НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ «ЛЬВІВСЬКА ПОЛІТЕХНІКА» МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

. -

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

ПАЮК ОЛЕНА ЛЕОНІДІВНА

УДК 541.64; 544.777; 541.69/.697

ДИСЕРТАЦІЯ

Синтез та властивості поверхнево-активних блочно-гребенеподібних кополімерів на основі ПЕГ- та фторовмісних метакрилатів

02.00.06 - хімія високомолекулярних сполук

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і *т*екстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

____О.Л. Паюк

Науковий керівник Заіченко Олександр Сергійович доктор хімічних наук, провідний науковий співробітник



АНОТАЦІЯ

Паюк О. Л. Синтез та властивості поверхнево-активних блочногребенеподібних кополімерів на основі ПЕГ- та фторовмісних метакрилатів. – Кваліфікована наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.06 - хімія високомолекулярних сполук. – Національний університет "Львівська політехніка", Міністерство освіти і науки України, Львів, 2019.

Дисертація присвячена синтезу та дослідженню нових поверхнево-активних кополімерів блочно/гребенеподібної будови, використовуючи попередньо отримані гребенеподібні полімери з бічними поліетиленгліколевими та фтороалкільними замісниками та кінцевими реакційними фрагментами похідних ізопропілбензену. Завдяки останнім, одержані гребенеподібні макромолекули були використані як прекурсори для прищеплення блоків синтетичних або природних полімерів методом радикальної або нерадикальної реакції. В роботі кінетичні особливості синтезу гребенеподібних досліджено полімерівпрекурсорів в присутності функціональних передавачів ланцюга (ФПЛ) і встановлено можливості контролю структурних, молекулярно-масових та колоїдно-хімічних характеристик нових кополімерів. Значну увагу приділено вивченню утворення міцел і міжмолекулярних комплексів з прогнозованими розміром і морфологією. Показано, що синтезовані полімери є ефективними протиракових носіями препаратів, білків, нуклеїнових кислот та флуоресцеїномічених олігонуклеотидів, що має практичну цінність при створенні водних міцелярних систем доставки терапевтично активних речовин та може бути використано при розробці нових підходів для лікування онкологічних захворювань, генної інженерії, мічення та візуалізації біологічних об'єктів.

У першому розділі наведено детальний аналіз літературних джерел, що присвячені синтезу кополімерів комплексної архітектури, зокрема графт- та/або

2

блок-кополімерів з бічними фторалкільними або поліетиленгліколевими ланцюгами, та шляхи практичного використання матеріалів на їх основі.

У другому розділі подано інформацію про використані реагенти, наведено експериментальні методики синтезу, кінетичних досліджень, очищення та характеристики полімерів та/або систем доставки ліків, білків, нуклеїнових кислот та олігонуклеотидів.

Третій розділ присвячений контрольованому синтезу телехелатних гребенеподібних макромолекул з бічними ПЕГ- або фторалкільними ланцюгами та отриманню на їх основі блочно-гребенеподібних кополімерів. Досліджено цільовий синтез гребенеподібних полімерів з кінцевими реакційними групами полімеризацією ПЕГ- або фторалкіл-вмісних метакрилатів в присутності ФПЛ та поверхнево-активних кополімерів блочно/гребенеподібної будови, отриманих на основі попередньо синтезованих гребенеподібних макромолекул. Показано вплив довжини ПЕГ- або фторалкіл-вмісного замісника макромолекул. Показано вплив довжини ПЕГ- або фторалкіл-вмісного замісника макромолекул. Показано вплив довжини ПЕГ- або фторалкіл-вмісного замісника макромолекул. Показано вплив довжини брагмент до зміни не лише молекулярно-масових характеристик полімеру, а і до іншого виходу телехелатних полімерів, які містять кінцевий функціональний фрагмент ФПЛ. Встановлено, що для процесу полімеризації ПЕГ-вмісних метакрилатів (ПЕГМА) є характерним дифузійний контроль утворення та обриву полімерних радикалів на молекулах ФПЛ в локальних зонах підвищеної в'язкості.

Отримані гребенеподібні полімери з кінцевою реакційноздатною групою (пероксидною, епоксидною, амінною) були успішно використані в якості макромолекул-прекурсорів при синтезі кополімерів комплексної архітектури, що поєднують в своїй будові ланцюги лінійної та гребенеподібної будови. Так, досліджено реакції прищеплювальної полімеризації функціональних мономерів, ініційованої гребенеподібними полімерами з кінцевим пероксидним фрагментом. Показана можливість отримання блок-кополімерів з кінцевими функціональними фрагментами (наприклад, епоксидними), використовуючи відповідні похідні і-пропілбензену. Встановлено, що макромолекулярна природа телехелатних макроініціаторів зумовлює локалізацію елементарних стадій полімеризації у колоїдних зонах підвищеної в'язкості при полімеризації гідрофільних мономерів в присутності похідних і-пропілбензену, що призводить до збільшення швидкості полімеризації та кількості макромолекул з кінцевими функціональними фрагментами.

Запропоновано альтернативний підхід до синтезу блок-кополімерів в результаті реакції між кінцевими функціональними групами (наприклад, епоксидної та аміногрупи) у складі попередньо-синтезованих макромолекулпрекурсорів.

Методами IЧ- та ЯМР-спектроскопії підтверджено будову макромолекул після кожного етапу синтезу. Досліджено молекулярно-масові характеристики та функціональність полімерів за допомогою гель-проникної та газо-рідинної хроматографії відповідно.

У четвертому розділі розглянуто колоїдно-хімічні властивості амфіфільних гребенеподібних кополімерів з бічними ПЕГ-ланцюгами та блок-кополімерів на їх основі, блок-кополімерів з гідрофобним фторовмісним блоком.

Основними параметрами будови гребенеподібних ПЕГ-вмісних полімерів, котрі визначають їх розчинність, поверхневу активність, ступінь агрегації, розміри та морфологію утворюваних у розчині (над)молекулярних структур є довжини бічних та основних макромолекулярних ланцюгів. Встановлено, що значний вплив на розчинність гребенеподібних ПЕГ-вмісних полімерів, розміри та морфологію утворюваних ними міцелярних структур у водному розчині має щільність розташування бічних ПЕГ-ланцюгів у полімері. За рахунок близькості знаходження бічних ПЕГ, доступ молекул води для їх ефективної гідратації є дещо утрудненим внаслідок слабких гідрофобних та/або водневих зв'язків між етиленоксидними фрагментами. З метою запобігання взаємодії бічних ланцюгів між собою та, відповідно, покращення розчинності у водному середовищі, у представленій роботі наведено два підходи: перший підхід полягає у синтезі кополімерів 3 ΠΕΓΜΑ, які рівномірно розподілені ланками вздовж кополімерного ланцюга та не утворюють блоків, другий – отримання адуктів взаємодії гребенеподібних ПЕГ-вмісних кополімерів з одноосновними карбоновими кислотами аліфатичного ряду. В обох випадках спостерігалась зміна морфології міцелярного ядра, в порівнянні з вихідним полі(ПЕГМА), що було підтверджено методами рентгеноструктурного аналізу. Цей фактор визначає здатність синтезованих гомо-/кополімерів та адуктів з карбоновими кислотами до солюбілізації гідрофобного барвника Судану (III).

Показано, що поверхнева активність, розміри та морфологія полімерних міцел амфіфільних диблок-кополімерів гребенеподібної та блочної будови з бічними фторалкільними або ПЕГ-ланцюгами визначаються природою, зарядом та довжинами бічних ланцюгів та прищепленних блоків.

Встановлено, що довжина бічних ПЕГ-ланцюгів, як і у випадку вихідних полі(ПЕГМА), є ключовим чинником котрий визначає схильність до утворення блок-кополімером на основі полі(ПЕГМА) з прищепленим гідрофільним ступеню впорядкування. полімером, агрегатів вищого Показано, шо блочно/гребенеподібні кополімери з гребенеподібним фторалкіл-вмісним блоком мають підвищену схильність до внутрішнього мікрофазного розділення, з утворенням міцел із фторалкіл-вмісним ядром та гідрофільною оболонкою з блоків на основі прищеплених гідрофільних полімерів.

Синтезовані кополімери блочно/гребенеподібної будови здатні утворювати міжмолекулярні комплекси іншими речовинами та/або 3 природного синтетичного походження. Так, підтверджено формування міжмолекулярних інтерполіелектролітних комплексів між блоком полі(N,N-(диметиламіно)етил метакрилату) (полі(ДМАЕМ)) у складі блочно/гребенеподібних кополімерів та нуклеїновими кислотами. Досліджено руйнування міжмолекулярних асоціатів лізоциму внаслідок їх гідрофобної взаємодії з фторалкілвмісним блоком у складі полі(фторалкілметакрилат)-блок-полі(N-вінілпірролідон) (полі(FMA)-блокполі(NBП)), в той час як «вивільнені» молекули білка надалі утворюють міжмолекулярні комплекси з гідрофільними блоками полі(NBП).

Область практичного використання цільових блочно/гребенеподібних кополімерів визначається особливостями їх будови: природою бічних ланцюгів

(амфіфільних ПЕГ- або гідрофобних фторалкілвмісних), прищепленого гідрофільного лінійного блоку (неіонного полі(NBП) або полікатіонного полі(ДМАЕМ)), типом кінцевої функціональної групи (епоксидної, пероксидної або амінної).

У розділі приведені результати фізіологічної п'ятому активності отриманих водорозчинних кополімерів з полі(етилен гліколевими) або фторалкільними ланцюгами та водних систем доставки на їх основі. Так, блоккополімери з гідрофільним полікатіонним блоком показали високу ефективність як невірусні вектори для доставки генетичного матеріалу в клітини еукаріотів; міжмолекулярні комплекси полімер...лізоцим продемонстрували збереження антибактерійної дії вихідного білка по відношенню до штаму бактерій Staphylococcus aureus; триблок-кополімери, утворені в результаті взаємодії кінцевої епоксидної групи у диблок-кополімерах полі(фторалкілметакрилат)блок-полі(N-вінілпірролідон) та амінної функціональності у флуоресцеїнміченому олігонуклеотиді були успішно використані для детекції та мічення штаму бактерій Pseudomonas putida. Гребенеподібні ПЕГ-вмісні полімери досліджувались в якості носіїв у складі міцелярних систем доставки антрациклінового антибіотику Доксорубіцину. Показано, що використання отриманих міцелярних систем доставки Доксорубіцину підвищує його терапевтичну ефективність щодо ліній неопластичних клітин при нижчих концентраціях. Усі експерименти на біологічних об'єктах проводились *in vitro*.

Ключові слова: ПЕГ- та фторовмісні метакрилати, функціональні передавачі ланцюга, амфіфільні кополімери, полімерні міцели, міжмолекулярні комплекси, системи доставки ліків та нуклеїнових кислот.

ABSTRACT

Paiuk O. L. Synthesis and properties of surface-active block/comb-like copolymers based on PEG- and fluorine-containing methacrylates. – On the rights of manuscript.

6

The thesis for obtaining a degree of Candidate of Sciences in Chemistry (PhD), speciality 02.00.06 «Chemistry of High-Molecular Compounds» – Lviv Polytechnic National University, Ministry of Education and Science of Ukraine, Lviv, 2019.

The dissertation is devoted to the synthesis of surface-active copolymers of block/comb-like structure, by using of previously obtained macromolecules with pendant polyethylene glycol and fluoroalkyl substituents and terminal reactive fragments of isopropylbenzene derivatives. Thanks to recent, obtained comb-like polymers were used as precursors for grafting of synthetic or natural polymeric blocks by radical or nonradical reactions. The kinetic peculiarities of comb-like polymeric precursors synthesis in the presence of functional chain transfer agents (FCT) were investigated and the possibilities of controlling the structural, molecular-mass and colloid-chemical characteristics of new copolymers were established. Considerable attention focused on studying of micelles or complexes formation with predictable size and morphology. It was shown, that synthesized comb-like and complex macromolecules were effective carriers of anticancer drugs, proteins, nucleic acids and fluorescence-labeled oligonucleotides. It has practical implications for creating of micellar drug delivery systems and can be used in the field of novel approaches development for cancer treatment, genetic engineering, biological objects labeling and imaging.

Detail analyzes of literary sources, which are dedicated to the synthesis of complex polymers (in particular graft- and/or block-copolymers) with fluoroalkyle or polyethylene glycol side chains is shown in **the first chapter**. The ways of practical usage of materials based on theirs are also considered.

Information about using reagents, experimental methods and kinetic studies of synthesis, purification and characterization of polymers and / or delivery systems for drugs, proteins, nucleic acids, and oligonucleotides is noted in the second chapter.

The third chapter is devoted to the controlled synthesis of telechelic comb-like macromolecules with PEG- or fluoroalkyle side chains and obtaining of block/comb-like copolymers based on them. Target synthesis of comb-like polymers with terminal reactive groups via PEG- or fluoroalkyl-containing methacrylates polymerization in

presence of FCT had been investigated. Controlled synthesis of surface-active block/comb-like copolymers, based on previously synthesized comb-like macromolecules, had been studied. The influence of side-substitue-length in macromer on kinetic parameters of polymerization process, specifically alteration of polymeric radicals termination mechanism, leads to changing not only molecular weight characteristics of final polymer, but also the yield of macromolecules with functional terminal fragment of FCT was shown. It was established, that diffusion control of formation and termination of polymeric radicals on CTA molecules into local zones with high viscosity was intrinsic for PEG-methacrylates radical polymerization.

Obtained comb-like polymers with a terminal reactive group (peroxide-, epoxideor amine) were successfully used as macromolecules-precursors at synthesis of polymers with complex architecture, which combine linear and comb-like chains. Thus, grafted polymerization reactions of functional monomers, initiated by comb-like polymers with a terminal peroxide moiety, were investigated. The possibility of obtaining block-copolymers with terminal functional fragments (for example, epoxidic) was shown by using of appropriate i-propylbenzene derivatives. It was established that macromolecular origin of telechelic macroinitiators determined of polymerization elemental steps localization in colloidal zones with high viscosity which led to increasing of polymerization rate and number of macromolecules with terminal functional fragments. We observed it during hydrophilic monomers polymerization, initiated by obtaining terminal polyperoxides, at presence of functional isopropyl benzene derivatives (for example, epoxidic).

An alternative approach to the synthesis of block-copolymers via interaction of functional terminal fragments (for example, epoxide or amine) in the composition of pre-synthesized macromolecules-precursors has been proposed.

The structures of macromolecules after each step of synthesis were confirmed by IR and NMR spectroscopy. The molecular-mass characteristics and functionality of polymers were investigated by gel-permeation and gas-liquid chromatography, respectively. In **the fourth chapter** were considered colloidal-chemical properties of amphiphilic comb-like copolymers with PEG-side chains and block-copolymers based on them, of block-copolymers with hydrophobic fluorine-containing block.

Solubility, surface activity, degree of aggregation, sizes and morphology of the formed in solution supramolecular structures were determined by the main parameters of comb-like PEG-containing polymeric structure: the lengths of side and main macromolecular chains. The significant impact onto comb-like PEG-containing polymers solubility, sizes and morphology of formed by them micellar structures in aqueous solution has the density arrengment of PEG-side chains in polymer. Denser PEG side chains location in the polymer had a significant effect on the solubility of comb-like PEG-containing polymers, sizes and morphology of the micellar structures formed by them in aqueous solution. Due to closer location of pendant PEG, access of water molecules for side chains effective hydration was labored. It is explained by weak hydrophobic and / or hydrogen bonds between ethylene oxide moieties. In present thesis are shown two approaches for preventing side chains interacting with each other and, therefore, improving the solubility in aqueous medium: the first approach consists in synthesis of copolymers with PEGMA units, which evenly distributed along the copolymer chain, and do not form blocks; the second – producing of adducts by comb-like PEG-containing copolymers interaction with monobasic aliphatic carboxylic acids. In both cases, micellar core morphology changed in comparison with micellar structures formed by original poly(PEG-methacrylate). This factor determines an ability of synthesized homo-/copolymers and their aducts with carboxylic acids to solubilize hydrophobic dye Sudan (III).

Surface activity, sizes and morphology of polymeric micelles formed by amphiphilic diblock-copolymers of block/comb-like structure with fluoroalkyl or PEG side chains were determined by origin, charge and lengths of side chains and grafted blocks.

It was established, that PEG-side chain length, as in the case of the original poly(PEG-methacrylates), was a key factor that determined the propensity to form higher-order aggregates from poly (PEG-methacrylate)-*block*-poly(N,N-

(dimethylamino)ethyl methacrylate) block-copolymers. It was shown, that block/comb-like copolymers with comb-like fluorine-containing blocks had higher tendency to internal microphase separation and formation of micelles with a fluoroalkyl-containing core and hydrophilic shell from grafted hydrophilic blocks.

Synthesized block-/comb-like copolymers can form intermolecular complexes with other substances of natural and / or synthetic origin. Thus, interpolyelectrolyte complexes formation between nucleic acids and poly(N,N-(dimethylamino) ethyl methacrylate)s block in block/comb-like polymer was confirmed. Intermolecular lysozyme associates decomposition established by their hydrophobic interaction with fluoroalkyle-containing block in poly(fluoroalkyle methacrylate)-block-poly(N-vinylpyrrolidone). At the same time, released protein molecules form intermolecular complexes with hydrophilic poly(N-vinylpyrrolidone) blocks subsequently.

The area of final block/comb-like copolymers practical usage determined by their composition peculiarities: side chains origin (amphiphilic PEG- or hydrophobic fluoroalkyle-containing), grafted hydrophilic linear block nature (nonionic poly(N-vinylpyrrolidone) or polycationic poly(N,N-(dimethylamino) ethyl methacrylate)s block), terminal functuinal group type (epoxy-, peroxy- or amino-).

In fifth chapter are presents physiological activity results of obtained watersoluble copolymers with polyethylene glycol or fluoroalkyl chains and aqueous delivery systems based on them. Thus, block-copolymers with hydrophilic polycationic block shown higher effectiveness as nonviral vectors for genetic material delivery into eucariotic cells, intermolecular polymer...lysozyme complexes demonstrated preserving an antibacterial action of the original protein against bacterial strain of Staphylococcus aureus; tertblock-copolymers formed by terminal epoxypoly(fluoroalkyle mathacrylate)-block-poly(poly(N-vinylpyrrolidone) group in diblock-copolymers and amine functionality of fluoorecsence-labeled oligonucleotide have been successfully used for detection and labeling of bacterial strain Pseudomonas putida. PEG-contained comb-like polymers were studied as carriers in micellar drug delivery composition of anthracycline antibiotic Doxorubicin. Usage of obtaining micellar delivery systems of doxorubicin has been shown to increase its

therapeutic efficacy to neoplastic cell lines at lower concentrations. All experiments on biological objects were performed *in vitro*.

