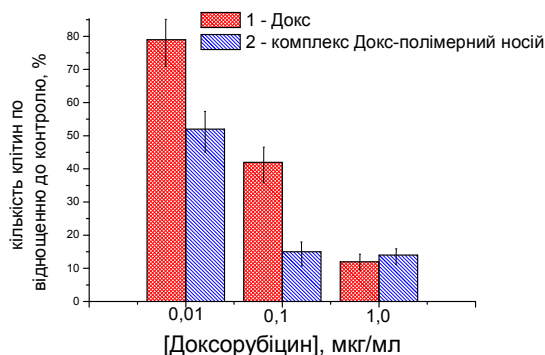


Рис. 26. Динаміка кількості клітин гострого лімфолейкозу L1210 за присутності в культуральному середовищі Докс (1) та його комплексу з носієм полі(ВЕР-ко-ГМА)-графт-ПЕГ-графт-полі(НВІ-ко-АК) з включеним ФХ (через 48 годин інкубації)

вими, в той час, як при введенні вільного Докс у тій самій дозі миші гинули внаслідок хвороби протягом 40-50 днів. Дія цього антибіотику, зв'язаного з носієм полі(ВЕР-ко-ГМА)-графт-ПЕГ-графт-полі(НВІ-ко-АК) була подібною до дії Докс у комплексі з носієм полі(ВЕР-ко-ГМА)-графт-ПЕГ. Як і у випадку полімеру полі(ВЕР-ко-ГМА)-графт-ПЕГ, вже при концентрації 0,1 мг/мл досягається такий же ефект, як при дії вільного Докс при концентрації в 10 разів більшій – 1 мг/мл (рис.26).

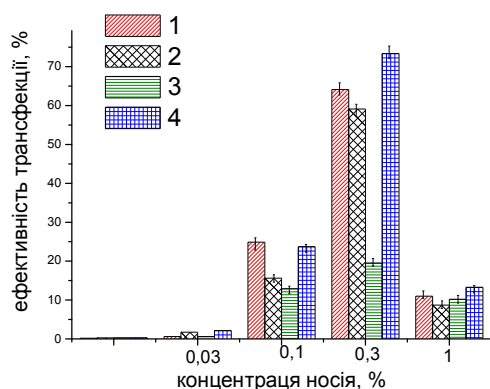


Рис. 27. Ефективність трансфекції клітин лінії HEK 293T нирки ембріона людини: порівняння ефективності введення ДНК за допомогою досліджуваних полімерів (1 – поліетиленімін (ПЕІ); 2 – полі(ВА-ВЕР-МК)-графт-полі(ВЕР-ко-ДМАЕМ) (M_n -7000 г/моль); 3 – полі(ВА-ВЕР-МК)-графт-полі(ВЕР-ко-ДМАЕМ) (M_n -6900 г/моль); 4- полі(ВА-ВЕР-МК)-графт-полі(ВЕР-ко-ДМАЕМ) (M_n -12200 г/моль)

подальшого впровадження отриманих результатів у практику генної терапії. Полі(ВА-ВЕР-МК)-графт-полі(ВЕР-ко-ДМАЕМ) забезпечує таку ж ефективність транс-

Цільова доставка Докс в комплексі із ПЕГ-вмісним гребенеподібним полімером у пухлинні клітини у 10 разів знижує ефективну діючу концентрацію протипухлинного препарату зі збереженням його цитотоксичного ефекту. Це обумовлює можливість суттєвого зменшення дози протипухлинних препаратів, яким властива сильна побічна токсичність для ослабленого організму пацієнта, що піддається хіміотерапії. При введенні комплексу Докс з полімерним носієм у концентрації 0,1 мг/кг ваги миші одужували і залишалися жи-

Однією з перспективних систем введення генів в клітини ссавців для генної терапії раку є поліплекси — комплекси ДНК із катіонними полімерами. Встановлено зростання рівня експресії білка пухлинної клітини на 69% за дії полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МА)-графт-полі(ВЕР-ко-ДМАЕМ) (M_n -12200 г/моль) при доставці гену p21, який кодує структуру цього білок, у клітини лінії HEK293T нирки ембріона людини. Встановлено, що використання поліамфолітних носіїв полі(ВА-ко-ВЕР-ко-МА)-графт-полі(ВЕР-ко-ДМАЕМ) у концентрації 0,3% забезпечує зростання рівня супресорних білків - p21 та p53 у клітинах ссавців, що важливо для

фекції клітин лінії НЕК 293Т нирки ембріона людини, як і при використанні комерційного агента - поліетиленіміну (ПЕІ) (рис.27), але є менш токсичним ніж він. Поліамфоліт із най більшою довжиною бічного ланцюга полі(ДМАЕМ) проявляє помітно більшу ефективність під час трансфекції, очевидно, внаслідок кращих зв'язування ДНК і захисту її від пошкодження ензимами при транспортуванні.

Ген білка СН3L1 є одним із найбільш експресованих у гліобластомі. Експеримент з інгібування продукції СН3L1 у клітинах людської гліоми U87MG нанорозмірними комплексами siРНК із синтетичними векторами мПЕГ(550)-блок-(поліДМАЕМ)-МП (M_n -11000 г/моль) та ПЕГ(600)-блок-[(поліДМАЕМ)-МП]₂ (M_n -19000 г/моль;) виявив значне зниження рівня СН3L1 у клітинах, оброблених ними у концентрації 100 пмоль/мл.

Таким чином, нові функціональні поверхнево-активні кополімери розгалуженої та блочної будови та супрамолекулярні структури на їх основі, міцелярні носії ліків та поліелектролітні комплекси з нуклеїновими кислотами і олігонуклеотидами, виявили низьку токсичність, здатність до утворення стабільних нанорозмірних систем адресної доставки біоактивних субстанцій та показали високу терапевтичну ефективність дії на пухлинні клітини та трансформації ДНК клітин ссавців, дріжджів та рослин.