Key words: PEG- and fluorine-containing methacrylates, functional chain transfer agents, amphiphilic copolymers, polymeric micelles, intermolecular complexes, delivery systems of drugs and nucleic acids.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

Статті у наукових фахових виданнях України:

1. Антимікробні природно-синтетичні кополімери на основі ксантанової камеді / О. Л. Паюк, О. С. М'ягкота, З. Я. Надашкевич, О. З. Комаровська-Порохнявець, О. С. Заіченко // Вісник Національного університету «Львівська політехніка». Серія: Хімія, технологія речовин та їх застосування. 2016. № 841. С. 410–418. (Особистий внесок: синтез та дослідження полімерів на основі полісахаридів та систем доставки антимікробних ліків, обговорення результатів, написання статті).

2. Синтез нових функціональних похідних кумінового спирту / Н. І. Кінаш, О. Л. Паюк, Л. В. Долинська, З. Я. Надашкевич, О. І. Гевусь // Вісник Національного університету «Львівська політехніка». Серія: Хімія, технологія речовин та їх застосування. 2017. № 868. С. 40–44. (Особистий внесок: дослідження реакційної здатності похідних кумінового спирту у реакціях передачі на зростаючий полімерний ланцюг, обробка експериментального матеріалу, обговорення результатів та участь у написанні статті).

3. Телехелатні олігопероксиди з бічними поліетилен гліколевими ланцюгами та сурфактанти блочно-розгалуженої будови на їх основі / О. Л. Паюк, Н. Є. Мітіна, З. Я. Надашкевич, Н. І. Кінаш, О. С. Заіченко // Вісник Національного університету «Львівська політехніка». Серія: Хімія, технологія речовин та їх застосування. 2018. № 886. С. 213–219. (Особистий внесок: синтез телехелатних олігомерів з кінцевою пероксидною групою, дослідження їх

властивостей, написання статті).

4. Гребенеподібні поліетиленглікольвмісні олігомерні сурфактанти з кінцевими реакційноздатними групами / О. Л. Паюк, Н. Є. Мітіна, Н. І. Кінаш, А. Б. Якимович, О. І. Гевусь, О. С. Заіченко // Український хімічний журнал. 2018. Т. 84, № 10. С. 98 – 106. (Особистий внесок: синтез амфіфільних гребенеподібних ПЕГ-вмісних макромолекул з кінцевою функціональною групою, дослідження їх властивостей, обробка результатів експериментів, написання статті).

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

5. Fluorine-containing polyamphiphiles of block structure constructed from synthetic and biopolymer blocks / **O. L. Paiuk**, N. Ye. Mitina, O. S. Myagkota, K. A. Volianiuk, N. Musat, G. Z. Stryganyuk, A. S. Zaichenko // Biopolymers & Cell. 2018. Vol. 34, N_{2} 3. P. 207–217. (Особистий внесок: синтез фторовмісних амфіфільних кополімерів, дослідження їх колоїдно-хімічних характеристик, одержання триблок-кополімерів з олігонуклеотидним блоком, обробка експериментальних даних, написання статті).

6. Структура та колоїдно-хімічні властивості полімерних поверхневоактивних речовин на основі поліетиленгліколь-вмісних макромерів / О. Л. Паюк, Н. Є. Мітіна, А. О. Рябцева, В. М. Гарамус, Л. В. Долинська, З. Я. Надашкевич, О. С. Заіченко // Вопросы химии и химической технологии. 2018. № 6. С. 63-71. (Особистий внесок: синтез ПЕГ-вмісних гребенеподібних полімерів різної мікроструктури, дослідження їх колоїдно-хімічних властивостей, обробка експериментальних даних, написання статті).

7. Target synthesis of functional biocompatible nanocomposites with "coreshell" sturcture / Zaichenko A., Mitina N., Miagkota O., Hevus O., Bilyi R., Stoika R., **Payuk O.**, Nadashkevych Z., Voloshinovskii A. // Chemistry & Chemical Technology. 2018. Vol. 12, N_{2} 1. P. 29–42. (Особистий внесок: дослідження колоїдно-хімічних характеристик водних дисперсій люмінесцентних частинок з прищепленою гідрофільною оболонкою, участь у написанні статті).

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

8. Fluorine-containing block/branched polyamphiphiles forming bioinspired complexes with biopolymers / **O. Paiuk**, N. Mitina, M. Slouf, E. Pavlova, N. Finiuk, N. Kinash, A. Karkhut, N. Manko, T. Gromovoy, O. Hevus, Yu. Shermolovich, R. Stoika, A. Zaichenko // Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. 2019. Vol. 174. P. 393-400. (Особистий внесок: синтез амфіфільних диблок-кополімерів з фторалкіл метакрилатним блоком та дослідження їх колоїдно-хімічних властивостей, особливостей формування комплексів з біополімерами, написання статті).

Статті у інших наукових періодичних виданнях України:

9. Histomorphology of organs activity of some enzymes in mice after immunization with polymer based on acrylic acid or aluminium hydroxide as adjuvants / M. R. Kozak, Yu.V. Martyn, A. V. Oliynyk, N. V. Kuzmina, D. D. Ostapiv, **O. L. Pajuk**, N. E. Mitina, O. S. Zaichenko, V. V. Vlizlo // Біологія тварин = The Animal Biology. 2018. Vol. 20, No1. P. 54 – 59. (Особистий внесок: синтез та дослідження колоїдно-хімічних характеристик систем доставки біологічно-активних речовин, участь у написанні статті).

Заявка на винахід:

10. Етери та естери кумінового спирту як передавачі кінетичного ланцюга в радикальній полімеризації / О. І. Гевусь, Н. І. Кінаш, О. С. Заіченко, Н. Є. Мітіна, О. С. М'ягкота, О. Л. Паюк // Заявка на винахід а 201706626 від 26.06.2017. (Особистий внесок: дослідження реакцій передачі кінетичних та матеріальних полімерних ланцюгів на функціональні передавачі ланцюга, аналіз отриманих результатів).

Апробація основних результатів дисертації:

11. Волянюк К. А., **Паюк О. Л.**, М'ягкота О. С. Фтор- та ПЕГ- вмісні полімери блочно-гребенеподібної будови: синтез, структурні та колоїдно-хімічні властивості // ІХ Українська наукова конференція студентів, аспірантів і

молодих вчених «Хімічні проблеми сьогодення». – Вінниця, 2016. С. 220. (Особистий внесок: синтез та дослідження властивостей блочногребенеподібних кополімерів, подання повідомлення).

12. М'ягкота О. С., Волянюк К.А., Паюк О.Л., Мітіна Н.Є., Кінаш Н.І., Решетняк О.В., Заіченко О.С. Синтез та властивості поверхнево-активних полімерів блочно-розгалуженої будови на основі ПЕГ- та фторовмісних макромерів // VIII Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання - 2016». – Харків, 2016. С. 142. (Особистий внесок: синтез та дослідження властивостей блочно-гребенеподібних кополімерів, подання повідомлення).

13. Paiuk O.L., Volianiuk K.A., Miagkota O.S., Mitina N.Ye., Zaichenko A.S. Synthesis and properties of amphiphilic block polymers with F- and PEG-contained side chains // Book of Abstracts International research and practice conference "Nanotechnology and nanomaterials" (NANO-2016).– Lviv, 2016. P. 189. (Особистий внесок: синтез та дослідження властивостей блочно-гребенеподібних кополімерів, подання повідомлення).

14. Miagkota O., Supruniuk P., **Paiuk O.**, Nadashkevich Z., Hevus O., Mitina N., Zaichenko A. Kinetic properties of radical polymerization initiated by Ce⁴⁺ - aliphatic alcohol redox system // Міжнародна науково-технічна конференція «Сучасні технології одержання та переробки полімерних матеріалів». – Львів, 2016. – С. 70. (Особистий внесок: синтез та дослідження полімерів, подання повідомлення).

15. Паюк О. Л., Волянюк К. А., Фінюк Н. С., М'ягкота О. С., Надашкевич З. Я., Мітіна Н. Є., Заіченко О. С. Нові невірусні полімерні носії нуклеїнових кислот на основі полі(ПЕГ-метакрилат) - блок-полі(ДМАЕМ) // VIII Міжнародна науково-технічна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених "Хімія та сучасні технології". – Дніпро, 2017. – Т. З, С. 19. (Особистий внесок: синтез полікатіонвмісних блок-кополімерів та дослідження їх властивостей, подання повідомлення).

16. Paiuk O. L., Volianiuk K. A., Finiuk N. S. Miagkota O. S., Nadashkevych

Z. Ya., Mitina N. Ye., Zaichenko A. S. Block/comb-like copolymers of perfluorochemical and dimethyl amino ethyl methacrylates as vectors for DNA delivery // Book of Abstracts VI International research and practice conference "Nanotechnology and nanomaterials" (NANO-2017). – Chernivtsi, Ukraine, 2017. – P. 640. (Особистий внесок: синтез полікатіонвмісних блок-кополімерів та дослідження їх властивостей, написання тез та представлення доповіді).

17. Zaichenko A. S., Mitina N. E., **Paiuk O. L**., Volianiuk K. A., Stoika R. S., Shermolovich Y. G., Hevus O. I., Grygorchak I. I. Designing and controlled assemblage of block and branched polymeric surfactants and supramolecular structures in liquids and on surfaces: potentials of application // Book of Abstracts International conference "Italian-Nordic Polymer Future". – Pisa, Italy, 2017. – P. 57. (*Особистий внесок: синтез кополімерів*).

18. Волянюк К. А., **Паюк О. Л.**, Мітіна Н. Є., Заіченко О. С., Решетняк О. В. Фторвмісні кополімери блочно-розгалуженої будови для біомедичного застосування // VII Міжнародна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених з хімії та хімічної технології. – Київ, 2018. - С. 74. (Особистий внесок: синтез кополімерів, написання повідомлення).

19. Paiuk O., Volianiuk K., Finiuk N., Sobko I., Shermolovich Yu., Mitina N., Stoika R., Zaichenko A. Block/comb-like copolymers with fluoroalkyl side chains for biomedical application // Book of Abstracts International research and practice conference "Frühjahrssymposium FJS – 2018". – Konstanz, Germany, 2018. – P. 167. (Особистий внесок: синтез та дослідження кополімерів, написання тез та представлення доповіді).

20. Волянюк К. А., **Паюк О. Л.**, Мітіна Н. Є., Заіченко О. С., Решетняк О. В. Гетеротелехелатні полімери на основі N-вінілпіролідону з фторованим та епоксидним фрагментами // XIII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії. – Харків, 2018. – С. 33. (Особистий внесок: синтез кополімерів та дослідження їх властивостей, подання повідомлення).

21. **Paiuk O.,** Volianiuk K., Sobko I., Nadashkevych Z., Mitina N., Zaichenko A. Synthesis, properties and application of amphiphilic copolymers based on

poly(fluoroalkylmethactylate)s with terminal peroxide group // Book of Abstracts 7th International youth science forum "LITTERIS ET ARTIBUS". - Lviv, Ukraine, 2017. – Р. 50. (Особистий внесок: синтез та дослідження кополімерів, написання тез та представлення доповіді).

22. Zaichenko A., Mitina N., Harhay K., **Paiuk O.**, Kinash N., Hevus O. Molecular assemblage of block/comb-like polyamphiphils and self-assemblies in liquids and on surfaces // IX Міжнародна науково-технічна конференція «Поступ в нафтогазопереробній та нафтохімічній промисловості». – Львів, 2018. – С. 159 - 160. (Особистий внесок: синтез кополімерів та дослідження їх властивостей, подання повідомлення).

23. Zaichenko A., Mitina N., Harhay K., **Paiuk O.**, Kinash N., Hevus O. Molecular "LEGO-like" assemblage of functional polyamphiphils of block/branched structures // Міжнародна наукова конференція «Молекулярна інженерія та комп'ютерне моделювання для нано- і біотехнологій: від наноелектроніки до біополімерів». – Черкаси, 2018. – С. 130 - 132. (Особистий внесок: синтез кополімерів та дослідження їх властивостей).

24. **Paiuk O.,** Volianiuk K., Mitina N., Riabtseva A., Haramus V., Dolynska L., Nadashkevych Z., Zaichenko A. Structure and colloidal-chemical properties of comblike polyethylene glycol-containing amphiphiles // Book of Abstracts Conference of young scientists at East West Chemistry Conference – 2018.– Lviv, Ukraine, 2018. – P. 77. (Особистий внесок: синтез та дослідження кополімерів, написання тез та представлення доповіді).

25. Paiuk O., Mitina N., Slouf M., Pavlova E., Finiuk N., Kinash N., Manko N., Gromovoy T., Hevus O., Shermolovich Yu., Stoika R., Zaichenko A. Fluorinecontaining block/branched polyamphiphils forming bioinspired complexes with biopolymers // Book of Abstracts International conference "East West Chemistry Conference – 2018". – Lviv, Ukraine, 2018. – P. 102. (Особистий внесок: синтез фторовмісних кополімерів та дослідження їх властивостей, написання та представлення доповіді).

26. Zaichenko O., Mitina N., Paiuk O., Hevus O., Harhay K., Kinash N.,

Finyuk N., Stoika R. Functional Block, Comb-like and Block/Branched Polyamphiphils: Combined Radical and Non-radical Routes of Controlled Synthesis // Book of Abstracts International conference "East West Chemistry Conference – 2018". – Lviv, Ukraine, 2018. – Р. 49. (Особистий внесок: синтез кополімерів та дослідження їх властивостей, подання повідомлення).

27. Mitina N., **Paiuk O.,** Riabtseva A., Finiuk N., Miagkota O., Skorohyd N., Harhay N., Kinash N., Stoika R., Zaichenko A. Bioactive Drug and DNA Bearing Functional Self-Assemblies Formed by Block, Branched and Block/Branched Polymeric Surfactants // Book of Abstracts International conference "East West Chemistry Conference – 2018".– Lviv, Ukraine, 2018. – P. 88. (*Особистий внесок: синтез кополімерів, подання повідомлення*).

28. Zaichenko A., Mitina N., **Paiuk O**., Volianiuk K., Kinash N., Harhay K., Kit Yu., Finyuk N., Hevus O., Stoika R. Bio-Inspired Functional Polymeric Amphiphils and Self-Assemblies Formed with Drugs, Peptides, Oligonucleotides and Nucleic Acids // Book of Abstracts International conference "East West Chemistry Conference – 2018".– Lviv, Ukraine, 2018. – P. 100. (Особистий внесок: синтез кополімерів, подання повідомлення).

29. Паюк О. Л., Волянюк К. А., Мітіна Н. Є., Кінаш Н. І., Гевусь О. І., Заіченко О. С. Нові підходи до синтезу блок-кополімерів: дизайн та контрольована збірка полімерів комплексної архітектури // ІХ Міжнародна науково-технічна конференція «Хімія та сучасні технології». – Дніпро, 2019. Т. ІІ. – С. 25. (Особистий внесок: синтез кополімерів комплексної архітектури, подання повідомлення).

3MICT

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ
ВСТУП25
РОЗДІЛ 1
1.2. Шляхи одержання гребенеподібних кополімерів з бічними
фторалкільними та/або полі(етилен гліколевими) ланцюгами
1.2.1. Синтез гребенеподібних кополімерів з бічними фторалкільними та
полі(етилен гліколевими) ланцюгами за методами «прищеплення до» та
«прищеплення від»
1.2.2. Синтез графт-кополімерів з бічними фторалкільними та полі(етилен
гліколевими) ланцюгами за методом полімеризації макромерів або їх
кополімеризації з низькомолекулярними комономерами
1.2.2.1. Полімеризація та кополімеризація ПЕГ-вмісних макромерів
метакрилатного типу (ПЕГ-МА)40
1.2.2.2. Полімеризація та кополімеризація фторалкіл-вмісних мономерів42
1.3. Синтез кополімерів блочної та/або комплексної архітектури з фторалкіл- або
ПЕГ-вмісними фрагментами45
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА
2.1. Вихідні речовини, матеріали та їх характеристика
2.2. Методики синтезів та експериментів
2.2.1.Синтез ПЕГ- або фторалкіл-вмісних телехелатних полімерів з кінцевим
функціональним фрагментом
2.2.2. Синтез амфіфільних диблок-кополімерів на основі гребенеподібних
пероксидовмісних прекурсорів-макроініціаторів
2.2.3. Синтез диблок-кополімерів полі(F8MA)-блок-полі(NBП) на основі
гребенеподібних прекурсорів-макроініціаторів з кінцевими епоксидними та
аміногрупами
2.2.4. Синтез триблок-кополімерів полі(F8MA)-блок-полі(NBП)-блок-С6-
EUB338-Fam-658
2.2.5. Одержання комплексів полі(F8MA)-блок-полі(NBП)-КГЕЛІЗ

2.2.6.	Одержання	комплексів	полі(FMA)-блок-полі(ДМАЕМ)	.ДНК аб	бо
полі(ПІ	ЕГМА)-блок-по	олі(ДМАЕМ).	ДНК		59
2.2.7. C	интез водних с	систем достав	ки лікарських препаратів		59
2.2.8. O	тримання прод	цукту полі(ПЕ	СГМА475)-МП(карбонова кисло	та)	59
2.3. Me	тодики кінетич	них дослідже	ань		59
2.3.1. Д	ослідження кін	нетики поліме	ризації		59
2.3.2. B	изначення кон	стант передач	іі на ФПЛ	(60
2.3.3. P	озрахунок коно	стант кополім	еризації	(61
2.4. Дос	слідження моле	екулярно-мас	ових характеристик	(61
2.4.1. B	изначення мол	екулярних ма	с гомо-/кополімерів	(61
2.4.2. P	озрахунок мік	роструктури	кополімерів полі(ПЕГМА475-ко-І	БАК)-МП	та
полі(ПІ	ЕГМА475 <i>-ко-</i> Д	(ММ)-МП		(62
2.4.3. B	изначення вміс	сту ланок NBI	П або ДМАЕМ	(62
2.4.4. B	изначення скла	аду бінарного	кополімеру за Вуглецем	(62
2.4.5. B	изначення вміс	сту пероксидн	их груп	(63
2.4.6. B	изначення вміс	сту епоксидни	их фрагментів	(63
2.4.7. B	изначення вміс	сту аміногруп		(64
2.5. Me	тодики аналізіі	В		(64
2.5.1. T	урбідиметричн	е титрування	, дробне осадження	(64
2.5.2. У	Ф, ІЧ, ЯМР-сп	ектроскопія		(65
2.5.3. B	имірювання фо	отолюмінесце	нції	(65
2.5.4. B	имірювання по	оверхневого н	атягу	(66
2.5.5. B	имірювання гі	дродинамічни	ах розмірів міцелярних структур	(66
2.5.6.	Грансмісійна е	електронна м	ікроскопія, кріогенна проникна	мікроскоп	ія
(TEM-,	кріоТЕМ-мікр	оскопія)		(66
2.5.7. B	имірювання м	утності водни	х розчинів полімерів	(67
2.5.8. К	ондуктометрич	чне титруванн	เя	(67
2.5.9. B	изначення вміс	сту вільних ка	рбонових кислот	(68
2.5.10. ,	Дослідження с	олюбілізації (Судану (III)	(69
2.5.11.	Малокутове ре	нтгенівське р	озсіювання (МКРР)	·····	70

2.6. Додаткові розрахунки70
2.6.1. Оцінка енергій міжмолекулярних водневих зв'язків
2.6.2. Розрахунок радіусу інерції міцелярних структур
2.6.3. Моделювання міцелярних структур71
2.7. Біологічні дослідження
2.7.1. Ефективність зв'язування пДНК полікатіонними носіями полі(FMA)-блок-
полі(ДМАЕМ)-ІПБ та полі(ПЕГМА)-блок-полі(ДМАЕМ)71
2.7.2. Клітини та їх культивування71
2.7.3. Дослідження цитотоксичної дії речовин методом фарбування відмерлих
клітин розчином трипанового синього72
2.7.4. Дослідження цитотоксичної дії речовин методом МТТ-тесту
2.7.5. Визначення антибактерійної дії вільного ЛІЗ та у складі комплексів
полі(F8MA)-блок-полі(NBП)-КГЕЛІЗ
2.7.6. Трансфекція клітин ссавців комплексами полі(FMA)-блок-
полі(ДМАЕМ)пДНК, полі(ЛАК)-блок-полі(ДМАЕМ)пДНК, полі(ПЕГМА)-
блок-полі(ДМАЕМ)пДНК
2.7.7. Культивування калюсу голозерного ячменю сорту Ахілес
2.7.8. Дослідження цитотоксичної дії блок-кополімерів на калюс Hordeum
<i>vulgare (H. vulgare)</i> 74
2.7.9. Трансформація калюсу <i>H. vulgare</i> комплексами плазмідної ДНК із носіями
на основі полі(ДМАЕМ)75
2.7.10. Статистичний аналіз експериментальних даних
РОЗДІЛ З. Синтез кополімерів гребенеподібної та блочно/гребенеподібної
будови77
3.1. Синтез гребенеподібних телехелатних полімерів з бічними фторалкільними
або ПЕГ-ланцюгами
3.1.1. Синтез гребенеподібних телехелатних полімерів з фторалкільними
ланцюгами
3.1.2. Синтез гребенеподібних телехелатних полімерів з бічними ПЕГ-
ланцюгами

3.1.2.1. Кінетичні характеристики полімеризації ПЕГМА в присутності ФПЛ ...86 3.1.3. Спектроскопічні дослідження функціональних телехелатних полімерів з 3.2. Синтез блок-кополімерів на основі гребенеподібних макромолекул-3.2.1. Синтез та характеристики поліамфіфілів блочної будови з гідрофобними 3.2.1.1. Синтез поліамфіфілів блочно-гребенеподібної будови радикальною 3.2.2. Синтез характеристики поліамфіфілів блочної будови з та 3.2.3 Синтез та характеристики амфіфільних блок-кополімерів з бічними фторалкільними ланцюгами отриманими нерадикальним методом107 3.2.4. Дослідження молекулярно-масових та структурних характеристик кополімерів блочно/гребенеподібної архітектури108 РОЗДІЛ 4. Колоїдно-хімічні властивості поверхнево - активних блочногребенеподібних кополімерів на основі ПЕГ- та фторовмісних метакрилатів...115 4.1. Дослідження колоїдно-хімічних властивостей полімерів гребенеподібної та блочно/гребенеподібної будови з бічними ПЕГ ланцюгами115 4.1.1. Дослідження колоїдно-хімічних властивостей телехелатних полімерів на 4.1.1.1.Вплив макро- та мікроструктури телехелатних полі(ПЕГМА) на їх колоїдно-хімічні властивості......116 4.2. колоїдно-хімічних Дослідження властивостей полімерів блочно/гребенеподібної будови з бічними фторо- та лаурилалкільними замісниками......144 4.3. Особливості взаємодії блочно/гребнеподібних полімерів з біополімерами

РОЗДІЛ 5. Шляхи практичного використання поліамфіфілів
блочно/гребенеподібної будови159
5.1. Дослідження цитотоксичної дії in vitro міцелярних систем доставки
доксорубіцину з полімерними носіями на основі ПЕГ160
5.2. Особливості транспорту нуклеїнових кислот, зв'язаних із полімерним
носієм, у клітини еукаріотів164
5.2.1. Трансфекція клітин лінії МСГ-7 плазмідною ДНК у комплексі з
катіонактивними полімерами164
5.2.2. Дослідження доставки нуклеїнових кислот до клітин калюсу ячменю
диблок-кополімерами з катіонактивним блоком полі(ДМАЕМ)167
5.3. Дослідження антибактерійної дії лізоциму у складі комплексу з носієм
полі(F8MA)-блок-полі(NBП)-КГЕ
5.4. Мічення бактерій триблок-кополімером полі(F8MA)-блок-полі(NBП)-блок-
EUB338-FITC171
ВИСНОВКИ
Додаток

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

КРП – контрольована радикальна полімеризація

АТРП - радикальна полімеризація з передачею атома

РАФТ - радикальна полімеризація з передачею ланцюга за механізмом приєднання/фрагментації

НМП - нітроксид-індукована полімеризація

ПЕГ – полі(етилен гліколь)

ПЕГМА – оліго(етилен гліколь) метил етер метакрилат

FMA – фторалкіл метакрилат

F3MA – 2,2,2-трифтороетил метакрилат

F6MA - 2,2,3,4,4,4-гексафторбутил метакрилат

F8MA - 2,2,3,3,4,4,5,5-октафторпентилметакрилат

F12MA – 2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7-додекафлуорогептил метакрилат

F16MA – 2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9-гексафлуорононіл метакрилат

NBП – N-вінілпіролідон

ДМАЕМ - N,N-(диметиламіно)етил метакрилат

ДММ – диметил малеїнат

ЛАК – лаурил акрилат

БАК – бутил акрилат

МП, монопероксин - (1-ізопропіл-4-[1-(трет-бутилперокси)-1-метилетил]бензен

КГЕ, кумін гліцидиловий етер - 2-{[(4-ізопропіл бензил)окси]метил}оксиран

КА – (4-ізопропілбензил)амін

ІПБ – і-пропілбензен

ФПЛ – функціональні передавачі ланцюга

ДАК - N,N'-азобісізобутиронітрил

полі(ВЕП-ко-ГМА)-графт-ПЕГ, А24ПЕГ – полі((5-трет-бутилперокси-5-метил-

1-гексен-3-ін)-ко-(гліцидил метакрилат))-графт-полі(етилен гліколь)

ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота

ФК – фолієва кислота

Докс - (8S-цис)-10-(3-аміно-2,3,6-тридезокси-а-L-ліксогексопіранозил)окси-

7,8,9,10-тетрагідро-6,8,11-тригідрокси-8-(гідроксилацетил)-1-метокси-5,12-

нафтацендіон, доксорубіцин

ТГФ – тетрагідрофуран

ДМФА – диметилформамід

ДМСО – диметилсульфоксид

ІЧ – інфрачервона спектроскопія

ЯМР – спектроскопія ядерно магнітного резонансу

МКРР – малокутове рентгенівське розсіювання

ДСР – динамічне світлорозсіювання

TEM, кріоTEM - трансмісійна електронна мікроскопія, кріогенна проникна мікроскопія

ММР – молекулярно-масовий розподіл

ККМ – критична концентрація міцелоутворення

IC₅₀ – концнтрація напівмаксимального інгібування

ПЕІ – полі(етилен імін)

вступ

Актуальність теми. Протягом останніх десятиріч область застосування полімерних матеріалів значно розширилась від їх використання у різноманітних галузях промисловості та побуту до наномедицини, створення сенсорів для електронних пристроїв та матеріалів для аерокосмічної галузі. Крім того, дедалі більшу увагу дослідників привертають до себе поверхнево-активні неіонні полімери, поліелектроліти катіонного, аніонного або змішаного типів, що здатні утворювати (над)молекулярні структури з контрольованими розміром та морфологією, які визначаються природою, співвідношенням та розташуванням функціональних фрагментів у макромолекулі. Підвищений інтерес до таких зумовлений одного боку, систем ТИМ, що, 3 полімери за рахунок електростатичних, та/або слабких міжмолекулярних взаємодій утворюють стійкі впорядковані (над)молекулярні структури, з іншого – форми та рівень їх самоорганізації можуть змінюватися під впливом незначної зміни зовнішніх Такі системи цікаві з точки зору розробки різноманітних параметрів. нанорозмірних матеріалів біологічного призначення, наприклад, для діагностики та візуалізації біологічних об'єктів, тканинної інженерії, систем доставки лікарських субстанцій та нуклеїнових кислот, біосенсорів, діелектричних та електропровідних полімерів для електроніки та оптичних пристроїв, тощо.

Закономірно, що специфіка використання у тій чи іншій області визначається властивостями полімерів, а отже їх функціональним складом та будовою. Комбінування методів синтезу, мономерів, ініціаторів та інших функціональних компонентів реакційної суміші забезпечує контроль розташування мономерних ланок, молекулярно-масових, хімічних та колоїдно-хімічних характеристик кополімерів. Таким чином синтезовано макромолекули з різноманітною архітектурою: статистичні, блок-, графт-, зіркоподібні та дендритні кополімери, тощо. Особливу нішу серед матеріалів з заданими властивостями займають кополімери комплексної архітектури, що поєднують ланцюги блочної та гребенеподібної будови. Станом на сьогоднішній день, синтез та контроль будови таких полімерів досягається в основному проведенням іонної, контрольованої радикальної полімеризації або полімер аналогічних реакцій функціональних груп природних або синтетичних макромолекул. З огляду на це актуальною є розробка нових ефективних методів синтезу макромолекул заданої будови шляхом радикальної полімеризації гідрофобних та гідрофільних макромерів з контрольованими довжинами бічних олігомерних ланцюгів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Тема дисертаційної роботи відповідає науковому напряму кафедри органічної хімії Національного університету "Львівська політехніка", а саме розроблення реакційноздатних та ініціюючих систем для функціоналізації (пероксидації) міжфазних поверхонь, формування спеціальних полімерних наношарів, конструювання наповнених композитів біосумісних, та біодеградабельних полімерних матеріалів; модифікування природних речовин. Дисертація виконана в межах науково-дослідних робіт: 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 мінералполімерні композиції для кісткової пластики та пункційної вертебропластики" (2016-2017p., № держреєстрації 0116U004137), ДБ/АМФ "Методи молекулярного конструювання амфіфільних полімерів та супрамолекулярних ансамблів на їх основі в об'ємі і поверхнях" (2018-2020р., № держреєстрації 0118U000260).

Мета і завдання дослідження. Метою представленої роботи є синтез та дослідження поверхнево-активних полімерів гребенеподібної та блочногребенеподібної будови з бічними поліетиленгліколевими (ПЕГ) та фторовмісними ланцюгами на основі ПЕГ- та фторовмісних метакрилатів.

Для досягнення поставленої мети необхідно було виконати наступні завдання:

1. Встановити кінетичні закономірності синтезу, будову та властивості полімерів гребенеподібної будови з бічними ПЕГ- та фтороалкільними ланцюгами з кінцевим функціональним фрагментом.

2. Дослідити закономірності ініціювання полімеризації функціональних гідрофільних мономерів гребенеподібними макроініціаторами з кінцевим пероксидним фрагментом та будову і властивості отриманих блок-кополімерів.

3. Дослідити колоїдно-хімічні властивості гребенеподібних полімерів з кінцевими функціональними фрагментами та блочно-гребенеподібних кополімерів на їх основі.

4. Дослідити розміри, морфологію (над)молекулярних структур, міцел та міжмолекулярних комплексів, утворюваних поверхнево-активними блочногребенеподібними полімерами

5. Визначити напрямки практичного використання полімерів, як носіїв нуклеїнових кислот, олігонуклеотидів, білків та протиракових препаратів у складі систем доставки.

Об'єкт дослідження. Реакції радикальної полімеризації фтор- та ПЕГвмісних макромерів в присутності функціональних пероксидо-, аміно- або епоксидовмісного передавачів ланцюга (1-ізопропіл-4-[1-(трет-бутилперокси)-1метилетил]бензену (монопероксин, МП), (4-ізопропілбензил)амін (кумін амін, КА) або 2-{[(4-ізопропіл бензил)окси]метил}оксиран (кумін гліцидиловий етер, KΓE) відповідно), реакції полімеризації, ініційовані гребенеподібними макроініціаторами з кінцевим пероксидним фрагментом, реакції утворення комплексів ПЕГвмісних макромолекул з фолієвою або карбоновими кислотами, а також протипухлинними речовинами, реакції утворення міжмолекулярних комплексів нуклеїновою 3 білком, кислотою, отримання блочногребенеподібних кополімерів з олігонуклеотидами, отримання водних систем комплексів носій – препарат.

Предмет дослідження. Закономірності радикальної полімеризації ПЕГ- та фторовмісних макромерів в присутності МП та КГЕ; закономірності ініціювання радикальної полімеризації N-вінілпіролідону (NBП) та N,N-диметиламіноетил метакрилату (ДМАЕМ) гребенеподібними полімерами з кінцевим пероксидним фрагментом; залежності кінетичних параметрів полімеризації від природи та довжини бічних ланцюгів телехелатних макроініціаторів; закономірності утворення міжмолекулярних комплексів аліфатичних, фолієвої та нуклеїнової кислот з полімерними носіями гребенеподібної або блочно-гребенеподібної будови; встановлення залежностей між архітектурою, функціональним складом, колоїдно-хімічними властивостями полімерів та біологічною активністю водних систем доставки на їх основі.

Методи дослідження. Дилатометрія, гравіметрія, гель-проникна хроматографія, ІЧ- та ¹Н ЯМР-спектроскопія, елементний та функціональний аналіз, газо-рідинна хроматографія, фотоколориметрія, електрофорез, УФ- та люмінесцентна спектроскопія, мас-спектрометрія, визначення поверхневого натягу методом Ребіндера, динамічне світлорозсіювання (ДЛС), проникна електронна та кріоелектронна мікроскопія (ТЕМ та кріоТЕМ відповідно), малокутове рентгенівське розсіювання (МКРР), кондуктометрія, турбідиметрія. Токсичність та терапевтичну дію водних систем доставки протипухлинних препаратів, лізоциму (ЛІЗ) та нуклеїнових кислот досліджували *in vitro*¹.

Наукова новизна одержаних результатів.

1. Вперше розроблено нові підходи до конструювання та методи синтезу макромолекул блочно-гребенеподібної будови з блоками на основі ПЕГ- та фторалкілвмісних макромерів з використанням функціональних передавачів ланцюга.

2. Встановлено залежність кінетичних параметрів полімеризації метакрилатів з ПЕГ- та фтороалкільними замісниками, структурних та молекулярно-масових характеристик телехелатних та похідних блочно-гребенеподібних кополімерів від природи, довжин блоків та бічних ланцюгів.

3. Встановлено залежності поверхневої активності, розмірів і морфології міцелярних структур, утворюваних ПЕГ- та фторовмісними кополімерами, від природи та довжин блоків та бічних ланцюгів.

4. Вперше досліджено залежності колоїдно-хімічних характеристик гребенеподібних полімерів та кополімерів з бічними ПЕГ-ланцюгами від

¹ Дослідження здійснено в Інституті біології клітини НАН України під керівництвом проф, д.б.н., чл.-кор. НАН України Р. С. Стойки

мікроструктури та встановлено можливості їх контролю методами кополімеризації та утворення комплексів з одноосновними карбоновими кислотами аліфатичного ряду.

5. Встановлено, що комплекси гребенеподібних ПЕГ-вмісних полімерів та кополімерів з фолієвою кислотою утворюють стабільні водні системи доставки доксорубіцину з підвищеною протипухлинною ефективністю.

6. Вперше отримано блок-кополімери на основі полі(фторалкіл метакрилатів) та олігонуклеотидів, показано можливість їх практичного використання для мічення та візуалізації біологічних об'єктів.

7. Встановлено вплив довжин бічного фторовмісного ланцюга та блоків у молекулі носіїв полі(фтороалкіл метакрилат)-блок-полі((2-диметиламіно)етил метакрилат) на ефективність трансфекції плазмідної ДНК.

Практичне значення одержаних результатів. Експериментальні результати досліджень стали підґрунтям для прогнозованого синтезу нових полімерних носіїв лікарських речовин і нуклеїнових кислот, ефективність дії яких підвищена за рахунок специфічної взаємодії блоків різної природи з біологічно-активними сполуками при утворенні комплексів. Результати випробовувань свідчать про можливість використання нових блок-кополімерів, як перспективних синтетичних невірусних векторів ДНК для доставки у клітини ссавців та рослин. Показано, що системи доставки лікарських препаратів на основі синтезованих полімерних носіїв є малотоксичними, забезпечують пришвидшення доставки ліків в ракові клітини та зниження необхідної терапевтичної дози.

Особистий внесок здобувача. Пошук та аналіз джерел літератури з наукової проблеми, підготовка та здійснення експериментів та оброблення експериментальних даних виконані автором особисто. Постановка завдань, планування, аналіз та обговорення результатів дослідження, формування основних положень та висновків роботи здійснювались разом з науковим керівником – д.х.н., провідним науковим співробітником О.С. Заіченком та д.х.н., старшим науковим співробітником Н.Є. Мітіною. Спектральні та

29

молекулярно-масові характеристики полімерів досліджували у співпраці з Н. І. Величківською (Інститут Макромолекулярної хімії Чеської АН, м. Прага, Чеська Республіка) та д.х.н., проф. Ю. Г. Шермоловичем (Інститут органічної хімії НАН України, м. Київ). Мікроскопічні дослідження поводили у співпраці з проф. М. Слоуфом (Інститут Макромолекулярної хімії Чеської АН, м. Прага, Чеська Республіка) та В. О. Глазуновою (Донецький фізико-технічний інститут імені О. О. Галкіна). Дослідження морфології міцелярних структур методами рентгеноструктурного аналізу проведено у Центрі прибережних досліджень та матеріалів імені Гельмгольца (м. Гестхахт, Німеччина) у співпраці з д-ром В. М. Харамусом. Дослідження практичного застосування нових блок-кополімерів для доставки ліків вивчалось сумісно з працівниками Інституту біології клітини НАН України під керівництвом д.б.н., проф., член-кореспондента НАН України Р. С. Стойки. Візуалізацію біологічних об'єктів методом люмінесцентної мікроскопії проводили у співпраці з д-ром. Г. З. Стриганюком та д-ром Н. Мусат у Центрі дослідження навколишнього середовища імені Гельмгольца GmbH-UFZ (м. Лейпциг, Німеччина). Мас-спектрометричні дослідження комплексів полімер...лізоцим були проведені у співпраці з к.х.н., старшим науковим співробітником Т. Ю. Громовим (Інститут хімії поверхні імені О. О. Чуйка НАН України, м. Київ). Автор вдячний всім колегам за плідну наукову співпрацю, результати якої увійшли у спільні наукові праці.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертаційного дослідження доповідались і обговорювались на таких конференціях: IX Українська наукова конференція студентів, аспірантів і молодих вчених «Хімічні проблеми сьогодення»: (Вінниця, 2016); VIII Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання - 2016» (Харків, 2016); International research and practice conference "Nanotechnology and nanomaterials" (NANO-2016) (Lviv, 2016); Міжнародна науково-технічна конференція «Сучасні технології одержання та переробки полімерних матеріалів» (Львів, 2016); VIII Міжнародна науково-технічна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених "Хімія та сучасні технології", (Дніпро,

2017); VI International research and practice conference "Nanotechnology and nanomaterials" (NANO-2016) (Chernivtsi, 2017); International conference "Italian-Nordic Polymer Future" (Pisa, Italy, 2017); 7th International youth science forum "LITTERIS ET ARTIBUS" (Lviv, 2017); VII Міжнародна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених з хімії та хімічної технології (Київ, 2018); International research and practice conference "Frühjahrssymposium FJS – 2018" (Konstanz, Germany, 2018); XIII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії (Харків, 2018); IX Міжнародна науковотехнічна конференція «Поступ в нафтогазопереробній та нафтохімічній промисловості» (Львів, 2018); Міжнародна наукова конференція «Молекулярна інженерія та комп'ютерне моделювання для нано- і біотехнологій: від наноелектроніки до біополімерів (Черкаси, 2018); International conference "East West Chemistry Conference – 2018 (Lviv, 2018); IX Міжнародна науковотехнічна конференція «Солеги» (Дьівів, 2018); IX Міжнародна науковотехнічна конференція кологий (Lviv, 2018), Conference of young scientists at East West Chemistry Conference – 2018 (Lviv, 2018); IX Міжнародна науковотехнічна конференція «Хімія та сучасні технологій» (Дніпро, 2019).