Висновки

В дисертації вирішено наукову проблему цільового синтезу поверхнево-активних поліпероксидів та функціональних кополімерів розгалуженої та блочної будови поєднанням радикальних та нерадикальних реакцій та конструювання супрамолекулярних структур, міцел та поліелектролітних комплексів, з прогнозованими розміром, морфологією. Вказано шляхи контролю архітектури та молекулярно-масових характеристик нових кополімерів та підвищення ефективності зв'язування, доставки та терапевтичної дії біологічно активних речовин супрамолекулярними структурами на їх основі.

1. Запропоновано стратегію отримання розгалужених та блочних поліпероксидів та поліфункціональних кополімерів і супрамолекулярних структур, які містять неіонні та/або поліелектролітні бічні полімерні ланцюги та блоки із заданими структурними та молекулярно-масовими характеристиками, в результаті їх контрольованих радикальних та нерадикальних полімер аналогічних перетворень.
2. Встановлено, що наявність об'ємного бічного ПЕГ ланцюга в структурі гребене-подібного поліпероксиду зумовлює зростання констант швидкості їх термічного розкладу, а також зміну кінетичних параметрів полімеризації при досягненні певних концентрацій макроініціатора, спричинену перебігом елементарних стадій у просторово обмежених зонах, утворюваних його молекулами;
3. Показано, що активація та зростання реакційної здатності пероксидних груп олігоелектролітів аніонного та катіонного типів в полярних органічних середовищах спричинені впливом іонізованих карбоксильних та третинних аміно груп, а також утворенням олігоелектролітами жорстких конформацій, що зумовлює контроль кінетичних параметрів елементарних стадій ініційованої ними полімеризації і, як наслідок, отримання гребене-подібних кополімерів із контрольованими макро- та мікроструктурами, ступенем прищеплення та довжинами бічних ланцюгів.
4. Встановлено основні закономірності та запропоновано механізм і кінетичну схему низькотемпературної полімеризації, ініційованої окисно-відновними системами

ми на основі аліфатичних спиртів або поліетиленгліколів та комплексних солей Се(IV) в присутності пероксидовмісного телогену;

5. Продемонстровано залежність ефективності, швидкості ініціювання та співвідношення між різними механізмами обриву радикалів від природи відновника, концентрації окісно-відновної системи та топохімії полімеризації і, як наслідок, можливість контролю швидкості полімеризації, виходу цільових блок-кополімерів з кінцевим пероксидним фрагментом та молекулярно-масових характеристик полімерів;
6. Результатом реакцій обриву первинних радикалів, утворених відновниками в окісно-відновній системі з комплексами Се(IV), за участю пероксидовмісного перадавача ланцюга, є утворення функціональних, в тому числі полімерних, пероксидів із фрагментів відновника та 1-ізопропіл-4-[1-(трет-бутилерокси)-1-метилетил] бензину;
7. Встановлена різниця будови та розмірів супрамолекулярних структур, міцел та поліелектролітних комплексів, утворених ПЕГ-вмісними розгалуженими та блочними кополімерами та супрамолекулярних структур, утворених відповідними поліелектролітними, в тому числі, поліамфолітними макромолекулами, спричинена їх різними функціональністю, структурними характеристиками, конформаціями в розчині та механізмами самоорганізації.
8. Утворення комплексів Доксорубіцином з гребенеподібними кополімерами відбувається за різними механізмами залежно від природи бічних ланцюгів, що спричиняє зміну значень ξ - потенціалів полімерних міцел, утворених в водних розчинах, від негативного до позитивного та зменшення розміру і заряду порівняно з міцелами без Доксорубіцину;
9. У результаті утворення інтерполіелектролітних комплексів нуклеїнових кислот з катіонними блок-кополімерами та гребенеподібними поліамфолітами зменшуються розміри утворених супрамолекулярних структур у порівнянні із вільною ДНК, а від'ємний ξ -потенціал молекул нуклеїнових кислот набуває позитивного заряду.
10. Виявлено, що зв'язування протипухлинних препаратів з ПЕГ-вмісними гребенеподібними носіями суттєво зменшує прояви в експериментальних лабораторних тварин кардіо-, гепато- і нефротоксичності, що мають місце за дії цих препаратів у вільній формі. Таке комплексування протипухлинних препаратів зі створеними нанорозмірними носіями також надає їм здатності долати резистентність пухлинних клітин до ліків *in vitro* і дозволяє знизити до десяти разів їх ефективну терапевтичну дозу *in vitro* та *in vivo*.
11. Синтетичні полікатіоніти гребенеподібної та блочної будови є малотоксичними порівняно з комерційними носіями, які використовують для доставки нуклеїнових кислот. Вони утворюють стабільні поліплекси, які захищають ДНК та РНК від можливого ензиматичного пошкодження і забезпечують ефективну доставку генетичного матеріалу в клітини ссавців, дріжджів, бактерій і рослин.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ ДИСЕРТАЦІЇ ВИКЛАДЕНО В ТАКИХ ПУБЛІКАЦІЯХ:

Статті у наукових фахових виданнях України:

1. Кополімеризація монометакрилатної похідної дигліциділового етеру діоксидифенілпропану зі стиролом/ М. М. Братичак, О. І. Яцишин, **Н. Є. Мігіна**, О. С. Заїченко.// Український хімічний журнал. - 2015. - Т. 81, № 8. - С. 122-128. (*Особистий внесок здобувача: запропоновано методики аналізу кінетичних даних, участь у обговоренні експериментів і написанні статті*).