Публікації. Основні положення дисертації відображені у 29 наукових публікаціях, серед яких 9 статей (7 статей у наукових фахових виданнях України, з яких 3 статті у виданнях, що включені до міжнародних наукометричних баз даних; 1 стаття у науковому періодичному виданні іншої держави, включеному до міжнародних наукометричних баз; 1 стаття у іншому науковому періодичному виданні України), 1 заявка на винахід та 19 тез доповідей на міжнародних і вітчизняних конференціях.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 203 сторінках. Робота складається з анотації, вступу, 5 розділів, висновків, списку використаних джерел (207 найменувань) і додатків.

31

РОЗДІЛ 1

(огляд літератури)

Полімерні матеріали широко використовуються у різних аспектах людської діяльності. Їх властивості визначаються функціональністю, природою та послідовністю розташування елементарних ланок, молекулярно-масовими характеристиками, будовою макромолекулярних ланцюгів. Завдяки сучасним підходам до синтезу полімерних матеріалів можливим є поєднання у складі однієї макромолекули не лише ланок різної природи, але і ланцюгів відмінної архітектури.

Одержання кополімерів з заданою будовою макромолекулярних ланцюгів підпорядковується закономірностям звичайної або контрольованої радикальної полімеризації, іонної або полімеризації з розкриттям циклу. Чимала кількість наукових досліджень присвячена синтезу кополімерів різноманітної архутектури методами контрольованої радикальної полімеризації (КРП) [1, 2]. Використання методів КРП дозволяє одержати полімери з заданими значеннями молекулярних мас, будовою полімерних ланцюгів, функціональністю та вузьким молекулярномасовим розподілом [3-5]. Детально КРП, що перебігає за різноманітними механізмами, описана у багатьох оглядах [6-8], розділах книг та монографій [3, 5, 9] і в загальному полягає у зменшенні частки незворотного бімолекулярного обриву зростаючих полімерних радикалів. Натомість для таких систем переважаючою є зворотна реакція полімерних радикалів з частинками, що їх інактивують та переводять у неактивний стан. Під дією зовнішніх чинників радикали знову стають активними та продовжують ріст полімерного ланцюга [3]. Залежно від типу сполук, що виконують роль регуляторів росту ланцюгів, та механізму «активації-інактивації» полімерних радикалів розрізняють три основні різновиди КРП: нітроксид-індукована полімеризація (nitroxide-mediated polymerization, HMП) [3, 6]; радикальна полімеризація з передачею атома (atom transfer radical polymerization, ATPП) [3, 7, 9]; радикальна полімеризація з механізмом приєднання/фрагментації (reversible передачею ланцюга за addition/fragmentation chain transfer polymerization, $PA\Phi T$) [2, 3, 8].

Крім того, КРП як окремо [4, 10, 11] так і в поєднанні з іншими методами полімеризації [12] забезпечує можливість синтезу кополімерів, що поєднують у складі однієї макромолекули різні типи полімерних архітектур: лінійну та дендритну, графт- та блок-, тощо. Важливим інструментом на шляху до одержання матеріалів з комплексною архітектурою полімерних ланцюгів залишається аніонна полімеризація [10, 12].

Як вже згадувалось вище, не лише топологія макромолекул, але і їх композиційний склад обумовлюють ключову роль у забезпеченні необхідних властивостей полімерних матеріалів. Серед гребенеподібних кополімерів, схильних до утворення впорядкованих надмолекулярних структур, особливу увагу привертають макромолекули з бічними полі(етилен гліколевими) (надалі ПЕГ) та/або фторалкільними ланцюгами.

1.1. Властивості матеріалів з ПЕГ- або фторалкілвмісними фрагментами

Фтор- та ПЕГ – вмісні макромолекули добре зарекомендували себе як компоненти полімерних систем здатних до організації більш складних (над)молекулярних конструкцій.

Властивості та шляхи практичного використання кополімерів з фторовмісними складовими

Низька поляризованість, сильна електронегативність, малий Ван-дер-Ваальсівський радіус атома Фтору та сильна міцність зв'язку С-F зумовлюють унікальні властивості фторполімерів, такі як низькі поверхнева енергія, показник заломлення, діелектричні сталі, здатність до поглинання води та високі термостабільність, хімічна та біологічна інертність, стійкість до дії атмосферних чинників, газопроникність, схильність до утворення впорядкованих полімерних [13-15]. фторполімерів структур Спектр використання надзвичайно різноманітний та включає одержання термопластів та еластомерів [16], термопластичних еластомерів [17], антикорозійних покриттів [18], композицій для обробки шкіри та текстилю [19], матеріалів біологічного та медичного

призначення (контактних лінз [20], зубних протезів [21], поверхонь для покриття протезів та імплантів [22], систем доставки терапевтично-активних речовин (ліків [23], генів [24, 25], пептидів [26]), замінників компонентів плазми крові [27]), складових для оптоелектроніки [28, 29] та фотоніки [30], тощо.

Завдяки гідро- та ліпофобності фторалкільних компонентів у складі фторовмісних блок- та/або графт-кополімерів забезпечується контроль над схильністю (над)молекулярних структур до утворення різних розмірів, морфології ступеню впорядкування. Зокрема, для гребенеподібних та кополімерів 3 фторованими фрагментами (у складі макромолекулярних основних або бічних ланцюгів) характерним є внутрішнє мікрофазне розділення алкільних та перфторалкільних складових [31]. Це призводить до утворення високовпорядкованих поверхонь з підвищеною концентрацією перфторованих фрагментів у верхньому шарі, природа та компактизація атомів або груп атомів у якому і визначають змочувальні властивості матеріалу [15, 31].

Протягом останніх років щоразу зростає кількість публікацій, ЩО стосується синтезу та властивостей полімерів з фторо-, ліпо- та гідрофільними фрагментами які, в свою чергу, здатні самоорганізовуватись у наночастинки різної морфології в середовищі різних за природою розчинників. У літературних джерелах повідомляється про синтез блок-кополімерів полі(акрилова кислота)акрилат)-блок-полі(гексафторобутил блок-полі(бутил акрилату) [32]. полі(оліго(етилен гліколь метил етер) метакрилат)-блок-полі(бутил акрилат)блок-полі(перфлуородецил акрилату) або полі(оліго(етилен гліколь метил етер) метакрилат)-блок-полі(2-етилгексил акрилат)-блок-полі(перфлуородецил полі(2-(перфтороктил)-2-оксазолін)-блок-полі(2-октил-2акрилату) [33], оксазолін)-блок-полі(2-метил-2-оксазоліну) [34], тощо.

Властивості та шляхи практичного використання кополімерів з полі(етилен гліколевими) складовими

Основними вимогами, що висуваються до полімерів біомедичного призначення, які використовуються при конструюванні нанорозмірних систем доставки лікарських препаратів, є розчинність у воді, стабільність, біологічна сумісність, інертність у фізіологічних рідинах в організмі [35]. Чи не найбільш дослідженим полімером, що використовується як носій у складі водних міцелярних систем доставки, є полі(етилен гліколь). Даний полімер гідрофільний, нетоксичний та стабільний у водному середовищі з різним значенням рН [36]. Введення фрагментів ПЕГ до молекул полімерних носіїв циркуляції дозволяє продовжити час системи доставки препарату V фізіологічних рідинах організму, що зумовлено здатністю ПЕГ запобігати неконтрольованій адсорбції білків та «захисній» реакції клітин імунної системи [36].

Протягом останніх років лінійними ПЕГ-вмісними поряд 3 макромолекулами стрімко зростає кількість публікацій щодо синтезу та практичного використання гребенеподібних кополімерів з прищепленими полі(етилен гліколевими) ланцюгами. Перевагами таких кополімерів є можливість контролю температури фазового переходу (нижньої критичної температури розчинення) шляхом регулювання довжини бічного ПЕГ- або кополімерного мікроструктури основного ланцюга [37] та здатність стабілізувати колоїдні системи в широкому діапазоні значень рН [38].

Унікальні властивості фторо- та ПЕГ-вмісних макромолекул зумовлюють створення на їх основі не лише полімерів лінійної, але й гребенеподібної будови. Останні вирізняються особливими властивостями за рахунок поєднання в своїй структурі термодинамічно несумісних складових (ліпофільний основний карболанцюг та фторофільні (для полі(фторалкіл метакрилатів) або гідрофільні (для полі(оліго(етилен гліколь)) метакрилатів) бічні макромолекулярні ланцюги), що сприяє самоорганізації таких полімерів у масі або у розчині в різні за розміром та морфологією (над)молекулярні структури.

1.2. Шляхи одержання гребенеподібних кополімерів з бічними

фторалкільними та/або полі(етилен гліколевими) ланцюгами

Гребенеподібні кополімери (графт-кополімери) – макромолекули, що складаються з основного ланцюга одного складу та випадковим чином розташованими вздовж нього ланцюгами іншого. Для таких макромолекул, на

відміну від їх лінійних аналогів, характерним є термодинамічна несумісність полімерних сегментів та стеричні обмеження за рахунок гребенеподібної архітектури [39]. Основними критеріями, що визначають властивості графт-кополімерів, є довжина основних та бічних ланцюгів, їх природа та щільність розташування [39, 40]. Область використання графт-кополімерів значно розширилась від ударостійких пластиків (пластмас), компатибілізаторів та полімерних емульгаторів [5] до нанорозмірних систем доставки ліків та нуклеїнових кислот [24, 25], надм'яких еластомерів та фотоніки [28, 29].

Відомо три основні підходи до синтезу графт-кополімерів [1, 5, 41]: Метод «*прищеплення do*» (з англ. «*grafting to*» або «*grafting onto*») – цільовий графткополімер утворюється за рахунок ковалентної взаємодії між функціональними групами макромолекул, що в подальшому будуть утворювати «основний» та бічний ланцюг *графт*-кополімеру [2, 41];

• Метод «*прищеплення від*» (з англ. «*grafting from*») – ініціатором виступає попередньо синтезована макромолекула з функціональними групами, розташованими вздовж полімерного ланцюга, які під дією певних чинників (наприклад, температура, окисно-відновна реакція, тощо) утворюють радикали, що ініціюють полімеризацію мономерів.

• Метод полімеризації макромерів або їх кополімеризації з низькомолекулярними комономерами (з англ. «grafting through»).

1.2.1. Синтез гребенеподібних кополімерів з бічними фторалкільними та полі(етилен гліколевими) ланцюгами за методами «*прищеплення до*» та «*прищеплення від*»

Гребенеподібні ПЕГ- або фторовмісні кополімери можуть бути отримані з попередньо синтезованих полімерів-прекурсорів, що містять відповідні функціональні групи вздовж основного макромолекулярного ланцюга які в подальшому можуть бути модифіковані ПЕГ- або фторалкілвмісними полімерними ланцюгами. Тип функціональних груп у складі макромолекулипопередника визначає синтетичний підхід прищеплення бічних ПЕГ- або
фторалкілвмісних ланцюгів – «прищеплення до» або «прищеплення від» відповідно.

В літературі повідомляється про модифікацію полімерів-прекурсорів, що містять функціональні гідроксильні, епоксидні, ангідридні, карбоксильні групи, тощо. Зокрема Мальше та ін. [42] синтезували фторовмісний графт-кополімер за рахунок естерифікації гідроксильних груп статистичного кополімеру метил бутил 2-гідроксиетил метакрилату метакрилату, акрилату та тетрафлуоропропановою кислотою; Гілес та ін. [43] модифікували попередньо синтезовані альтернантні кополімери полі((метил вініловий етер)-ко-(малеїновий ангідрид)) полі((малеїновий ангідрид)-ко-(1-октен)) та перфторованими спиртами різної молекулярної маси.

Гребенеподібні кополімери з бічними ПЕГ-вмісними ланцюгами методом «прищеплення до» часто отримують В результаті полімераналогічних попередньо перетворень функціональних груп синтезованого полімеру внаслідок їх взаємодії з гідроксильною групою у складі ПЕГ, наприклад, подібний графт-кополімер був отриманий внаслідок взаємодії монозаміщеного ПЕГ з полі((5-третбутокси-5-метил-1-гексен-3-ін)-ко-(гліцидил метакрилатом)) [44], полі(метакриловою кислотою) [45], полі((стирен)-ко-(малеїновим ангідридом)) [46, 47]; ПЕГ з полі((стирен)-ко-(малеїновим ангідридом)) [48], тощо.

У літературних джерелах описують поєднання кількох синтетичних підходів до синтезу графт-кополімерів з ПЕГ- або фторовмісними складовими, таких як ступінчаста полімеризація, реакція Сузукі, методи контрольованої радикальної полімеризації, тощо. Ліу та ін. повідомили про синтез графткополімерів з основним фторофільним полі(2-метил-1,4-*біс*трифлуоровінілокси бензеном) та бічними гідрофільними ланцюгами полі(акрилової кислоти) [49] або полі(етилен гліколю) [50]. Полімер, що складає основний ланцюг майбутнього *графт*-кополімеру, отримували в результаті термічної ступінчастої реакції циклоприєднання (з англ. thermal step-growth cycloaddition polymerization) 2-метил-1,4-*біс*трифторовінілоксибензолу та в подальшому трансформували у ініціатор АТРП-полімеризації шляхом бромування бічних метильних груп. Опісля синтезований макроініціатор був використаний для синтезу графткополімерів з бічними гідрофільними ланцюгами полі(акрилової кислоти) за стратегією «прищеплення від» (ініціювання АТРП-полімеризації трет-бутил акрилату з подальшим ацидолізом гідрофобних ланцюгів останнього) [49] або полі(етилен гліколю) до» (реакція Вільямсона між «прищеплення гідроксильною групою монозаміщеного ПЕГ бромідним та фрагментом макроініціатора) [50].

Дурмаз та ін. [51] повідомили про синтез графт-кополімерів з основним ароматичним полі(п-феніленовим) ланцюгом та альтернантно розташованими фтороліпофільними ланцюгами. прищепленими та Автори спочатку отримували за допомогою АТРП-полімеризації макромолекули-прекурсори полі((перфтороктилетил акрилат)-ко-(метил метакрилат)) та полі(стирен) з функціональними кінцевими арилдиестерними та арилдигалідними фрагментами відповідно. Отримані макромолекули-прекурсори в подальшому були використані для синтезу полі(п-фенілену) з альтернантно розташованими прищепленими ланцюгами полі((перфтороктилетил акрилат)-ко-(метил метакрилату)) та полі(стирену) завдяки реакції поліконденсації Сузукі. Такий підхід до синтезу графт-кополімерів також можна віднести до їх отримання через попередньо отримані макромери, однак замість ланцюгового механізму росту полімерних ланцюгів, як у випадку ко- або гомополімеризації відповідних макромерів, в цьому випадку має місце ступінчастий.

Також повідомлено про синтез за механізмом «прищеплення від» графткополімерів з полі(етилен гліколевими) або фторовмісними полімерними складовими, що можуть входити до структури основного та/або бічних макромолекулярних ланцюгів, окремих блоків, кінцевих фрагментів. Повідомлено про прищеплення ланцюгів полі(акрилової кислоти) [52] або полі(ПЕГМА) (ПЕГМА = 300 г/моль) [53] з основного ланцюга полі(вініліден фториду), попередньо обробленого озоном. Крім того, y літературі зустрічаються роботи, де описано прищеплення синтетичних ланцюгів з

38

ланками полі(етилен гліколь) акрилату з основного ланцюга полі(2гідроксипропанової кислоти) [54], ланцюгів полі(етилен гліколю) з полі(Nізопропілакриламіду) [55], полі(етилен гліколю) або полі(пропілен гліколь)блок-полі(етилен гліколю) з ланок *n*-гідроксистирену у складі полі(стирен)-блокполі(n-гідроксистирену) [56] або полі(n-гідроксистирену) [57] відповідно. бічних ΠΕΓ-Прищеплення функціональних ланцюгів механізмом за «прищеплення від» здійснюють завдяки аніонній полімеризації з розкриттям етиленоксидного циклу (у випадку прищеплення полі(етилен гліколевих) ланцюгів) [55-57]), звичайній або контрольованій радикальній полімеризації ПЕГ-вмісних макромерів [54].

1.2.2. Синтез графт-кополімерів з бічними фторалкільними та полі(етилен гліколевими) ланцюгами за методом полімеризації макромерів

або їх кополімеризації з низькомолекулярними комономерами

Синтез *графт*-кополімерів шляхом полімеризації макромерів чи не найбільш досліджений та привабливий для одержання полімерних макромолекул з прищепленими ланцюгами, в тому числі з ПЕГ- або фторвмісними. До переваг цього методу відносять можливість контролю довжин як бічних так і основних ланцюгів у складі *графт*-кополімеру, що визначається ступенем полімеризації макромеру та цільової макромолекули відповідно. Крім того, цей підхід дозволяє забезпечити максимальну щільність розташування бічних ланцюгів [41]. Серед макромерів, що використовуються для даних цілей, найбільш привабливими є вінільні, стиренові, акрилатні та метакрилатні похідні.