2. Термочутливі полімери блочної та гребенеподібної будови на основі олігопероксидних прекурсорів-макроініціаторів/ О. С. М'ягkota, А. О. Рябцева, **Н. Є. Мігіна**, М. Б. Карабін, Н. І. Кречик, О. С. Заїченко // Хімія, технологія речовин та їх застосування : Вісник Нац. ун-т «Львів. політехніка» . - 2015. - № 812. – С. 414–418. (*Особистий внесок здобувача: розроблення методика синтезу розгалужених та блок кополімерів, встановлення будови кополімерів, участь у обговоренні результатів експериментів і написанні статті*).
3. Темплатний синтез наночастинок фторидів лужноземельних металів в присутності поверхнево-активних олігопероксидів/ О. С. М'ягkota, **Н. Є. Мігіна**, В. В. Вістовський, О. В. Шаповал, А. С. Волошиновський, П. М. Жмурін, О. С. Заїченко// Вопросы химии и химической технологи. –2014. – №5-6. – С. 29-34. (*Особистий внесок здобувача: розроблення методика синтезу ПЕГ-вмісних полімерів, аналіз колоїдно-хімічних властивостей полімерів, участь у обговоренні результатів експериментів, написання статті*).
4. Використання Red-Ox систем на основі Се для одержання пероксидвмісних полімерів/ О. С. М'ягkota, А. О. Рябцева, **Н. Є. Мігіна**, О. І. Гевусь, Л. В. Долинська, О. С. Заїченко // Хімія, технологія речовин та їх застосування: Вісник Нац. ун-т «Львів. політехніка». - 2014. - № 787. – С. 388–393. (*Особистий внесок здобувача: розроблення методик синтезу блок-кополімерів, обробка кінетичних даних, участь в обговоренні результатів і написанні статті*).
5. Колоїдні системи з нестехіометричних комплексів поверхнево-активного катіонного олігопероксиду з цистеїном/ О. С. М'ягkota, **Н. Є. Мігіна**, В.Закордонський, І.Янчук, О.Грещук, О.Заїченко// Вопросы химии и химической технологии – 2013. – №3. – С.27-31. (*Особистий внесок здобувача: розроблення методик синтезу макроініціаторів та блок кополімерів на їх основі, аналіз колоїдно-хімічних властивостей кополімерів і поліелектролітних комплексів, участь в обговоренні результатів експериментів і написання статті*).
6. Поліелектролітні комплекси альгінату Na і полідиметиламіноетилметакрилату/ О. С. М'ягkota, **Н. Є. Мігіна**, О. С. Заїченко // Вісник НУ «Львівська політехніка» Хімія, технологія речовин та їх застосування – 2013. – №761. – С. 373-376. (*Особистий внесок здобувача: розроблення методик синтезу катіоноактивних олігоелектролітів, підтвердження їх структури, аналіз властивостей полімерів та інтерполіелектролітних комплексів*).
7. Синтез та дослідження нових термочутливих поліетиленглікольвмісних гребенеподібних олігопероксидів/ А. О. Рябцева, **Н. Є. Мігіна**, З. Я. Надашкевич, О. С. Заїченко// Вопросы химии и химической технологии – 2013. – №1. – С. 58-61. (*Особистий внесок здобувача: розроблення методик синтезу розгалужених кополімерів, аналіз структури кополімерів та їх властивостей, участь в обговоренні результатів експериментів і написання статті*).
8. Нанорозмірні системи доставки протиракових препаратів, іммобілізованих на поліетиленглікольвмісному полімерному носії/ А. О. Рябцева, **Н. Є. Мігіна**, Д. Я. Гаврилюк, Р. Б. Лесик, Б. С. Зіменковський, З. Я. Надашкевич, О. С. Заїченко// Вісник Національного університету "Львівська політехніка", Хімія, технологія речовин та їх застосування. – 2012. - № 726. - С. 377-383. (*Особистий внесок здобувача: аналіз колоїдно-хімічних властивостей розгалужених кополімерів та їх кон'югатів з водонерозчинними лікарськими препаратами, підтвердження їх структури, участь в обговоренні результатів експериментів і написання статті*).
9. Перспективи отримання високостабільних суспензій наночастинок ВаTiO₃, модифікованих поверхнево-активними функціональними олігопероксидами/ О.М. Шевчук, **Н.Є. Мігіна**, Н.М. Букартик, З.Я. Надашкевич, О.С. Заїченко // Наноструктурное материаловедение - 2012- № 3 – с.61-69 (*Особистий внесок здобувача: розроблення методик синтезу поліфункціональних неіонногенних та аніоноактивних макроініціаторів –модифікаторів поверхні частинок, проведення прищеплювальної полімеризації, участь в обговоренні результатів експериментів, написання статті*)
10. Поліетиленглікольвмісні олігомерні носії та нанорозмірні системи доставки антимікробних речовин на їх основі/ А. О. Рябцева, Ю. В. Остапчук, **Н. Є. Мігіна**, М. М. Москвін, Н. М. Бойко, Р. С. Стойка, О. С. Заїченко. // Вісник Національного університету “Львівська політехніка”, Хімія, технологія речовин та їх застосування. – 2011 - №700 — С. 367-373. (*Особистий внесок здобувача: аналіз колоїдно-хімічних властивостей розгалужених кополімерів та їх кон'югатів з левоміцетином, участь в обговоренні результатів експериментів і написанні статті*).
11. Темплатний синтез і властивості люмінесцентних наночастинок LaPO₄-Eu з олігопероксидною оболонкою/ А. В. Шаповал, **Н. Є. Мігіна**, А. С. Волошиновський, Т. С. Малий, В. В. Вістовський, О. С. Заїченко. // Наноструктурное материаловедение – 2011 - №2 – С.3-13. (*Особистий внесок здобува-*

ча: розроблення методик синтезу розгалужених кополімерів, які були використані як м'які темплати для синтезу частинок, аналіз їх властивостей, участь в обговоренні результатів експериментів і написанні статті)

12. Особливості формування поверхневих шарів олігопероксидів на скляній поверхні/ О. М. Герцик, М. О. Ковбуз, А. М. Коструба, **Н. Є. Мігіна**, Л. М. Бойчишин. // Хімія, фізика та технологія поверхні. – 2010. - Т. 1, № 4. - С. 431–435. (Особистий внесок здобувача: аналіз кінетичних закономірностей формування полімерних щіток на плоскій поверхні, участь в обговоренні результатів експериментів і написанні статті).
13. Колоїдно-хімічні властивості водних розчинів бензетоній хлориду та пероксидвмісного аніонного поліелектроліту/ А. Сачко, В. Загордонський, У. Ісакова, **Н. Мігіна**, О. Заїченко// Вісник львів. ун-ту. Серія хім. – 2008. - Вип. 49., Ч. 2. - С. 102–111. (Особистий внесок здобувача: розроблення методик синтезу та синтез аніонактивного кополімеру, аналіз структури та молекулярно-масових характеристик, участь в обговоренні результатів).
14. Електрохімічна імпеданс на спектроскопія олігомерних пероксидних шарів на аморфних металевих сплавах/ О. М. Герциг, М. О. Ковбуз, Л. М. Беднарська, О. С. Заїченко, **Н.Є.Мігіна** // Науковий вісник Чернівецького національного університету імені Юрія Федьковича. Серія: хімія. – 2008. – Вип. 401. – С. 17-19. (Особистий внесок здобувача: проведення модифікації поверхні методом прищеплювальної полімеризації за участю поверхнево-активних олігопероксидних макроініціаторів, участь в обговоренні результатів).
15. Кінетика утворення та будова олігопероксидних наночарів і прищеплених полімерних щіток на плоскій скляній поверхні/ А. М. Коструба, **Н. Є. Мігіна**, К. А. Раєвська, Ю. Б. Стецишин, В. Р. Лобаз // Вісник Національного університету "Львівська політехніка". Хімія, технологія речовин та їх застосування". – 2008. - № 622.- С. 147-152 (Особистий внесок здобувача: синтез поверхнево-активних макроініціаторів, дослідження реакційної здатності макроініціатору в радикальних процесах, участь в обговоренні результатів експериментів і написанні статті).
16. Активація розкладу олігомерних металовмісних дитрет.алкілпероксидів в полярних середовищах/ К. А. Раєвська, **Н. Є. Мігіна**, О. С. Заїченко, В. П. Новіков// Вісник Національного університету "Львівська політехніка". Хімія, технологія речовин та їх застосування". – 2005. - № 529. - с.239-243 (Особистий внесок здобувача: синтез гетерофункціональних олігопероксидів, аналіз реакційної здатності пероксидних груп олігопероксидів, участь в обговоренні результатів експериментів і написанні статті).
17. Водорозчинні полімерні аддукти есулану з бактерицидними та антигрибковими властивостями/ О. В. Федорова, **Н. Є. Мігіна**, Н. Л. Заярнюк, О. З. Комаровська, Т. В. Скорохода, В. І. Лубенець, В. П. Новіков, О. С. Заїченко // Вісник Національного університету "Львівська політехніка". Хімія, технологія речовин та їх застосування. – 2004. - № 516. – С. 63-65. (Особистий внесок здобувача: отримання водних колоїдних структур на основі полімеру та водонерозчинного есулану, участь у обговоренні результатів).

Статті у наукових фахових виданнях України, які входять до міжнародних наукометричних баз:

1. Copolymerization of peroxy derivatives of dioxydiphenylpropane diglycidyl ether monomethacrylate with styrene/ O.Iatsyshyn, M.Bratychak, O.Shyshchak, **N.Mitina**, O.Zaichenko. //Chemistry & Chemical Technology. – 2015. -Vol. 9(3) – P. 293-300. (Особистий внесок здобувача: участь у проведенні кінетичних досліджень, формулювання висновків, участь у обговоренні результатів експериментів і написанні статті).
2. Novel peroxide containing pegylated polyampholytic block copolymers/ O.Miagkota, **N.Mitina**, Z.Nadashkevych, I.Yanchuk, O.Greschuk, O.Nevus, A.Zaichenko. // Chemistry & Chemical Technology. – 2014. - Vol. 8(1). - P. 61-66. (Особистий внесок здобувача: розроблення методик синтезу, встановлення залежностей між мікроструктурою та поверхневою активністю, обробка експерименту і написанні статті).
3. Structural and colloidal-chemical characteristics of nanosized drug delivery systems based on pegylated comb-like carriers/ A. Riabtseva, **N. Mitina**, N. Boiko, S. Garasevich, I. Yanchuk, R. Stoika, O. Slobodyanyuk, A. Zaichenko // Chemistry & Chemical Technology. - Vol. 6, No. 3. - 2012. – P. 291-295. (Особистий внесок здобувача: розроблення методик синтезу ПЕГ-вмісних кополімерів, аналіз структури кополімерів та їх кон'югатів з ліками, участь в обговоренні результатів експериментів і написанні статті).
4. Design of polymers of block, comb – like and highly branched structures with peroxide -containing chains/ A. Zaichenko, **N. Mitina**, K. Raevska, T. Skorohoda, J. Zawadiak, D. Gilner, V. Lobaz, V. Novikov// Chemistry & Chemical Technology. – 2007. – Vol. 1, No. 2. – P. 83-86. (Особистий внесок здобувача: синтез роз-

галужених кополімерів прищеплювальною полімеризацією, встановлення структури розгалужених та блок кополімерів, аналіз властивостей, участь у обговоренні результатів та написанні статті).

Статті у наукових фахових періодичних виданнях інших держав, які входять до міжнародних наукометричних баз даних:

1. Functional micelles formed by branched polymeric surfactants: Synthesis, characteristics, and application as nanoreactors and carriers/ A. Riabtseva, **N. Mitina**, I. Grytsyna, N. Boiko, V. Garamus, H. Stryhanyuk, R. Stoika, A. Zaichenko. // European Polymer Journal. – 2016. – Vol.75. – P. 406–422. (Особистий внесок здобувача: розроблення методик синтезу розгалужених олігоелектролітів, обробка експериментальних даних, аналіз результатів МРР, аналіз колоїдно-хімічних властивостей кополімерів, участь у обговоренні результатів досліджень і написанні статті).
2. Synthesis and Properties of Novel Surface Active Monomers Based on Derivatives of 4-Hydroxybutyric Acid and 6-Hydroxyhexanoic Acid/ M. Borzenkov, **N. Mitina**, V. Lobaz, O. Hevus. // Journal of Surfactants and Detergents. - 2015. – Vol.18(1). - P.133-144. (Особистий внесок здобувача: розроблення методик проведення кополімеризації за участю поверхнево-активних мономерів, характеристика продуктів кополімеризації та їх властивостей, участь у обговоренні результатів експериментів і написанні статті).
3. Synthesis and Properties of Novel Surface Active Maleic Monomer Containing Phosphate Group/ M. Borzenkov, Yu. Galadjun, **N. Mitina**, O. Hevus. // Journal of Chemistry and Chemical Engineering. – 2014. – Vol.8. – P. 493-500. (Особистий внесок здобувача: дослідження реакційної здатності поверхнево-активного мономера в радикальних реакціях, участь в обговоренні результатів експериментів і написанні статті).
4. Surface-Initiated Polymerization of 2-Hydroxyethyl Methacrylate from Heterotelechelic Oligoperoxide-Coated γ -Fe₂O₃ Nanoparticles and their Engulfment by Mammalian Cells/ D. Horak, T. Shagotova, **N. Mitina**, M. Trchova, N. Boiko, M. Babic, R. Stoika, J. Kovarova, O. Hevus, M. J. Benes, O. Klyuchivska, P. Holler, A. Zaichenko. // Chemistry of Materials. - 2011. –Vol. 23. - P. 2637–2649. (Особистий внесок здобувача: синтез поліпероксидів з різним вмістом кінцевої карбоксильної групи та блок кополімеру на їх основі, аналіз структури кополімерів, участь в обговоренні результатів експериментів і написанні статті).
5. O. V. Hertsyk, A. K. Borysyuk, M. O. Kovbuz, L. M. Bednars'ka, **N. E. Mitina**, H. V. Ponedilok. Effect of dissertation and polymeric coatings on the magnetic properties of the Fe_{73.1}Cu_{1.0}Nb_{3.0}Si_{15.5}B_{7.4} amorphous alloy //Materials Science. – Vol.46 (2). – 2010. – P. 270-275. (Особистий внесок здобувача: розроблення методик прищеплювальної полімеризації, проведення модифікації та встановлення структури полімер-неорганічної частинки, участь в обговоренні результатів експериментів).
6. Formation of Protective Coating on Amorphous Metallic Surfaces by Controlled Adsorption of Functional Oligoperoxides from Aqueous Solutions/ M. O. Kovbuz, O. M. Hertsyk, **N. E. Mitina**, Y. Z. Khimyak, L. M. Bednarska // Polish Journal of Chemistry. - 2008. – Vol.82. – P. 93-100. (Особистий внесок здобувача: розроблення методик модифікації поверхні, аналіз прищепленого полімеру, участь в обговоренні результатів експериментів і написанні статті).
7. Development of novel linear, block and branched oligoelectrolytes and functionally targeting nanoparticles / A. Zaichenko, **N. Mitina**, O. Shevchuk, K. Rayevska, V. Lobaz, T. Skorokhoda, R. Stoika // Pure and Applied Chemistry. – 2008. - Vol. 80, No. 11. - P. 2309–2326. (Особистий внесок здобувача: визначення реакційної здатності олігопероксидів різної будови, проведення кінетичних досліджень, участь у обговоренні результатів та написанні статті).
8. Colloidal System on the Basis of Novel Reactive Surfmers/ O. Hevus, A. Kohut, R. Fleychuk, **N. Mitina**, O. Zaichenko // Macromolecular Sumposia – 2007. – Vol. 254. – P. 117-121. (Особистий внесок здобувача: аналіз структури та молекулярно-масових характеристик кополімерів, аналіз колоїдно-хімічних властивостей таких кополімерів).
9. Inorganic, Polymeric and Hybrid Colloidal Carriers with Multi-Layer Reactive Shell/ V. Novikov., A. Zaichenko, **N. Mitina**, O. Shevchuk, K. Raevska, V. Lobaz., V. Lubenets, Y. Lastukhin // Macromolecular Sumposia - 2004 - Vol. 210. - P. 193 – 202. (Особистий внесок здобувача: методика синтезу поверхнево-активних поліелектролітів різного складу, аналіз їх структур та колоїдно-хімічних властивостей, участь в обговоренні результатів експериментів).

глави в книгах (статті в збірниках):

1. Application of Novel Polymeric Carrier of Plasmid DNA for Transformation of Yeast Cells/ Y. Filyak, N. Finiuk, **N. Mitina**, A. Zaichenko, R. Stoika // in book: Genetic Transformation Systems in Fungi. In Volume 1/ Eds. M. A. van den Berg; K. Maruthachalam. - Cham (Switzerland): Springer International Publishing, 2015 – P. 201-207 (Особистий внесок здобувача: синтез розгалуженого катіонактивного олігоелектро-

літу, аналіз структури та колоїдно-хімічних властивостей кополімеру, участь у обговоренні результатів та написанні статті).

2. Функционализация N-стеароил этанол-амином (NSE) содержащей доксорубин мицеллярной системы на основе полимерного носителя снижает общую токсичность доксорубина/ Е. А. Гудзь, Р. Р. Панчук, А. А. Рябцева, **Н. Е. Митина**, Г. В. Косякова, Н. Р. Скорохид, Л. В. Легка, А. С. Заиченко, Н. М. Гуляя, Р. С. Стойка. // в книге: Наноразмерные системы и наноматериалы: исследования в Украине / Редкол.: А. Г. Наумовец (глав.ред.); НАН Украины. – К.: Академперіодика, 2014. – С. 515-518 (*Особистий внесок здобувача: аналіз колоїдно-хімічних властивостей міцелярних структур на основі ПЕГ-вмісних розгалужених кополімерів та ліпідів, участь у обговоренні результатів та написанні статті*).
3. Наноразмерные системы доставки антимикробных и противоопухолевых препаратов на основе новых ПЭГ-содержащих олигомерных носителей/ А. А. Рябцева, **Н. Е. Митина**, Н. Н. Бойко, Р. С. Стойка, А. С. Заиченко // в сборнике: Пластмассы со специальными свойствами. Сборник научных трудов. / Под общ. ред. Н. А. Лаврова — СПб.: ЦОГ «Профессия», 2011. — С.121-122. (*Особистий внесок здобувача: методики синтезу пег-вмісних кополімерів, характеристика кополімерів, участь у обговоренні результатів та написанні статті*).