Макромономером або макромером називають оліго- або полімерну макромолекулу з однією або двома кінцевими реакційно здатними групами, що здатні вступати в реакції росту полімерних ланцюгів [58]. Залежно від типу реакційно здатної групи (ненасичена, етилен оксидна, біс-гідрокси, тощо) реакція росту полімерних ланцюгів може проходити за ступінчастим або ланцюговим механізмом [59, 60]. Зрозуміло, що основним чинником, що впливатиме на реакційну здатність макромерів, є природа кінцевої реакційноздатної групи. Однак великі значення молекулярних мас макромерів, в порівнянні з їхніми більш низькомолекулярними аналогами, унеможливлюють забезпечення достатньо високої молярної концентрації макромеру, що може створювати термодинамічну «заборону» при проходженні реакції полімеризації [60]. Крім того, молекулярна маса макромеру визначає в'язкість реакційної суміші від початку реакції, що робить перебіг стадій росту та обриву полімерних дифузійно-контрольованим [61]. До специфік радикалів радикальної полімеризації макромерів також відносять можливу нестабільність полімерних ланцюгів у складі макромеру по відношенню до активних центрів полімеризації (радикальних або іонних); матричний вплив полімерної складової у макромері на ріст нових макромолекул (орієнтація мономерів та їх полімеризація у стані, утворення стереокомплексів, тощо); термодинамічну зв'язаному несумісність вихідних та цільових макромолекулярних ланцюгів, що може проявлятись у фазовому розшаровуванні та кінетичних ефектах [60, 61]. Більш детально характерні особливості гомо-/кополімеризації макромерів будуть розглянуті на прикладі ПЕГ- або фторовмісних макромерів з реакційноздатною ненасиченою групою.

1.2.2.1. Полімеризація та кополімеризація ПЕГ-вмісних макромерів метакрилатного типу (ПЕГ-МА)

3 одержання графт-кополімерів з заданими властивостями метою кополімеризацію ПЕГ-вмісних метакрилатів проведено з такими комономерами як стирен [62-65], вінілпіридин [66], метакрилова кислота [67-69], акрилонітрил [70], ізопропіл акриламід [71], 2-(диетиламіно)етил метакрилат [72], бутил [73] Кополімеризація ПЕГ-вмісних метакрилат та iн. макромерів 3 низькомолекулярними оцінити реакційну мономерами також дозволяла здатність досліджуваних макромерів.

Відомі роботи, у яких показано вплив довжини ПЕГ-вмісної складової стиренових та метакрилатних макромерів на кінетику кополімеризації зі стиреном [62-65]. Загалом, було помічено що зі зростанням довжини ПЕГвмісного замісника у складі макромеру реакційна здатність останнього зменшується [62]. Такий ефект було пояснено несумісністю вихідного макромеру та зростаючих полімерних ланцюгів та / або деякою різницею у поведінці реакційної суміші, а саме конформаційного або агрегаційного ефекту [62]. Останній ймовірно пов'язаний зі зменшенням розчинності ланцюгів ПЕГ, зі зростанням їх довжини, у розчиннику в якому проводився синтез. Подібний ефект був повідомлений при дослідженні кополімеризації ПЕГ-метакрилату (надалі ПЕГ-МА) з вінілпіридином (Дріва та ін. [66]), ПЕГ-R-МА (@-метокси полі(етилен оксид)п-ундецил-б-метакрилат) зі стиреном (Ліу та ін. [63]), проходженні кополімеризації ПЕГ-МА зі стиреном за механізмом НМП (Ванг та ін. [64]).

Обмеження в розчинності вихідного макромеру та зростаючих полімерних ланцюгів є далеко не єдиною перешкодою при проведенні кополімеризації макромерів з вище перерахованими мономерами. Процес гомо/кополімеризації макромерів є дещо ускладненим через посилений дифузійний контроль стадії ланцюгів. ефект росту полімерних Наприклад, про спостережуваний повідомлено дослідженні дисперсійної гомо/кополімеризації ΠΕΓпри метакрилату зі стиреном [65], звичайної радикальної або контрольованої РАФТ кополімеризації подібного макромеру з метакриловою кислотою [69], тощо. Внесок дифузійного контролю на стадію росту полімерних радикалів зростає для процесу гомополімеризації відповідних макромерів. Це підтверджується швидкостями полімеризації макромеру в порівнянні вищими 3 його низькомолекулярним аналогом. Спостережуваний ефект, вочевидь, свідчить про нижчу швидкість обриву полімерних радикалів яка є дифузійно-контрольованою у в'язких реакційних сумішах з введеним макромером. Про це повідомлено у роботах Іто та ін. [73], Гарціа та ін. [74, 75], Смольне та ін. [76], тощо.

Іто та ін. [77] досліджували залежність впливу умов середовища та природи кінцевої групиу складі ПЕГ-вмісного фрагменту на кінетику полімеризації ПЕГвмісних макромерів, таких як R-ПЕГ-Ст та R-ПЕГ-МА (де R = метил, н-бутил, трет-бутил, н-октил або н-октадецильна група) у середовищі різних за

природою розчинників (воді або бензолі). Було помічено, що довжини алкілвмісної складової R та ПЕГ-фрагментів практично не чинять жодного впливу на процес полімеризації у бензолі, однак полімеризація у воді відбувається всередині міцел, утворених макромером, структура яких впливає на значення констант росту та обриву полімерних радикалів. Про подібний ефект повідомляли Цапек та ін. [61] при дослідженні дисперсійної полімеризації макромеру ПЕГ-МА (або ПЕГ-Ст) та його кополімеризації зі стиреном у суміші розчинників вода/етанол.

особливостями Поряд розглянутими полімеризації ПЕГ-вмісних 3 макромерів, Наджафі та ін. [78] показано, що кінетичні параметри полімеризації 475 ПЕГ-метакрилату (ΠΕΓΜΑ) (M г/моль) підпорядковуються = закономірностям звичайної радикальної полімеризації. Про це свідчать близькі до 1 та 0,5 значення порядків реакції за макромером та ініціатором відповідно.

Підсумовуючи вищесказане можна сказати, що процес полімеризації ПЕГвмісних макромерів в основному залежить від дифузії полімерних радикалів та типу ненасичених груп у складі макромеру, що в значній мірі впливає на стадії росту та обриву полімерних ланцюгів. В свою чергу, реакція кополімеризації ПЕГ-вмісних макромерів з більш низькомолекулярними мономерами, найбільше залежить від термодинамічної сумісності зростаючих полімерних радикалів та макромеру.

1.2.2.2. Полімеризація та кополімеризація фторалкіл-вмісних мономерів

фторалкілвмісні Фторзамісники високої та за рахунок фтору електрононегативності атомів проявляють електроноакцепторний індуктивний ефект. З огляду на цей фактор, полярність замісника відіграє вагому роль при оцінці реакційної здатності фторовмісних мономерів. Ці два параметри взаємопов'язані у добре відомій напівемпіричній схемі Q – е Алфрея та Прайса, де показник Q описує резонансний та деякою мірою стеричний ефекти мономеру в той час як е – полярний.

В літературі описані фторовані макромери з різними типами кінцевих реакційно здатних груп [79]: епоксидні, стиренові, акрилатні, вінільні. Також повідомляється про синтез полімерів на основі фторованих похідних 2оксазолінів [80], акрилонітрилів [81], силоксанів [82], уретан акрилатів [31], дифенілдикетопірролопіролів [83], диметакрилатів [84], уретан диметакрилатів [85] тощо.

Фторовмісні похідні метакрилатів, в свою чергу, умовно поділяються на фторалкілметакрилати та фторарилметакрилати [15]. Спектр практичного матеріалів основі фторованих мет-/акрилатів використання на значно розширюється у випадку їх кополімеризації з іншими мономерами. В літературі описано синтез та властивості кополімерів перфтородецил метакрилату з метил етер) метакрилатом (М=500 г/моль) оліго(етилен гліколь [86], трифтороетил та гексафторобутил метакрилатів з бутил метакрилатом [87], гексафторбутилоктафтороктил метакрилатів зi та стиреном, метил метакрилатом, бутилакрилатом [88], 1,1-дигідроперфлуорогептил метакрилату з метил метакрилатом або бутил акрилатом [89], (перфторогексан)етил або [Nметил-перфторогексан-1-сульфоамід]етил метакрилатів зі стеарил акрилатом [90], 2,2,2-трифтороетил акрилату з акрилонітрилом [91], 2,2,2-трифтороетил метакрилату з N-вінілпірролідоном [92] та б-трифлорометакрилатом [93], 2,2,2трифторетил акрилату, 2,2,3,3,3-пентафторпропіл акрилату та 2,2,3,3,4,4,4гептафлуоробутил акрилату з бутил акрилатом [94], тощо. Також повідомляють про синтез терполімерів з повторювальними ланками 2-(перфторалкіл)етил метакрилату, метил метакрилату та бутил метакрилату [95], тощо.

Дослідження полімеризації фторалкіл-вмісних метакрилатів, що проводилась за вільно радикальним та іонним механізмом, показало значний вплив фтору на реакційну здатність подвійного зв'язку. Зокрема група Гуо та ін. [87] провели мініемульсійну кополімеризацію 2,2,3,4,4,4-гексафторбутил (F6MA) та 2,2,2-трифтороетил (F3MA) метакрилатів з бутил метакрилатом (БМА) за механізмом приєднання/фрагментації, використовуючи при цьому кумін дитіобензоат як РАФТ-агент. Розраховано реакційну здатність для пар

мономерів бутил метакрилат / фторалкіл метакрилат. Було помічено, що в порівнянні з відповідними нефторованими аналогами радикали, утворені фторалкіл метакрилатами, проявляють вищу резонансну стабільність. Параметри Q та е для розглянутих фторалкіл метакрилатів вищі в порівнянні зі значеннями для їх вуглеводневих аналогів ($Q_{\rm EMA}=0,82$ до $Q_{\rm F6-MA}=1,70$ та $Q_{\rm EMA}=0,76$ до $_{\rm QF3-MA}=1,01$; $e_{\rm EMA}=0,28$ до $e_{\rm F6-MA}=1,24$ та $e_{\rm EMA}=0,17$ до $Q_{\rm F3-MA}=1,29$). Така різниця, вочевидь, пов'язана з сильним електроноакцепторним індуктивним впливом фторалкільної складової. Про це також повідомляли Наріта та ін. [96] при оцінці коефіцієнтів Q та е з констант реакційної здатності для пар комономерів стирен та: 2,2,2-трифлуороетил акрилат (Q=0,97 та e=1,13), 2,2,2 – трифтороетил метакрилат (Q=1,03 та e=1,13), гексафлуороізопропіл акрилат (Q=0,79 та e=1,36) та гексафлуороізопропіл метакрилат (Q=1,38 та e=1,30).

Ван де Грампел та ін. [89] визначали реакційну здатність 1,1дигідроперфлуорогептил метакрилату (ДГФГ) в реакції кополімеризації з метил метакрилатом або бутил акрилатом, ініційованої бензоїл пероксидом в середовищі бутил ацетату ($r_{Д\Gamma\Phi\Gamma} = 1,31$ та $r_{MMA} = 0,76$; $r_{Д\Gamma\Phi\Gamma} = 3,15$ та $r_{FA} = 0,38$). Як і в попередньо розглянутих роботах [87, 88], включення Фтору зумовлює підвищення реакційної здатності мономеру. Про це свідчать розраховані експериментальні значення констант кополімеризації для пар мономерів ДГФГ – ММА та ДГФГ – БА ($r_{ДГФГ} = 1,31$ та $r_{MMA} = 0,76$; $r_{ДГФГ} = 3,15$ та $r_{FA} = 0,38$). Автори припускають, на реакційну здатність впливають ЩО ЯК електроноакцепторний вплив перфторалкільної i ефект групи так «передостанньої ланки» зростаючого полімерного радикалу.

Окрім досліджень електроноакцепторного впливу атомів Фтору у складі мономеру повідомлено про вплив природи розчинника в реакційній суміші. Так, чеські дослідники [88] встановили, що зі збільшенням електронодонорних властивостей розчинників в ряді ДМФА > $T\Gamma\Phi$ > ацетонітрил > бензен зростає швидкість полімеризації 2,2,3,4,4,4-гексафторбутилметакрилату (F6MA) та 2,2,3,3,4,4,5,5-октафторпентилметакрилату (F8MA). Автори пов'язують спостережувану закономірність з вирівнюванням електронної густини ненасичених груп у складі макромерів за рахунок полярності розчинників.

Результати досліджень кінетики полімеризації та кополімеризації фторметакрилатів опубліковані у багатьох оглядах та експериментальних роботах [48, 49, 97] і в загальному особливості даних процесів полягають у наступному:

- фторовані акрилати, як і їх вуглеводневі аналоги, більш реакційно здатні ніж метакрилати;

- зі зростанням довжини спейсеру у складі макромеру (групи, що сполучає фторалкільний та метакрилатний фрагменти) зростає швидкість полімеризації макромеру.

Фторметакрилати здатні утворювати асоціати з іншими мономерами або між собою за рахунок водневих звязків (акцептор – фрагмент –CF₂-, донор – Гідроген), що може впливати на кінетику гомо-/кополімеризації. Зокрема повідомлено [98], що ступінь асоціації зростає з ростом фторалкільної складової у складі мономерів. Повідомлено, що структура таких асоціатів впливає на кінетику полімеризації фторалкіл метакрилатів [98].

Довжина перфторованої групи практично не впливає на реакційну здатність ненасиченого зв'язку за умови її достатньо далекого розташування, в іншому випадку наявність Фтору у складі фторалкіл метакрилатів сильно впливає на перебіг реакції, що зумовлено «відтягуванням» електронної густини реакційно здатної ненасиченої групи. Дана особливість подібних макромерів зумовлює схильність даних систем до полімеризації, ініційованої карбаніонами.

1.3. Синтез кополімерів блочної та/або комплексної архітектури з фторалкіл- або ПЕГ-вмісними фрагментами

Загалом, підходи до синтезу блок-кополімерів ґрунтуються на:

• послідовному введенні мономерів з різною реакційною здатністю до реакційної суміші, що часто використовується в підходах «живої» полімеризації

(іонної, полімеризації з переносом групи, методиках контрольованої радикальної полімеризації);

• одержанні функціональних ініціаторів, що містять однин з блоків послідуючого блок-кополімеру, та подальшому їх використанні для ініціювання реакції полімеризації мономеру, який надалі утворить наступний полімерний блок;

• синтезі макромолекул-прекурсорів з кінцевими функціональними групами, які в результаті хімічних реакцій (в тому числі «клік» - реакцій) взаємодіють між собою або групами інших макромолекул синтетичного або природного походження з утворенням цільового продукту.

Чи не найбільш застововуваним підходом до синтезу блок-кополімерів лінійної, гребенеподібної або комплексної архітектур є «жива» аніонна полімеризація, вперше повідомлена Шварцем у 50-х роках минулого сторіччя [99]. Такий підхід ефективно використовується для синтезу полімерів комплексної архітектури за участі макромерів з фторалкільними та/або полі(етилен гліколевими) складовими.

«Жива» аніонна полімеризація є одним з основних способів одержання *графт*-кополімерів з бічними фторалкільними ланцюгами на основі фторалкіль вмісних макромерів, які, як повідомлено вище, часто не полімеризуються при ініціюванні реакції традиційними для звичайної радикальної полімеризації ініціаторами. Одними з перших, метод «живої» аніонної полімеризації для синтезу фторалкільмісних полімерів використали Наріта та ін. [96, 97] при одержанні статистичних кополімерів фторалкіл- та метил метакрилатів. Група Ні та ін. використовували оксианіонну полімеризацію при синтезі *блок*-кополімерів 2-(диметиламіно)етил метакрилату та таких фторалкіл метакрилатів як 2,2,2-трифлуоретил метакрилату, 2,2,3,4,4,4-гексафлуоробутил метакрилату та 2,2,3,3,4,4,5,5-октафлуоропентил метакрилату, використовуючи при цьому як ініціатор бензоїл алкоголят калію [100] або оксианіон утворений в результаті взаємодії гідроксильної групи метил монозаміщеного ПЕГ з калію метил сульфонільним карбаніоном [101].

Не зважаючи на сильний електроноакцепторний ефект атомів Фтору у складі моно/макромеру, що сприяє ініціюванню полімеризації карбаніонами, повідомлено про синтез фторалкілвмісних *блок*-кополімерів шляхом катіонної полімеризації. Так, Мацумото та ін. [102] отримали диблок-кополімери полі(2-гідроксиетил вініл етер)-*блок*-полі(2-(фторалкокси вініл етеру)) з різною довжиною фторалкільного бічного ланцюга у складі фторалкоксильного блоку. Полімеризація за катіонним механізмом в даному випадку можлива, оскільки атоми Фтору знаходяться віддалено від подвійного зв'язка фторовмісного мономеру і практично не впливають на реакційну здатність активного центру при полімеризації.

Для синтезу блок-кополімерів з ПЕГ- та/або фторовмісними складовими з послідовним введенням моно- та/або макромерів до реакційної суміші, окрім іонної, часто використовують інші методи «живої» полімеризації, наприклад методом полімеризації з перенесенням груп отримано блок-кополімери полі(оліго(етилен гліколь) метакрилат)-блок-(перфлуороктил метакрилат) [103], аміно)етил метакрилат)-блок-полі(флуороктил метакрилат) полі(2-(диметил [104]; полімеризацією з розкриттям циклу отримано кополімери комплексної блочно/гребенеподібної будови на основі полі(стиренових) та полі(етилен оксидних) нонборненових макромерів [105], полімеризацією з переносом атома блок-кополімери полі(трет-бутил акрилат)-блоксинтезовано полі(октафторпентил метакрилат) [106], тощо. Для методів контрольованої радикальної полімеризації також притаманним є підхід до синтезу кополімерів блочної будови за рахунок використання функціональних ініціаторів, що містять фторалкіл- або ПЕГ-вмісні фрагменти у складі основних та/або бічних ланцюгів. Чимало робіт у даному напрямку присвячені синтезу галід-функціоналізованих макромолекул, що виступають як ініціатори радикальної полімеризації за АТРПмеханізмом. Так, синтезовано ди- та триблок-кополімери на основі моно- або ΠΕΓ. ЩО виступав ініціатором полімеризації перфтороктил дихлориду метакрилатів [107], монобромід полі(гексафторобутил метакрилату) як ініціатора полімеризації ізопропіл метакрилату [108], дибромід полі(етилен

47

оксид) – для синтезу триблок-кополімеру полі(метил метакрилат)-блокполі(етилен оксид)-полі(метил метакрилат) [109], тощо. На основі тетрафеніл силану було отримано тетракіс(4-(1-бромоетил)феніл)силан який виступав в ролі ініціатора АТРП-полімеризації метил метакрилату [110]. Завдяки наявності кінцевої бромідної функціональності синтезований зіркоподібний полі(метил метакрилат) був використаний як ініціатор при синтезі блочно/зіркоподібних кополімерів полі(метил метакрилат)-блок-полі(метакрилоїл оксил-2-гідрокиси пропіл перфлуороктаноат) [110].

Крім того, повідомлено про синтез функціональних ПЕГ-вмісних ініціаторів, що можуть бути використані як звичайні азоініціатори радикальної полімеризації так і кінцева галідна функціональність яких дозволяє їх використовувати як ініціатори АТРП полімеризації широкого спектру макро-/мономерів [111].