Статті у інших наукових періодичних виданнях, які входять до міжнародних наукометричних баз:

1. Study of rat blood serum biochemical indicators of cardiotoxic action of novel 4-thiazolidone derivatives and doxorubicin in complexes with polyethyleneglycol-containing polymeric carrier/ L. I. Kobylinska, D. Ya. Havrylyuk, A. O. Ryabtseva, **N. E. Mitina**, O. S. Zaichenko, B. S. Zimenkovsky, R. S. Stoika // Ukrainian Biochemical Journal, - 2015. - Vol. 87, No 2. – P. 122–132. (*Особистий внесок здобувача: розроблення методик синтезу ПЕГ-вмісного кополімеру, встановлення його структури, аналіз характеристик, участь у обговоренні результатів*).
2. Hepatic metallothioneins in molecular responses to cobalt, zinc, and their nanoscale polymeric composites in frog *Rana ridibunda*/ H. Falfushynska, L. Gnatyshyna, O. Fedoruk, **N. Mitina**, A. Zaichenko, O. Stoliar, R. Stoika// Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology. – 2015. – Vol.172–173. - P. 45–56 (*Особистий внесок здобувача: розроблення методик синтезу та синтез поверхнево-активного пероксидвмісного полікатионіту, аналіз структурних та колоїдно-хімічних характеристик, участь у обговоренні результатів*).
3. Genetic transformation of moss *Ceratodon purpureus* by means of polycationic carriers of DNA/ N. S. Finiuk, A. Y. Chaplya, **N. Y. Mitina**, N. M. Boiko, O. V. Lobachevska, O. S. Miahkota, A.I.Yemets, Ya.B.Blume, O.S.Zaichenko, R.S. Stoika.// Cytology and Genetics. - 2014. - Vol. 48(6). – P. 345-351. (*Особистий внесок здобувача: методики синтезу та синтез катионактивних блок кополімерів, аналіз структури та колоїдно-хімічних властивостей блок-кополімерів, участь у обговоренні результатів та написанні статті*).
4. Responses of hepatic metallothioneins and apoptotic activity in *Carassius auratus gibelio* witness a release of cobalt and zinc from waterborne nanoscale composites/ H. Falfushynska, L. Gnatyshyna, O. Turta, O. Stoliar, **N. Mitina**, A. Zaichenko, R. Stoika // Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol. – 2014. –Vol.160. – P. 66-74. (*Особистий внесок здобувача: синтез катионактивних кополімерів та метало комплексів на їх основі, встановлення структури та складу кополімерів участь у обговоренні результатів*).
5. Enhanced anticancer activity and circumvention of resistance mechanisms by novel polymeric/phospholipidic nanocarriers of doxorubicin/ Y. Senkiv, A. Riabtseva, P. Heffeter, N. Boiko, R. C. Kowol, U. Jungwith, Y. Shlyakhtina, S. G. Garasevych, **N. Mitina**, W. Berger, A. Zaichenko, R. Stoika // Journal of Biomedical Nanotechnology. - 2014. - Vol.10, No 7. – P. 1369-1381. (*Особистий внесок здобувача: аналіз структури ПЕГ-вмісних розгалужених кополімерів та комплексів з доксорубіцином, аналіз колоїдно-хімічних властивостей кополімерів та їх комплексів з доксорубіцином, участь у обговоренні результатів*).
6. Nanoformulation Improves Activity of the (pre)Clinical Anticancer Ruthenium Complex KP1019/ P. Heffeter, A. Riabtseva, Y. Senkiv, C. R. Kowol, W. Körner, U. Jungwith, **N. Mitina**, B. K. Keppler, T. Konstantinova, I. Yanchuk, R. Stoika, A. Zaichenko, W. Berger // Journal of Biomedical Nanotechnology. – 2014. - Vol.10, No 5 – P. 877-84. (*Особистий внесок здобувача: аналіз властивостей кон'югатів ПЕГ-вмісних кополімерів та сполуки KP1019 і встановлення механізму кон'югації цього препарату з полімером, участь у обговоренні результатів*).
7. Biophysical Study of Novel Oligoelectrolyte Based Non-viral Gene Delivery Systems to Mammalian Cells/ S. Z. Ficen, Z. Guler, **N. Mitina**, N. Finyuk, R. Stoika, A. Zaichenko, S. E. Ceylan. // The Journal of Gene Medicine. – 2013. - Vol.15, No 5 – P. 193–204. (*Особистий внесок здобувача: синтез катионактивного розга-*

луженого полімерного носія, аналіз його структури, молекулярно-масових та колоїдно-хімічних характеристик, участь у обговоренні результатів).

8. Дія вільного та зв'язаного з полімерним носієм доксорубіцину на клітини лінії НСТ 116 колоректальної карциноми людини./ Ю. В. Сеньків, П. Геффетер, А. О. Рябцева, Н. М. Бойко, **Н. Є. Мітіна**, О. С. Заїченко, В. Бергер, Р. С. Стойка. // Український біохімічний журнал. – 2013. - Т. 85, № 2. – С. 36-47. (Особистий внесок здобувача: розроблення методик синтезу ПЕГ-вмісного кополімеру, аналіз структури кополімеру, участь у обговоренні результатів).
9. A novel method for genetic transformation of yeast cells using oligoelectrolyte polymeric nanoscale carriers/ Y. Filyak, N. Finiuk, **N. Mitina**, O. Bilyk, V. Titorenko, O. Hrydzhuk, A. Zaichenko, R. Stoika // BioTechniques. – 2013. - Vol. 54, No 1. - P. 35–43. (Особистий внесок здобувача: аналіз структури розгалуженого катіонактивного носія, колоїдно хімічні характеристики водних розчинів полімерного носія та його поліплексів з ДНК, участь у обговоренні результатів).

Патенти України:

1. Пат. 109158 Україна (на винахід), МПК6 C01F 17/00, C07C 409/00, C08F 26/00, C01B 25/30, C09K 11/02, B82B 1/00, B82Y 30/00. Спосіб одержання наночастинок фосфату лантану, допованих катіонами рідкісноземельних елементів, з функціональною оболонкою/ О. С. Заїченко, О. В. Шаповал, **Н. Є. Мітіна**, В. В. Вістовський, А. С. Волошиновський, О. В. Гектін, П. М. Жмурін, Р. Р. Панчук, Р. С. Стойка; - № a201306596; заявл. 27.05.2013; опубл. 27.07.2015, Бюл.№ 14, 8 с. (Особистий внесок здобувача: синтез полімерів розгалуженої та лінійної блочної структури та одержання міцелярних структур на їх основі, участь у обговоренні результатів експериментів і оформлення заявки).
2. Пат. 108769 Україна (на винахід), МПК6 C01F 17/00, B01J 13/14, B01J 13/14, B82Y 30/00. Спосіб одержання наночастинок фториду гадолінію з функціональною полімерною оболонкою/ О. С. Заїченко, О. В. Шаповал, **Н. Є. Мітіна**, В. В. Вістовський, А. С. Волошиновський, О. В. Гектін, П. М. Жмурін; - № a201306591; заявл. 27.05.2013; опубл. 10.06.2015, Бюл.№ 11, 7 с. (Особистий внесок здобувача: синтез полімерів розгалуженої структури та формування міцелярних структур на їх основі, участь у обговоренні результатів експериментів і оформлення заявки).
3. Пат. 51916 (на корисну модель) Україна, МПК6 C12N 15/88, C12N 15/90. Спосіб введення нуклеїнових кислот у клітини дріжджів/ Є. З. Філяк, Р. С. Стойка, О. С. Гриджук, І. І. Страмик, О. С. Заїченко, **Н. Є. Мітіна**, Л. А. Ізюмова, З. Я. Надашкевич - № u201000286; заявл. 14.01.2010; опубл. 10.08.2010, Бюл. № 15, 5 с. (Особистий внесок здобувача: синтез полімерних носіїв для отримання комплексів з ДНК, визначення структурних та молекулярно-масових характеристик, участь у обговоренні результатів експериментів і оформлення заявки).

АНОТАЦІЯ

Мітіна Н.Є. Синтез поліпероксидів блочної та розгалуженої будови і супрамолекулярні структури на їх основі.- На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора хімічних наук за спеціальністю 02.00.06 – хімія високомолекулярних сполук. Національний університет «Львівська політехніка», Міністерство освіти і науки України, Львів, 2016.

Дисертаційна робота присвячена вирішенню наукової проблеми цільового синтезу поверхнево-активних поліпероксидів та функціональних кополімерів розгалуженої та блочної будови і на їх основі супрамолекулярних структур, міцел та поліелектролітних комплексів, з прогнозованими розміром, морфологією. Вказано шляхи контролю архітектури, молекулярно-масових та колоїдно-хімічних характеристик нових кополімерів та підвищення ефективності зв'язування, доставки та терапевтичної дії біологічно активних речовин супрамолекулярними структурами на їх основі.

В результаті поглибленого дослідження радикальних та нерадикальних реакцій нових поліпероксидів, з бічними та кінцевими пероксидними та іншими реакційними функціональними групами як прекурсорів, розроблено стратегію та експериментальні методи отримання функціональних поверхнево-активних олігомерів та полімерів. Досліджені кінетичні особливості генерування вільних радикалів синтезованими макро-

ініціаторами в органічних розчинниках. Встановлено, що реакційна здатність макроініціаторів залежить від наявності у структурі об'ємного бігного ПЕГ ланцюга, а також природи іоногенних груп (катіонних чи аніонних) у складі поліелектролітних макроініціаторів, природи та полярності розчинника, що обумовлює можливість контролю кінетичних параметрів прищеплювальної полімеризації і, як наслідок, отримання гребенеподібних функціональних полімерів та кополімерів із заданої будовою. Запропоновано механізм та кінетична схема отримання функціональних макроініціаторів з кінцевою пероксидною групою методом низькотемпературної полімеризації, ініційованої окисно-відновними системами (ОВІС) аліфатичних спиртів та поліетиленгліколів з комплексними солями Ce(IV) в присутності пероксидовмісного телогену. Встановлено, що факторами, які визначають поверхневу активність нових гребенеподібних та блочних кополімерів, розмір, заряд та морфологію утворюваних ними міцелоподібних структур в розчині, є довжина, функціональність та заряд бічних ланцюгів та блоків кополімерів, поєднання в молекулі неіонних та поліелектролітних ланцюгів та блоків, які в свою чергу визначають конформацію та кооперативну взаємодію макромолекул між собою. Результатом зв'язування протипухлинних препаратів з ПЕГ-вмісними гребенеподібними носіями є суттєве зменшення кардіо-, гепато- і нефротоксичності утворюваних нанорозмірних препаратів, надання їм здатності долати набуту резистентність клітин до ліків, зниження до десяти разів ефективної терапевтичної дози. Синтетичні полікатіоніти гребенеподібної та блочної будови є малотоксичними порівняно з комерційними носіями для доставки нуклеїнових кислот, утворюють стабільні поліплекси, які захищають ДНК та РНК від дії ензимів при транспортуванні та забезпечують ефективну доставку генетичного матеріалу в клітини ссавців, дріжджів, бактерій та рослин.

Ключові слова: поліфункціональні макроініціатори, разгалужені кополімери, прищеплювальна полімеризація, супромолекулярні структури, носії лікарських препаратів і нуклеїнових кислот.

АННОТАЦИЯ

Митина Н.Е. Синтез полипероксидов блочного и разветвленного строения и супрамолекулярные структуры на их основе.- На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.06 - химия высокомолекулярных соединений. Национальный университет «Львовська політехніка», Министерство образования и науки Украины, Львов, 2016.

Диссертационная работа посвящена актуальной проблеме синтеза новых полифункциональных макроинициаторов с боковыми и концевыми пероксидными группами и, на их основе, разветвленных и линейных блочных полиамфолитов, а также созданию и исследованию супрамолекулярных структур, которые образуют эти полимеры в растворе. Показано, что синтезированные сополимеры могут быть использованы как эффективные носители лекарственных препаратов, нуклеиновых кислот.