Іншим підходом до синтезу блок- та / або кополімерів комплексної архітектури є їх одержання за рахунок хімічної взаємодії між кінцевими реакційноздатними групами у складі попередньо синтезованих макромолекулне найбільш прекурсорів. Загалом, чи поширеними реакціями ЩО використовуються В даному напрямку € реакції конденсації або циклоприєднання, зокрема каталізоване Cu (I) азид-алкенілове або за Дільсом-Альдером (так звані «клік» - реакції, з англ. «click-reaction»). Такі «клік» реакції проходять за м'яких реакційних умов, переважно у водному середовищі та з використанням доступних реагентів. Метод Си (I) каталізованого азидалкенілового циклоприєднання був успішно використаний при отриманні ди- та триблок-кополімерів контрольованої архітектури. У літературі повідомлено про синтез триблок-кополімерів на основі диазидів полі(вініліден фториду) та полі(*трет*-бутил ацетату), полі(N-ізопропілакриламіду) або полі(стирену) з [112], кінцевою функціональністю диблок-кополімерів алкеновою природно/синтетичного походження за рахунок взаємодії азид-вмісного функціоналізованим полі(оліго(етилен гліколь) акрилату) 3 алкеном олігопептиду [113], тощо.

48

Ефективно поєднуються синтетичні стратегії «живої» полімеризації та «клік»-реакцій. Так, переважно кінцева азидна функціональність вводиться за бромідним фрагментом макромолекули, отриманої методом радикальної полімеризації за АТРП – механізмом. Окрім того, Шумерс та ін. [114] повідомили про синтез диблок-кополімерів на основі попередньо синтезованих АТРП-полімеризацією макроініціаторів-прекурсорів, до складу одного з яких вводили функціональну групу, що розпадається при дії світла, до іншого – алкінний фрагмент, які за певних умов взаємодіяли між собою з утворенням блок-кополімерів ПЕГ-блок-полі(стирен), полі(стирен)-блок-полі(метил метакрилат).

Аналіз літературних кополімери даних показав, ЩО комплексної архітектури, зокрема блочно/гребенеподібної, є перспективними матеріалами для створення матеріалів біомедичного призначення, електропровідних та діалектричних матеріалів, емульгаторів та стабілізаторів будівельних сумішей, захисних покриттів, тощо. Станом на сьогоднішній день запропоновано чимало синтетичних підходів до синтезу гомо-/кополімерів з заданими складом, послідовністю розташування та природою елементарних ланок, молекулярномасовими характеристиками. Однак для контрольованого синтезу макромолекул використовують підходи «живої» іонної або радикальної полімеризації, проведення яких вимагає високої чистоти використовуваних реагентів, передбачає використання солей металів, очистка цільового продукту від яких є дещо ускладнена та залежить від типу, ефективності та селективності проведених реакцій. Актуальним напрямком сучасної полімерної хімії є синтез кополімерів комплексної архітектури використовуючи при цьому поєднання кількох методів синтезу (наприклад, «живої» полімеризації та реакцій Си (I) каталізованого азид-алкенілового циклоприєднання; «живої» радикальної та іонної полімеризації; реакцій Сузукі та поліконденсації, тощо). Це дозволяє значно розширити спектр макромолекулярних архітекур, вдосконалити властивості цільових композиційних матеріалів, отриманих на базі синтезованих

речовин. Не зважаючи на розглянуте різноманіття способів їх одержання, відомо незначну кількість робіт у яких повідомляється про закономірності синтезу та властивості гомополімерів з кінцевими функціональними групами або кополімерів комплексної архітектури, отриманих на їх основі, за допомогою радикальних та нерадикальних реакцій.

Метою представленої роботи є дослідження синтезу та властивостей блочно-гребенеподібних поверхнево-активних кополімерів заданою 3 функціональністю та молекулярно-масовими характеристиками радикальною ΠΕΓфторовмісних полімеризацією метакрилатів та В присутності функціональних *п*-похідних і-пропіл бензену для отримання на першій стадії гребенеподібних полімерів кінцевим 3 реакційним фрагментом та використанням їх на другій стадії як прекурсорів для синтезу блок-кополімерів.

РОЗДІЛ 2

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

2.1. Вихідні речовини, матеріали та їх характеристика

Реагенти, які використані в процесах полімеризації:

полі(етилен гліколь метил етер) метакрилат (ПЕГМА) (Aldrich) – вміст основної речовини 97 %, використовували без додаткової очистки. Діапазон молекулярних мас ПЕГМА, використаних у роботі 246 – 1100 г/моль.



Рис. 2.1. Будова ПЕГМА, де у ~ 3 для ПЕГМА246, 9 - ПЕГМА475, 19 - ПЕГМА950, 23 – ПЕГМА1100

Фторовмісні макромери (2,2,3,3,4,4,5,5-октафлуоропентил метакрилат (F8MA), 2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7-додекафлуорогептил метакрилат (F12MA) та 2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9-гексафлуорононіл метакрилат (F16MA)) були синтезовані в Інституті органічної хімії НАН України та використані без подальшої очистки.



Рис 2.2. Будова F8MA (1), F12MA (2) та F16MA (3)

N-вініл-2-піролідон (NBП) (Merck) – очищали перегонкою під вакуумом; d₄²⁰=1043 кг/м³; n_d²⁰=1,512.

N,N-диметиламіноетил метакрилат (ДМАЕМ) (Fluka) – вміст основної речовини 98 %, використовували без додаткової очистки; d_4^{20} =933 кг/м³; n_d^{20} =1,439.

Диметил малеїнат (ДММ) (Aldrich) очищали перегонкою під вакуумом; d_4^{20} =1152 кг/м³; n_d^{20} =1,443.

Лаурил акрилат (ЛАК) (Aldrich) очищали перегонкою під вакуумом; d₄²⁰=884 кг/м³; n_d²⁰=1,445. *N,N'-азобісізобутиронітрил (ДАК)* (Aldrich) очищали дворазовою перекристалізацією з метонолу. Т_{пл} після очистки 378-379 К.

2-(4-Ізопропілбензилокси)метилоксиран (кумін гліцидиловий етер, КГЕ) (рис. 2.3, сполука 1) отримували взаємодією кумінового спирту з епіхлорогідрином у присутності порошкоподібного натрій гідроксиду, продукт очищали перегонкою у вакуумі. Цільовий КГЕ мав наступні константи: d₄²⁰=0,9623; n_D²⁰=1,5140 [115].

1-ізопропіл-4-[1-(трет-бутилперокси)-1-метилетил]бензен (монопероксин, МП) (рис. 2.3, сполука 2) синтезували за методикою [116], сушили над сульфатом магнію, після очистки вакуумною дистиляцією продукт мав наступні константи: d_4^{20} = 0,867 (літ. 0,867); n_d^{20} =1,448 (літ. 1,448).

Ізопропіл бензен (кумол, КМН або ІПБ) (рис. 2.3, сполука 3) (Merck) використовували без додаткової очистки: d₄²⁰= 0,864 (літ.); n_d²⁰=1,491 (літ.).



Рис. 2.3. Будова КГЕ (1), МП (2) та ІПБ (3)

(4-ізопропілбензил)амін (кумін амін, КА) (рис. 2.4) отримували взаємодією попередньо одержаного кумінхлориду та фталіміду калію та наступним гідразинолізом отриманої сполуки за модифікованою методикою [117]. Після перегонки під вакуумом, характеристики отриманого продукту були наступні: $T_{\kappa un} = 85 - 95^{\circ}$ C, $n_D^{20} = 1,521$ (літ. $n_d^{20} = 1,520$).



Рис. 2.4. Загальна схема синтезу КА

Гребенеподібний кополімер *полі (ВЕП-ко-ГМА)-графт-ПЕГ* (рис. 2.5) з вмістом функціональних ланок ВЕП:ГМА:ПЕГ - 1,2:50,2:48,6 % мол. (Мп~90 000 г/моль) одержано в результаті взаємодії епоксидовмісного кополімеру полі (ВЕП-ко-ГМА) з монозаміщеним ПЕГ [44, 118].



Рис. 2.5. Структура полімеру полі(ВЕП-ко-ГМА)-графт-ПЕГ

Розчинники використовували кваліфікації "ХЧ" або "ОСЧ" (СФЕРА СІМ), додатково очищали вакуумною дистиляцією.

ацетон $d_4^{20}=792 \text{ кг/m}^3$; $n_d^{20}=1,359$. *трет*-бутанол $d_4^{20}=775 \text{ кг/m}^3$; $n_d^{20}=1,387$. гексан $d_4^{20}=660 \text{ кг/m}^3$; $n_d^{20}=1,375$. диметилсульфоксид (ДМСО) $d_4^{25}=1100 \text{ кг/m}^3$; $n_d^{20}=1,479$. 1,4-діоксан $d_4^{20}=1034 \text{ кг/m}^3$; $n_d^{20}=1,422$. толуен $d_4^{20}=911 \text{ кг/m}^3$; $n_d^{20}=1,419$. хлороформ $d_4^{20}=1492 \text{ кг/m}^3$; $n_d^{20}=1,445$. хлористий метилен $d_4^{20}=1325 \text{ кг/m}^3$; $n_d^{20}=1,424$.

Біологічно активні речовини, використані у роботі:

(8S-цис)-10-(3-аміно-2,3,6-тридезокси-а-L-ліксогексопіранозил)окси-7,8,9,10-тетрагідро-6,8,11-тригідрокси-8-(гідроксилацетил)-1-метокси-5,12нафтацендіон (рис. 2.6., доксорубіцин, Докс), цитотоксичний перепарат, антибіотик антрациклінового ряду, що володіє протипухлинною активністю. Для досліджень використовували розчин доксорубіцину гідрохлориду з концентрацією діючої речовини 50мг/мл торгової марки TEVA (Ізраїль).



Рис. 2.6. Структурна формула Докс

Фолієва кислота (ФК, рис. 2.7.) – відноситься до водорозчинних вітамінів, є комплементарною до фолатних рецепторів ракових клітин [119].



Рис. 2.7. Структурна формула ФК

Плазмідна дезоксирибонуклеїнова кислота (ДНК) pEGFPc-1 була виділена лужним лізисом за описаною методикою [120] зі штаму DH5α бактерійної культури Escherichia Coli (E. coli), що попередньо був трансформований pEGFPc-1.

pGreen 0029 (рис. 2.8) – бінарний вектор, що був використаний як плазмідна ДНК для трансформації рослин [121]. Вектор містив послідовність репортерного гена жовтого флуоресцентного білка уfp (yellow fluorescent protein), злиту з послідовністю гену мембранного білка вакуоль α -tip (tonoplast intrinsic protein) під контролем 35S-промотора та поs-термінатора, а також селективний маркерний ген неоміцинфосфотрансферази II (nptII), що забезпечує стійкість до антибіотику канаміцину (рис. 2.8).

LB	P35S	nptI I	Tno s	Tno s	yfp	α- tip	P35S	RB
----	------	-----------	----------	----------	-----	-----------	------	----

Рис. 2.8. Схема конструкції pGreen 0029. LB та RB – ліва та права границі Т-ДНК, *nos-t* – термінатор нопалінсинтетази, *nptII* – ген неоміцин

фосфотрансферази II, РЗ5S – З5S промотор вірусу мозаїки цвітної капусти, *уfp* –

ген жовтого флуоресцентного білка, *α-tip* – ген мембранного білка вакуоль

Лізоцим яєчного білка (ЛІЗ) з M = 14 300 г/моль торгової марки Sigma Aldrich використовували без додаткової очистки.

Олігонуклеотид С6-ЕUB338-Fam-6 (Biomers Pte Ltd.) з послідовністю нуклеотидів 5'- ГЦТ ГЦЦ ТЦЦ ЦГТ АГГ АГТ -3' (М - 6000 г/моль) містить універсальну бактеріальну пробу EUB338 мічену флуоресцеїном, що дозволяє візуалізувати бактерії (за рахунок флуоресцентної гібридизації *in situ*) [122]. Інші речовини:

Насичені одноосновні карбонові кислоти аліфатичного ряду – *масляна* (пропанова), валеріанова (пентанова) та капронова (гексанова) - отримали від СФЕРА СІМ кваліфікації «х.ч.» та використовували без додаткової очистки.

Судан (III) – гідрофобний барвник яскравого червоного кольору, отримали від «СФЕРА СІМ» кваліфікації «х.ч.» використовували без додаткової очистки.

Розчин натрію хлориду 0,9% (Новофарм-Біосинтез) - розчин для внутрішньовенного введення.

полі(N-вініл пірролідон) (полі(NBП)) з Mn=12 300 г/моль отримали від Aldrich та використовували без додаткової очистки.

Лінійний *полі(етилен імін) (ПЕІ)* з Mn=25 000 г/моль отримали від Polysciences Inc. (Warrington, USA).

1% агарозний гель (LACHEMA, Чеська Республіка) використовували без додаткової очистки.

2.2. Методики синтезів та експериментів

2.2.1.Синтез ПЕГ- або фторалкіл-вмісних телехелатних полімерів з кінцевим функціональним фрагментом

Гомо-/кополімеризацію ПЕГ- або фторалкіл-вмісних метакрилатів з різною довжиною ПЕГ- або фторалкільної складової ([макромер]=0,2-1,5 моль/л) здійснювали в присутності ДАК як ініціатора ([ДАК]=0,03 – 0,1 моль/л) та відповідної *n*-похідної і-пропіл бензену як ФПЛ (МП, КГЕ, КА або ІПБ) ([ФПЛ]=0,1 – 0,6 моль/л). Методики приготування реакційних сумішей для проведення гомо-/кополімеризації наведено нижче:

Синтез гребенеподібних гомополімерів з бічними ПЕГ- або фторалкілвмісними ланцюгами та кінцевими функціональними групами

ДАК ([ДАК]=0,03 – 0,1 моль/л) розчиняли в діоксані, фторо- або ПЕГвмісний макромер ([макромер]=0,02 – 1,5 моль/л) та відповідний ФПЛ ([ФПЛ]=0,1–0,6 моль/л) додавали до отриманого розчину. Синтез гребенеподібних кополімерів полі(ПЕГМА475-ко-ДММ)-МП та полі(ПЕГМА475-ко-БАК)-МП

ДАК ([ДАК]=0,06 моль/л) розчиняли в діоксані, суміш комономерів ПЕГМА (Мп=475 г/моль) та БАК або ДММ ([суміш комономерів]=1,0 моль/л) та МП ([МП]=0,25 моль/л) додавали до отриманого розчину. Мольне співвідношення комономерів у складі реакційної суміші варіювалось в межах від 2,9:91,7 % мол. до 70,8:29,2 % мол. для ПЕГМА:БАК та від 23,3:76,7 % мол. до 73,2:26,8 % мол. для ПЕГМА:ДММ.

Синтези здійснювали в круглодонних суцільнопаяних каліброваних дилатометрах об'ємом 5-7 мл з ціною поділки 0,01 мл в середовищі сухого 1,4діоксану. Температуру процесу підтримували за допомогою водяного термостату з точністю 343 ± 0,1 К. Хід процесу контролювали за показами дилатометра. Зразки очищали методом дробного фракціонування після ретельного підбору розчинника та осаджувача для даної системи [123]. Очищені полімери висушували до постійної маси, після чого визначали їх вихід.

2.2.2. Синтез амфіфільних диблок-кополімерів на основі гребенеподібних пероксидовмісних прекурсорів-макроініціаторів

Методики приготування та полімеризації реакційних сумішей наступні:

Синтез полі(F8MA)-блок-полі(NBП)-КГЕ

полі(F8MA)-МП (0,07-0,29 г, [-O:O-] = 0,0016-0,0068 моль/л) розчиняли в діоксані, NBП (1,8 мл, [NBП] = 1,75 моль/л) та КГЕ (0,36 мл, [КГЕ] = 0,18 моль/л) додавали до розчину.

Синтез полі(F8MA)-блок-полі(ДМАЕМ)-ІПБ

полі(FMA)-МП (0,16 г для полі(F8MA)-МП, або 0,55 г для полі(F12MA)-МП, або 0,33 г для полі(F16MA)-МП, у всіх випадках [-O:O-] = 0,0033 моль/л) розчиняли у діоксані, ДМАЕМ (1,69-3,38 мл, [ДМАЕМ] = 1-2 моль/л) та ІПБ (25,0% мольні від концентрації ДМАЕМ та становила 0,25-0,5 моль/л, відповідно) додавали до розчину.

Синтез полі(ПЕГМА)-блок-полі(ДМАЕМ)

Полі(ПЕГМА)-МП (0,16 г та 0,26 г для полі(ПЕГМА246)-МП, [-O:O-] = 0,0032 моль/л; 0,16 г для полі(ПЕГМА475)-МП [-O:O-] = 0,0089 моль/л та 0,16 г для полі(ПЕГМА1100)-МП [-O:O-] = 0,0055 моль/л) розчиняли у діоксані (6,6 – 8,3 мл), ДМАЕМ (1,69-3,38 мл, [ДМАЕМ] = 1-2 моль/л) додавали до розчину макроініціатора.

Приготовлені реакційні суміші завантажували у калібровані дилатометри, після чого їх вакуумували та продували аргоном. Полімеризацію проводили при температурі 363 К. Всі подальші процедури були проведені за методикою, описаною вище (п. 2.2.1.). Синтезовані кополімери гребенеподібної та блочної будови очищали від непрореагованих складників наступним чином:

У випадку блок-кополімерів з фторалкільним блоком – блок-кополімери спочатку відділяли від попередника-макроініціатора шляхом екстракції цільового продукту з реакційної суміші теплою водою та послідуюючим розділенням та очисткою діалізним методом. Очищений продукт висушували та визначали його вихід.

Очистку блок-кополімерів з ПЕГ-вмісним гребенеподібним блоком від непрореагованих ФПЛ та мономеру очищували дворазовим переосадженням полімеру з ацетону в гексан. Від залишків макроініціатора очищали діалізом у водному середовищі протягом 24-48 год, використовуючи діалізний мішечок з діаметром пор який визначався молекулярною масою макроініціатора. Очищений продукт висушували до постійної маси та визначали його вихід.

2.2.3. Синтез диблок-кополімерів полі(F8MA)-блок-полі(NBП) на основі гребенеподібних прекурсорів-макроініціаторів з кінцевими епоксидними та аміногрупами

0,05 – 0,1 г аміновмісного полімеру полі(F8MA)-КА (амінне число – 3,73 %) розчиняли 1,4-діоксані. При постійному перемішуванні на магнітній мішалці, до отриманого розчину по краплях додавали розчин 0,15 – 0,29 г полі(NBП)-КГЕ (епоксидне число – 1,9 %) в хлористому метилені. Утворену систему

перемішували на магнітній мішалці протягом 8 год та лишали на ніч. Співвідношення 1,4-діоксану до хлористого метилену становило 1:1. Завантаження полімерів проводилось таким чином, щоб між реакційно здатними аміно- та епоксидними групами зберігалось мольне співвідношення 1:1,1.