Для синтеза поверхностно-активных гребнеобразных полипероксидов, которые сочетают в структуре боковые неионные ПЭГ, полиэлектролитные цепи и пероксидные фрагменты, разработаны и исследованы комплексные подходы, состоящие из радикальных и нерадикальных методов получения. Показана зависимость кинетических характеристик полимеризации, инициированной макроинициаторами, от природы и полярности растворителя или полярности мономера, что обуславливает воз-

возможность контроля кинетических параметров прививочной полимеризации и, как следствие, получение гребнеобразных функциональных полимеров с заданной макро- и микроструктурой, степенью прививки и длиной боковых цепей. Установлены основные закономерности и предложен механизм и кинетическая схема низкотемпературной полимеризации, инициированной окислительно-восстановительными системами алифатических спиртов и полиэтиленгликолей с комплексными солями Ce(IV) в присутствии пероксидсодержащего телогена. Определены кинетические закономерности получения блок-сополимеров методами радикальной полимеризации, используя макроинициаторы с концевым пероксидным фрагментом. Установлено, что факторами, которые определяют поверхностную активность новых гребнеобразных и блочных сополимеров, размер, заряд и морфологию образуемых ими структур в растворе, является длина, функциональность и заряд боковых цепей и блоков сополимеров, сочетание в молекуле неионных и полиэлектролитных цепей и блоков, которые в свою очередь определяют конформацию и кооперативное взаимодействие макромолекул между собой. Результатом связывания противоопухолевых препаратов с ПЭГ-содержащими гребнеобразными носителями является существенное уменьшение кардио-, гепато- и нефротоксичности создаваемых наноразмерных препаратов, придание им возможности преодолевать приобретенную резистентность клеток к лекарствам, снижение до десяти раз эффективной терапевтической дозы. Синтетические поликатиониты гребнеобразного и блочной строения малотоксичны по сравнению с коммерческими носителями для доставки нуклеиновых кислот, образуют стабильные полиплексы, которые защищают ДНК и РНК от воздействия ферментов при транспортировке и обеспечивают эффективную доставку генетического материала в клетки млекопитающих, дрожжей, бактерий и растений.

Ключевые слова: полифункциональные макроинициаторы, разветвленные сополимеры, прививочная полимеризация, супромолекулярные структуры, носители лекарственных препаратов и нуклеиновых кислот.

SUMMARY

Mitina N.E. Synthesis of block and branched polyperoxides and supramolecular structures on their basis. - On the rights of a manuscript.

Thesis of a doctoral degree in chemical sciences, specialty 02.00.06 – Chemistry of Macromolecular Compounds. Lviv Polytechnic National University, Ministry of Education and Science of Ukraine, Lviv, 2016.

The thesis is devoted to the solution of scientific problem of target synthesis of polyperoxide surfactants and functional copolymers of branched and block structure and derived supramolecular structures, micelles and interpolyelectrolyte complexes with predictable size and morphology. The approaches for controlling the architecture, molecular-weight and colloidal characteristics of novel copolymers, as well as for increasing the efficiency of binding, delivery and therapeutic effect of bioactive compounds by supramolecular structures based on these copolymers are described.

Comprehensive study of radical and nonradical reactions of novel polyperoxides with side and terminal peroxide or other reactive functional groups as polymer precursors allowed to develop the strategy and experimental methods of functional surface-active oligomers and polymers obtaining. Kinetic peculiarities of free radicals generation by synthesized macroinitiators in organic solvents were studied. Changes of kinetic characteristics of

polymerization of monomers with different polarity were shown in the case of its initiation by macroinitiators containing PEG chains. Introduction of large side PEG chain in polymer structure leads to the increase of rate constants of polymer thermal decomposition and change of kinetic parameters of polymerization due to the localization of elementary polymerization stages inside restricted zones, formed by macroinitiator molecules after achieving their certain concentration. It was found, that the reactivity of oligoelectrolyte macroinitiators depended on the nature of ionic (cationic or anionic) groups they contain, nature and polarity of solvent that provides possibility to control kinetic parameters of grafted polymerization and, as a result, to obtain comb-like functional polymers and copolymers with desired macro- and microstructure, grafting density and length of side chains. Mechanism and kinetic scheme of functional macroinitiators with terminal peroxide groups obtaining via low-temperature polymerization, initiated by redox systems (RS) of aliphatic alcohols or PEG and Ce(IV) complex compounds in the presence of peroxide telogen has been proposed. Free radical generation by macroinitiators with terminal peroxide groups and their reactions of polymerization initiation was studied. Dependency of efficiency, initiation rate and ratio between different mechanism of radical termination on reducing agents nature, concentration of RS and polymerization topochemistry allowed controlling polymerization rate, yield of target block-copolymers with terminal peroxide moiety and molecular-weight characteristics of polymers. Kinetic regularities of block-copolymers formation via radical polymerization, initiated by macroinitiators with terminal peroxide groups were determined. As it was found, the length, functionality and charge of side polymer chains and blocks of copolymers, combination of nonionic and polyelectrolyte chains and blocks that, in turn, determines conformation and cooperative interaction of macromolecules are the main factors affecting the surface activity of novel comb-like and block-copolymers, as well as size, charge and morphology of formed by these polymers micelle-like structures (MLS) in solutions. Comb-like copolymers that didn't contain PEG heterochain formed smaller MLS (more compact structures) as compared with copolymers with PEG combs. Complexes of drugs with studied comb-like copolymers of different structure were formed by various mechanisms that was proved by different (from negative to positive) values of ξ -potentials, change of MLS morphology and decrease of its size due to formation of polymer – Dox complex. Formation of interpolyelectrolyte complexes of DNA and polymers led to the significant decrease of hydrodynamic diameters of polyplexes compared to free DNA. Negative ξ -potential, that is typical for free DNA, changes to positive after formation of salt complex with polymer that is very important in terms of interaction with cell membrane. Conjugation of anticancer drugs with PEG-contained comb-like polymer carriers resulted in essential decrease of cardio-, hepato- and nephrotoxicity of formed nanoscale systems, ability to overcome acquired resistance of cells to drugs, reducing (up to 10 times) the effective therapeutic dosage. Synthesized cationic polymers with comb-like and block structure are characterized by lower toxicity compared to commercial carriers for DNA transportation, form stable polyplexes, which are able to protect DNA and RNA against the enzymatic cleavage during transportation to the cell membrane and provide efficient delivery of genes (genetic material) inside mammalian, yeast, bacteria and plant cells

Keywords: polyfunctional macroinitiators, branched copolymers, grafted polymerization, supramolecular structures, carriers of drugs and nucleic acids.