Цільовий блок-кополімер очищали від непрореагованих макромолекул з кінцевою аміно- або епоксидною функціональністю шляхом дробного фракціонування, використовуючи як розчинник 1,4-діоксан та н-гексан як осаджувач, за методикою описаною у роботі [123].

2.2.4. Синтез триблок-кополімерів полі(F8MA)-блок-полі(NBП)-блок-С6-EUB338-Fam-6

Синтез полі(F8MA)-блок-полі(NBП)-блок-олігонуклеотид проводили у воді при 293 К. 0,0025 г кополімеру полі(F8MA)-блок-полі(NBП)-КГЕ розчиняли у воді (0,5 мл). Опісля 0,05 мл водного розчину олігонуклеотиду C6-EUB338-Fam-6 ([C6-EUB338-Fam-6] = 0,00015 моль/л) додавали по краплях до розчину полімеру при постійному перемішуванні. Отриману систему витримували протягом 48 год при 293 К з метою забезпечення максимального перетворення завантажених реагентів. Одержаний кон'югант полі(F8MA)-блок-полі(NBП)-КГЕ/C6-EUB338-Fam-6 очищали від непрореагованого олігонуклеотиду діалізом. Водний розчин продукту реакції завантажували у целюлозну мембрану з розміром пор 14 000 Да та проводили діаліз протягом 48 год при 293 К. проводили без світла. Мольне співвідношення Експеримент доступу епоксидовмісних полімерів до олігонуклеотиду з аміногрупою складало 10:1.

2.2.5. Одержання комплексів полі(F8MA)-блок-полі(NBП)-КГЕ...ЛІЗ

ЛІЗ (5 мг, 0,36 мкмоль/мл) та полі(F8MA)-блок-полі(NBП)-КГЕ (5–15 мг, 0,18-0,53 мкмоль/мл) розчиняли у воді, розчин полімеру додавали по краплях до розчину ЛІЗ при постійному перемішуванні. Концентрація ЛІЗ була постійною у всіх зразках, в той час як змінювалась концентрація полімеру. В результаті були

отримані комплекси *полі(F8MA)-блок-полі(NBП)-КГЕ...ЛІЗ* при молярному співвідношенні 1:2, 2:2, 3:2.

2.2.6. Одержання комплексів полі(FMA)-блок-полі(ДМАЕМ)...ДНК або полі(ПЕГМА)-блок-полі(ДМАЕМ)...ДНК

Плазмідну ДНК pEGFPc-1 (1 мкг) додавали до полімерного носія (1 мкл) при зростаючій концентрації (0,001–0,1%) на 6 мкл 20 мМ Тріс-HCl, pH 7,4. Комплекси інкубували при кімнатній температурі протягом 20 хв.

2.2.7. Синтез водних систем доставки лікарських препаратів

Синтез водних систем доставки лікарських препаратів з фолієвою кислотою (ФК)

Наважки кополімеру, лікарської речовини та ФК окремо розчиняли у ДМСО. Розчини змішували та додавали по краплинах при перемішуванні до фізіологічного розчину. Отриманий розчин перемішували, після чого піддавали дії ультразвуку протягом 20 секунд. Масове співвідношення ФК до лікарської речовини та до полімеру становило 1:11:180.

2.2.8. Отримання продукту взаємодії полі(ПЕГМА475)-МП...(карбонова кислота)

Адукт взаємодії одноосновних карбонових кислот аліфатичного ряду та полімеру отримували їх поступовим прикапуванням до полі(ПЕГ-МА)-МП при перемішуванні магнітною мішалкою в середовищі апротонного розчинника - толуолу при 293 К. Одержану систему щільно герметизували та залишали на 24 год після чого висушували до постійної маси. Кількість кислоти у толуольній системі становила 0,05 – 1,5 моль/л.

2.3. Методики кінетичних досліджень

2.3.1. Дослідження кінетики полімеризації

Конверсію макромерів (S) визначали дилатометричним методом [124]:

$$\mathbf{S} = \frac{\Delta \mathbf{V}}{\mathbf{V} \cdot \mathbf{k}} \cdot 100\% \tag{2.1},$$

Де V – вихідний об'єм мономеру при визначеній температурі, мл;

 ΔV – зміна об'єму мономеру за визначений проміжок часу, мл;

k – коефіцієнт контракції мономеру при визначеній температурі [125].

Швидкість полімеризації W (моль/(л·с)) визначали з стаціонарної ділянки кінетичної кривої загальної зміни конверсії мономеру від часу S=f(τ) [124].

Швидкість полімеризації (моль/л·с) розраховували за формулою:

$$W = \frac{Wp \cdot \lfloor M \rfloor}{100} \tag{2.2},$$

де Wp-швидкість полімеризації, %/с;

[М] – концентрація мономеру, моль/л.

Окрім контролю за перебігом полімеризації поруч з дилатометричним використовують гравіметричний метод.

Пробу реакційної суміші вносили в попередньо зважений бюкс, зважували з точністю 0,0002г і сушили під вакуумом до постійної ваги. Конверсію мономеру розраховували за формулою:

$$S = (M_{\Pi}/M_M) \cdot 100\%$$
(2.3),

де М_П - маса полімеру, визначеного гравіметрично, г;

М_м - маса мономерів у вихідній суміші, перерахована на масу наважки, г.

Порядок реакції за реагентами визначали з логарифмічних залежностей швидкості полімеризації від концентрації реагентів в початковий момент часу.

2.3.2. Визначення констант передачі на ФПЛ

Розрахунок відносних констант передачі (С_{ФПЛ}) на функціональний передавач ланцюга (ФПЛ) МП (С_{МП}) або КГЕ (С_{КГЕ}) проводили за рівнянням [126]:

$$1/P_n = 1/(P_n)_0 + C_{\Phi\Pi\Pi} \cdot ([\Phi\Pi\Pi]/[M]),$$
 (2.4),

де P_n- ступінь полімеризації при визначеному вмісті ФПЛ;

(P_n)₀- ступінь полімеризації полімеру синтезованого без додавання ФПЛ;

 $C_{\Phi\Pi\Pi}$ – тангенс кута нахилу лінійної залежності $1/P_n = f([\Phi\Pi\Pi]/[M])$.

2.3.3. Розрахунок констант кополімеризації

Константи кополімеризації розраховані за напівепіричною схемою Алфрея-

Прайса

Розрахунок проводили за відомою методикою [127] використовуючи величини *Q* та *е* для пари мономерів:

$$r_1 = \frac{Q_1}{Q_2} \cdot e^{-e_1 \cdot (e_1 - e_2)}$$
(2.5),

де Q_1 та Q_2 – величини Q для першого та другого кополімеризованого мономеру;

е₁ та е₂ - величини е для першого та другого кополімеризованого мономеру;

r₁ та r₂ – розраховані константи кополімеризації для першого та другого кополімеризованого мономеру

Константи кополімеризації розраховані за методом Файнемана-Росса

Константи кополімеризації для пари мономерів ПЕГМА (M₁) та ДММ або БАК (M₂) r₁ та r₂ були розраховані за експериментально визначеними складами кополімерів, що отримували до ступеню перетворення мономерної суміші 7-10%, методом Файнемана-Росса, де рівняння складу кополімеру записується в лінеаризованій формі:

$$y = r_2 - r_1 \cdot x, \text{ de}$$
(2.6),
$$y = \frac{f_1(1 - 2f_1)}{(1 - f_1)F_1} f_1 \qquad \text{Ta} \qquad x = \left(\frac{f_1}{1 - f_1}\right)^2 \frac{1 - F_1}{F_1}$$

де f_1 – мольна доля мономеру M_1 у реакційній суміші, F_1 - вміст ланок M_1 в кополімері.

2.4. Дослідження молекулярно-масових характеристик

2.4.1. Визначення молекулярних мас гомо-/кополімерів

Молекулярну масу визначали методом гельпроникної хроматографії, використовуючи рідинний хроматограф "Waters 150C" з вбудованими детектором RI (Waters Corporation, Мілфорд, США) та колонкою Shodex 602 (Kawasaki, Японія). Як елюент використовували тетрагідрофуран, швидкість потоку варіювалась в межах 0,5 – 2,5 мл/хв. Для калібрування колонок були використані стандарти полі(метилметакрилату) з вузьким молекулярно-масовим розподілом.

2.4.2. Розрахунок мікроструктури кополімерів полі(ПЕГМА475-ко-БАК)-МП та полі(ПЕГМА475-ко-ДММ)-МП

Мікроструктуру кополімерів полі(ПЕГМА475-ко-ДММ)-МП та полі(ПЕГМА475-ко-БАК)-МП розраховували за відомою методикою, використовуючи експериментально одержані значення констант кополімеризації [128].

2.4.3. Визначення вмісту ланок NBП або ДМАЕМ

Вміст ланок ДМАЕМ або NBП визначали за результатами елементного аналізу на Нітроген [131]. Якщо за даними аналізу вміст Азоту складає а мас. %, тоді вміст NBП або ДМАЕМ буде рівним (А, % мас.):

$$A = \frac{a \cdot m_1}{14}, \, \text{ge}$$

де m₁ – молекулярна маса ДМАЕМ або NBП.

2.4.4. Визначення складу бінарного кополімеру за Вуглецем

Склад бінарного кополімеру за Вуглецем визначали за відомою методикою [131]. Якщо за результатами елементного аналізу вміст Вуглецю у кополімері становить С, %мас. Тоді склад у кополімері мономерів M₁ – X та M₂ – Y (%, мас.) можна знайти з рівнянь:

$$\begin{cases} C = \frac{a_1 X + a_2 \cdot (100 - X)}{100} \\ C = \frac{a_2 Y + a_1 \cdot (100 - Y)}{100} \end{cases}$$
(2.8)

де a₁, a₂ – вміст Вуглецю у мономерах М₁ та М₂, % мас.

2.4.5. Визначення вмісту пероксидних груп

Вміст фрагменту МП в структурі полімеру-макроініціатора визначали методом газорідинної хроматографії продуктів розкладу полімеру В ізокінетичній точці (483 К) за відомою методикою [129]. Для визначення вмісту пероксидних груп зразки завантажували в ампули і заливали толуолом, опісля охолоджували і кількаразово відкачували повітря і заповнювали ампули аргоном. Запаяні ампули витримували 10-15 хв. у термостаті при температурі ізокінетичної точки. Методом газорідинної хроматографії продуктів розкладу за методикою [130], у якій використовуються значення площі піків ацетону і третбутанолу, визначали вміст пероксидних фрагментів в полімері. Як внутрішній стандарт використовували хлороформ. Дослідження проводили на хроматографі "Селмі Хром-1".

2.4.6. Визначення вмісту епоксидних фрагментів

Вміст епоксидвмісних макромолекул полі(ПЕГМА475)-КГЕ у продукті полімеризації розраховували з результатів титрування незв'язаної епоксидною групою хлоридної кислоти розчином гідроксиду натрію в присутності фенолфталеїну [131]. Вміст епоксидних груп (Х, %) в наважці полімеру (g, г) розраховували за формулою:

$$X = \frac{(V_2 - V_1) \cdot F \cdot 0,0043 \cdot 100}{g}, \text{ де}$$
(2.7),

V₁ – об'єм 0,1 н розчину NaOH, витраченого на титрування контрольної проби, мл;

 $V_2 - oб'єм 0,1$ н розчину NaOH, витраченого на титрування робочої проби, мл;

F –поправочний коефіцієнт коефіцієнт для 0,1 н розчину NaOH;

0,0043 – кількість епоксидних груп, що відповідає 1 мл точно 0,1 н розчину NaOH, г;

g – наважка полімеру, г.

2.4.7. Визначення вмісту аміногруп

Входження кінцевої аміногрупи до складу полі(F8MA)-КА визначали методом Кьєльдаля, що ґрунтується на визначенні кількості виділеного аміаку внаслідок розпаду амонію сульфату, утвореного взаємодією концентрованої сульфатної кислоти з досліджуваним аміном в присутності каталізатора [132]. Утворений аміак виділяють з розчину перегонкою з паром, збирають у 2%-му розчині борної кислоти та визначають титруванням 0,01 н розчином хлоридної кислоти з використанням змішаного індикатора (співвідношення бромкрезолового зеленого до метилового червоного – 5:1). Вміст Нітрогену ([N], %) в наважці полімеру (g, мг) розраховували за формулою:

$$[N] = \frac{V(HCl) \cdot N \cdot 14 \cdot 100}{g}, \text{ де}$$
(2.8)

v(HCl) – об'єм хлоридної кислоти, витраченої на титування, мл;

N – нормальність розчину хлоридної кислоти;

g – наважка полімеру, мг.

2.5. Методики аналізів

2.5.1. Методика очищення полімерів за допомогою турбідиметричного титрування та дробного осадження

Розділення синтезованих макроініціаторів з кінцевою пероксидною групою здійснювали з використанням методів турбідиметричного титрування та дробного осадження після ретельного підбору розчинника та осаджувача для даної системи [123].

Оскільки отриманий продукт полімеризації містив як полімер з кінцевим функціональним фрагментом, так і «мертвий» полімер без функціональної групи, непрореаговані передавач ланцюга та макромер, експеримент здійснювали наступним чином.

Для проведення дослідження був використаний турбідиметр TURBIQUANT 1500Т. У сухому діоксані готували 5 % розчин макромеру ПЕГМА, об'єм розчину – 15 мл. Як осаджувач використовували н-гексан. Після розчинення макромеру вимірювали значення початкової мутності розчину. Кожні 2 хвилини

поступово до системи вводили осаджувач при постійній температурі 20°С та вимірювали мутність системи. Максимальне значення мутності спостерігали після введення 50-55 мл осаджувача. Надалі вважали, що при більшій кількості доданого осаджувача до системи макромер осаджується н-гексаном.

Для розділення полімеру на окремі фракції готували його 5% розчин у сухому діоксані та додавали н-гексан через кожні 2 хвилини при постійному перемішуванні. Кількість н-гексану використана для осадження полімеру становила 40-45 мл. Під час осадження полімер випав у вигляді 2-х фракцій: перша фракція випала при кількості осаджувача 9 мл, друга – 25 мл. Кожну з фракцій відділяли та висушували до постійної маси. Процедуру осадження повторювали для отриманої першої фракції.

2.5.2. УФ, ІЧ, ЯМР-спектроскопія

Спектри полімерів в інфрачервоній області записували на приладі Specord – M80 у нуйолі або в плівках з розчину у тетрагідрофурані або хлористому метилені за методикою, описаною у роботі [133].

Спектри адуктів взаємодії полімерів та кислот або білків а також водних препаратів на їх основі записували на приладі Nanodrop ND-1000 (Thermo Scientific, США).

Спектри ядерно-магнітного резонансу були записані на Bruker Avance DPX 300 з робочою частотою 300.13 МГц у розчині дейтерованих розчинників.

2.5.3. Вимірювання фотолюмінесценції

Спектри фотолюмінесценції були записані з використанням автоматизованого спектрометра. Фотолюмінесценція збуджувалась світлом з довжиною хвилі 260 нм, яке виділялось первинним монохроматором МДР-2 (ЛОМО, Санкт-Петербург, Росія).

2.5.4. Вимірювання поверхневого натягу

Поверхневий натяг водних розчинів синтезованих полімерів вимірювали за методом, що ґрунтується на вимірюванні максимального тиску розриву бульбашки, використовуючи прилад ППНЛ-1 [134]. Для здійснення експерименту готували водні розчини полімерів в діапазоні концентрацій 5·10⁻⁴ - 5·10⁻² г/мл та витримували їх 24 години при кімнатній температурі. Значення максимального тиску в середині бульбашки фіксували в часовій точці 5±1 с від утворення бульбашки.

Значення граничної адсорбції A_{∞} (моль/м²) та площі, що припадає на одну молекулу в насиченому адсорбційному шарі (S_{∞} , Å²) розраховували за формулами:

$$a = R \cdot T \cdot \tilde{A}_{\infty} \tag{2.9}$$

$$S_{\infty} = \frac{1}{\tilde{A}_{\infty} \cdot \mathbf{N}_{\mathrm{A}}} \tag{2.10}$$

де R – універсальна газова стала; $R = 8,31 \text{ Дж/(моль} \cdot \text{K});$

Т – температура розчину, К

 N_A – стала Авогадро ($N_A = 6,022 \cdot 10^{23}$ моль⁻¹).

2.5.5. Вимірювання гідродинамічних розмірів міцелярних структур

Гідродинамічні розміри міцелярних структур утворених амфіфільними полімерами у водному середовищі вимірювали методом динамічного світлорозсіювання на приладі DynaProNanoStar (Wyatt Technology, USA) за технологією неінвазивного зворотного світлорозсіювання при температурі 298К. Концентрація зразків змінювалась в діапазоні 0,5 – 50 мг/мл.

2.5.6. Трансмісійна електронна мікроскопія, кріогенна проникна мікроскопія (ТЕМ-, кріоТЕМ-мікроскопія)

TEM-мікроскопія. TEM – зображення міцелоподібних структур одержано на електронному мікроскопі Tecnai G2 Spirit Twin 12 (FEI, Чеська Республіка) з використанням режиму візуалізації у світлому полі при прискорювальній

напрузі 120 кВ. Зразки готували наступним чином: 3 мкл розчину полімеру прикапували на мідну ТЕМ-решітку, покриту тонкою електроно-проникною вуглецевою плівкою. Після 1 хв від розчину полімеру позбувались, торкаючись до нижньої частини решітки фільтрувальним папером, після чого зразки залишали до повного висихання при кімнатній температурі.

КріоТЕМ-мікроскопія. З мкл розчину зразка наносили на решітку для електронної мікроскопії, покриту пористою вуглецевою підтримуючою плівкою (C-flat 2/1–4 C, Electron Microscopy Science), яку гідрофілізували безпосередньо перед експериментом під дією тліючого розряду (Expanded Plasma Cleaner, Harrick Plasma, США). Надлишок розчину видаляли фільтрувальним папером (Whatman № 1) протягом ~ 1 с, решітку занурювали у рідкий етан при 92 К (-181 °C). Заморожений зразок повільно переносили в мікроскоп та спостерігали при 100 К (-173°C), при прискорювальній напрузі 12 кВ.

2.5.7. Вимірювання мутності водних розчинів полімерів

Мутність колоїдних систем (NTU) досліджували при 293 К за допомогою цифрового турбідиметра Turbiquant 1500 Т (Merck) при концентрації полімеру 2,5 мг/мл.

2.5.8. Кондуктометричне титрування

Кондуктометричне титрування здійснювали на приладі CON 2700 (TermoScientific, CША). Константу провідності калібрували з використанням стандартних розчинів КСІ та перевіряли мінімум тричі протягом робочого дня. ЛІЗ та полімери розчиняли у бідистильованій воді, комплекс полімер....ЛІЗ отримували шляхом змішування цих речовин (молярне співвідношення полімер:ЛІЗ – 0,5), вихідна концентрація становила 0,5 мг/мл. Розчини полімерів та комплексів розводили бідистильованою водою. Виміри проводили у термостатованій тефлоновій камері при 298 К.

2.5.9. Визначення вмісту вільних карбонових кислот

Кількісне визначення вмісту вільних карбонових кислот, незв'язаних ПЕГвмісним кополімером, здійснювали колориметричним аналізом утворених комплексів між купруму (І) ацетатом та вільними жирними кислотами на спектрофотометрі Unico 1201 (United Products & Instruments, Inc, США), використовуючи кювети з товщиною поглинаючого шару l= 1 см та довжину хвилі $\lambda=500$ нм (табл. 2.1) [135].

Попередньо готували водний 5 % розчин ацетату міді. До отриманого розчину поступово по краплях додавали піридин до значення pH=6 – 6,5. Полімер розчиняли у толуолі після чого додавали відповідну карбонову кислоту (масляну, валеріанову, капронову) в кількості 0,05 – 1 моль/л з розрахунку на толуольну систему, щільно герметизували та витримували на протязі 24 год при 293 К. Потім додавали до толуольного розчину полімеру попередньо приготовлений водний розчин купруму (І) ацетату та перемішували на магнітній мішалці 2 – 5 хв.

Таблиця 2.1

knower (posiminink Tonyon, T 295 K)									
	Завантаження	Вільна	Зв'язана	Частка					
Карбонова	кислоти у	кислота	кислота	зв'язаної					
кислота	систему	·10 ³ ,	(Зв)·10 ³ ,	кислоти					
C _n H _(2n+1) COOH	(Зав)·10 ³ ,	моль/л	моль/л	(Зв/Зав).					
	моль/л			·100%					
	10	7,5	1,5	15					
Масляна кислота	20	18,5	1,5	7,5					
(C ₃ H ₇ COOH)	50	45,2	4,8	9,6					
	100	88,8	11,2	11,2					
	500	194,2	305,8	61,2					
Валеріанова кислота	500								
(C ₄ H ₉ COOH)		174,6	325,4	65,1					
Капронова кислота	500								
$(C_5H_{11}COOH)$		181	319	63,8					

Визначення вмісту незв'язаних полімером полі(ПЕГМА475)-МП карбонових кислот (розчинник – толуол, T=293 K)

Отримані водно-органічні суміші центрифугували протягом 5 хв. Обережно відбирали верхній толуольний шар та вимірювали його абсорбцію. Аналогічно готували серію зразків без додавання полімеру, що використовувались для побудови калібрувального графіку, за яким розраховували кількість вільних та зв'язаних полімером карбонових кислот (табл. 2.1).

2.5.10. Дослідження солюбілізації Судану (III)

Солюбілізацію гідрофобного барвника судану (III) у водних розчинах полімерних ПАР проводили за модифікованою методикою [136]. Попередньо готували серію водних розчинів полімерів з концентрацією 0,5 – 3,5 % об'ємом 4 мл та залишали на 48 год. Потім наважку судану (III) (5·10⁻³ г) додавали до водного розчину полімеру з відповідною концентрацією та ставили на перемішування магнітною мішалкою протягом 2 – 3 год. Системи з барвником залишали на 48 год для встановлення рівноваги. Після цього водну фазу фільтрували від барвника, що не солюбілізував, та розводили з ацетоном. Як контроль використовували розчини полімерів відповідної концентрації у суміші розчинників вода – ацетон. Співвідношення між розчинниками в отриманих системах становило 50:50. Оптичну густину одержаних систем визначали на спектрофотометрі Unico 1201 (United Products & Instruments, Inc, США) використовуючи кювети з товщиною поглинаючого шару *l*= 0,5 см та довжину хвилі $\lambda = 510$ Кількість солюбілізованого судану (III) визначали HM. використовуючи калібрувальний графік для судану (III), розчиненого у суміші розчинників ацетон – вода. Солюбілізаційну ємність (SP) утворених міцелярних структур визначали за співвідношенням кількості солюбілізованого барвника до його загальної кількості, завантаженої в систему:

[судан (III)]_о - кількість Судану (III) завантаженого в систему, г/мл

2.5.11. Малокутове рентгенівське розсіювання (МКРР)

Вимірювання кривих мало кутового рентгенівського розсіювання (МКРР) здійснювали на приладі P12 BioSAXS Європейської лабораторії молекулярної біології (ЕМВL) в накопичувальному кільці РЕТRA III Німецького Електронного Синхротрона (DESY, Гамбург, Німеччина) з використанням Pilatus 2M детектора (1475-1679 пікселів; Dectris, Швейцарія) і синхротронним випромінюванням з довжиною хвилі $\lambda = 1$ Å.

2.6. Додаткові розрахунки

2.6.1. Оцінка енергій міжмолекулярних водневих зв'язків

Розрахунки проводились з використанням програми Gaussian09. Геометрія комплексу фрагментів полімерного та пептидного ланцюгів була оптимізована на рівні DFT з використанням гібридного функціоналу B3LYP та базису 6-31 ++ G **.

Дослідження водневих зв'язків здійснювали з використанням аналізу NBO на рівні HF / 6-311 ++ G **, з метою запобігання артефактів розрахунку DFT. Основним вкладом у водневий зв'язок енергія стабілізації донора-акцептора E ⁽²⁾ між неподіленою парою акцепторного Кисню та сігма-антизвязаною орбіталлю на донорному фрагменті H-O або H-N-. Ця енергія, отримана з аналізу NBO, показала хорошу корреляцію з експериментальними результатами міцності водневих звязків, знайденими з досліджень ЯМР.

2.6.2. Розрахунок радіусу інерції міцелярних структур

Із залежностей інтенсивності розсіювання випромінювання (I(q)) та кута розсіювання (q) між розміром і формою міцелярних структур за рівнянням Гін'є (2.13) [137] розраховано радіуси інерції структур, утворюваних дослідженими полімерами:

$$I(q) = I(0) \exp(-R_g^2 \cdot q^2/3)$$
 (2.13),

де R_g – радіус інерції, I(0) - величина розсіювання екстрапольована в нульовий кут.

70

2.6.3. Моделювання міцелярних структур

Створенння моделей міцелярних структур, утворених гребенеподібними ПЕГ-вмісними полімерами, здійснювали за допомогою пакету комп'ютерних програм ATSAS 2.8.4 [138] та графічної програми RasMol 2.7.5 [139].

2.7. Біологічні дослідження²

2.7.1. Ефективність зв'язування пДНК полікатіонними носіями полі(FMA)блок-полі(ДМАЕМ)-ІПБ та полі(ПЕГМА)-блок-полі(ДМАЕМ)

Ефективність зв'язування полімеру з плазмідною ДНК оцінювали за затримкою руху плазміди при електрофорезі у середовищі 1 % агарозного гелю.

Комплекси полімер...пДНК (п.2.2.6) завантажували в 1%-й агарозний гель та обробляли тріс-ацетатним (ТАЕ) буфером, що містить 1 мкг/мл етидій броміду. Електрофорез проводили протягом 45 хв при постійні напрузі 75 В. Електрофоретичні смуги плазмідної ДНК візуалізували за допомогою УФтрансілюмінатора (MacroVue UV-20, Hoeffer, США) [140].

2.7.2. Клітини та їх культивування

Для здійснення ряду експериментів використовували наступні клітини: аденокарциноми молочної залози людини лінії MCF-7, промієлоцитарного лейкозу людини лінії HL-60, Т-лейкозу людини лінії Jurkat, гепатокарциноми людини лінії HepG2. Усі лінії клітин отримали з колекції Інституту експериментальної патології, онкології та радіобіології НАН України (Київ). Клітини культивували в культуральному середовищі ДМЕМ (середовище Ігла в модифікації Дульбекко) торгової марки Sigma-Aldrich з додаванням 10 % телячої ембріональної сироватки, 2 мМ глутаміну та 25 мкг/мл гентаміцину та інкубували в зволоженій атмосфері 95 % повітря та 5 % вуглекислого газу при 37°С. Клітини пересівали в співвідношенні 1:3 через 3–4 дні.

² - Автор висловлює вдячність д.б.н. Стойці Р.С., к.б.н. Фінюк Н.С. (Інститут біології клітини НАН України) за допомогу у проведенні експериментів та обговоренні результатів

2.7.3. Дослідження цитотоксичної дії речовин методом фарбування відмерлих клітин розчином трипанового синього

Клітини ліній Jurkat, HepG2, HL60 засівали в кількості 5 000 клітин в лунку 96-лункового планшету та інкубували в середовищі ДМЕМ в присутності 10% телячої ембріональної сироватки. Через 24 год клітини промивали фосфатносольовим буфером (ФСБ), змінювали середовище на дослідне з полімерними носіями та інкубували впродовж періоду часу, необхідного для здійснення експерименту. Клітини знімали з дна планшету розчином трипсин/ЕДТА, ресуспендували у повноцінному середовищі та зафарбовували розчином трипанового синього з концентрацією 0,1 %. Ефективність досліджуваних речовин визначали за відносним приростом клітин відносно їх початкової кількості у середовищі. Кількість клітин обраховували в гемоцитометрі за допомогою світлового мікроскопу «МИКМЕД 5» (ЛОМО, Росія).

2.7.4. Дослідження цитотоксичної дії речовин методом МТТ-тесту

Цитотоксичність полікатіон-вмісних кополімерів оцінювали 3-(4,5диметилтіазол-2-іл)-2,5-дифеніл-тетразоліум бромід (МТТ) тестом проведеним у відповідності з протоколом виробника (Sigma-Aldrich, США). За 12 год клітини лінії МСF-7 засівали в кількості 5 000 клітин в лунку 96-лункового планшету (100 µл). Після цього клітини інкубували протягом 48 год з досліджуваними полікатіон-вмісними полімерами при їх концентраціях 0,0002% та 0,002% відповідно. Виділений формазан розчиняли у ДМСО та визначали його кількість колориметрично на приладі BioTekELx800 (BioTek Instruments, Inc., США).

2.7.5. Визначення антибактерійної дії вільного ЛІЗ та у складі комплексів полі(F8MA)-блок-полі(NBП)-КГЕ...ЛІЗ

Антибактерійну дію вільного ЛІЗ та у складі комплексів полі(F8MA)-блокполі(NBП)-КГЕ...ЛІЗ відносно штаму бактерій *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) оцінювали видозміненою методикою МТТ-тесту за Хенгвей Ванг [141]. Досліджувану речовину (10 µл ЛІЗ, полі(F8MA)-блок-полі(NBП)-КГЕ...ЛІЗ, полі(F8MA)-блок-полі(NBП)-КГЕ) додавали до 100 µл бактерійної суспензії *S.*
aureus АТСС25923 та подальшою інкубацією бактерій протягом 4 год. Потім вводили МТТ-реагент 3-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-2,5-диметилбромід тетразолію (Sigma-Aldrich, США)) в кількості 10 µл (кінцева концентрація – 5 мг/мл) та продовжували інкубацію протягом години. Виділений формазан розчиняли в 1 мл ДМСО. Через годину визначали абсорбцію розчину при довжині хвилі 570 нм на спектрофотометрі ULAB 102UV (Китай).

2.7.6. Трансфекція клітин ссавців комплексами полі(FMA)-блокполі(ДМАЕМ)...пДНК, полі(ЛАК)-блок-полі(ДМАЕМ)...пДНК, полі(ПЕГМА)блок-полі(ДМАЕМ)...пДНК

Клітини в 500 мл культурального середовища ДМЕМ вносили у 12лунковий планшет із розрахунку 80 000-100 000 клітин на лунку. Планшет поміщали у CO₂-інкубатор та інкубували клітини при 37°C у зволоженій атмосфері з 5% -м вмістом CO₂ протягом 24 год.

Комплекси полімер...рЕGFPс-1 готували змішуванням 2 µл 0,1 % розчину полімеру з 1 µг плазміди рЕGFPс-1 та 50 µл безсироваткового культурального середовища. Отриману суміш інкубували 20 хв при кімнатній температурі. У лунки планшету вносили 52 мкл трансфекційної суміші. Планшет поміщали в поміщали в CO₂-інкубатор та інкубували 24 години при температурі 37 °C та атмосфері з 5 %-м вмістом вуглекислого газу. Потім до клітин додавали 500 мкл культурального середовища та інкубували протягом 24 годин. Ефективність трансфекції оцінювали мікроскопічно на флуоресцентному мікроскопі Zeiss АхіоІтаger A1 (Carl Zeiss, Німеччина). Як контроль використовували комерційно доступний ПЕІ при концентрації 0,1 %.

2.7.7. Культивування калюсу голозерного ячменю сорту Ахілес

Для отримання калюсу, насіння ячменю стерилізували 1-2 хв у 70% етанолі та 10 хв у 5% гіпохлориті натрію та три рази по 10 хв відмивали у стерильній дистильованій воді. Зрілі зародки виділяли за допомогою асептичного леза та висаджували на живильне середовище СІ-2 [142], що містило 4,3 г/л мікро- та

макросолей МС [143], гідролізат казеїну (1 г/л), L-пролін (690 мг/л), тіамін-НСІ (1 мг/л), мальтозу (30 г/л), 2,4-D (2 мг/л), CuSO4 (12,5 мг/л), міоінозитол (250 мг/л), агар (8 г/л), pH 5,7. Утворення калюсу спостерігали через 7 днів.

2.7.8. Дослідження цитотоксичної дії блок-кополімерів на калюс Hordeum vulgare (H. vulgare)

Цитотоксичний вплив нанокомпозитів на калюс ячменю оцінювали для наступних концентрацій полімерів: 0,001%, 0,01% та 0,1%. Дослідження проводили за наступною методикою: 20-30 частинок 7-денного калюсу діаметром 3-4 мм переносили у чашки Петрі (d=6 см), які містили 3 мл розчину полімерів у рідкому живильному середовищі CI-2; після цього, розчин, що містив полімери та калюс, перемішували обережним обертанням чашок Петрі. Кокультивацію калюсу ячменю із полімерами проводили протягом 24 год під розсіяним світлом та за температури 24°С, після чого за допомогою пінцета калюс переносили із рідкого живильного середовища на фільтрувальний папір для видалення надлишків рідини, та надалі на тверде середовище. В якості негативного контролю використовували калюс, який культивували протягом 24 год у рідкому середовищі без додавання розчину полімерів, після чого частинки калюсу також переносили на тверде живильне середовище. Ефекти впливу полімерів спостерігали на 10-й день кокультивації.

Цитотоксичний вплив полімерів на калюс ячменю сорту Ахілес оцінювали кількісно за макроскопічними критеріями, такими як зниження інтенсивності наростання калюсу та здатність до соматичного ембріо- та органогенезу. Для кожного зразка обчислювали середнє арифметичне значень діаметру частинок калюсу. Частоту соматичного ембріо- та органогенезу визначали як відношення кількості частинок калюсу із ознаками ембріо- та органогенезу до загальної кількості частинок калюсу, помножене на 100%. Також, цитотоксичний вплив полімерів оцінювали якісно за мікроскопічними критеріями, а саме, за наявністю плазмолізу, деформацією клітинної стінки калюсу, та флуоресценцією ядер мертвих клітин після забарвлення вітальним флуоресцентним барвником пропідіум йодидом у концентрації 1 мкг/мл. Мікроскопічне дослідження зразків калюсу виконували за використання люмінесцентного мікроскопа Axioskop 40 із вбудованою фотокамерою (Carl Zeiss, Німеччина) за 200-кратного збільшення; морфологію клітин вивчали у прохідному світлі, флуоресценцію ядер мертвих клітин, забарвлених пропідіум йодидом, спостерігали під час опромінення клітин світлом з довжиною хвилі 500 нм (світлофільтр №3). Комп'ютерну обробку мікрофотографій проводили за використання програмного забезпечення АхioVision LE 4.8.2.0 ("Carl Zeiss MicroImaging GmbH", Німеччина, 2010).

2.7.9. Трансформація калюсу Н. vulgare комплексами плазмідної ДНК із носіями на основі полі(ДМАЕМ)

Для подальшого дослідження здатності полімерів переносити генетичний матеріал у клітини калюсу ячменю *Hordeum vulgare*, було встановлено робочі концентрації полімерів, що не сповільнювали у значній мірі ріст калюсу та не викликали загибелі клітин. Для досліджуваних полімерів робоча концентрація становила 0,001% - 0,01%. Трансформацію клітин калюсу *H. vulgare*, опосередковану полімерами на основі ДМАЕМ, проводили за використання плазміди *pGreen0029*.

Трансформацію калюсу проводили за наступною методикою. У чашки Петрі (d=6 см) вносили по 30 мкл розчину плазміди концентрацією 1 мкг/мкл, та перемішували ресуспендуванням із 3 - 30 мкл матричного розчину полімерів. Для утворення комплексів полімерів із плазмідною ДНК, розчини інкубували 5 хв при кімнатній температурі, після чого у чашки Петрі вносили рідке середовище СІ-2 [142] без додавання агару. Трансформаційну суміш перемішували ресуспендуванням, вносили 20-30 частинок 7-денного калюсу розміром 3-4 мм та обережно перемішували суспензію обертанням. Калюс інкубували у трансформаційній суміші протягом 24 год у розсіяному світлі за температури 24°С. Надалі, калюс підсушували від надлишків рідини на фільтрувальному папері та переносили у 9 см чашки Петрі на тверде середовище CI-2. B якості негативного контролю використовували калюс, який культивували протягом 24 год у рідкому середовищі без додавання розчину комплексів полімерів із плазмідою, після чого частинки калюсу також переносили на тверде живильне середовище. Дослідження проводили у 3 Транзієнтну експресію YFP повторностях. спостерігали на 10-й лень кокультивації за використання люмінесцентного мікроскопу Axioskop 40 із вбудованою фотокамерою (Carl Zeiss, Німеччина) під час опромінення клітин світлом довжиною хвилі 475 нм (світлофільтр №5). Комп'ютерну обробку мікрофотографій проводили використання програмного забезпечення за AxioVision LE 4.8.2.0 ("Carl Zeiss MicroImaging GmbH", Німеччина, 2010).

2.7.10. Статистичний аналіз експериментальних даних

Досліди повторювали тричі з трьома паралельними постановками для кожного варіанту. Кожна точка графіків та діаграм, що наведено на рисунках, відповідає середньому значенню «М», розрахованому за результатами трьох вимірювань в одному із декількох однотипових експериментів. Середню похибку отриманого результату «m» вираховували за величиною середньої квадратичної похибки «σ», яка представлена на рисунках біля кожної точки даних вертикальною лінією. Довжина цієї лінії відповідає величині «m».

Порівняння двох мінливих величин здійснювали на підставі показника статистичної достовірності відмінностей «Р». Показник «Р» обраховували за критерієм Ст'юдента, який визначали шляхом проведення «t»-тесту для двох вибірок даних з різними дисперсіями «σ²». Відмінність між двома величинами вважали достовірною за умови Р < 0,05

РОЗДІЛ З

Синтез кополімерів гребенеподібної та блочно/гребенеподібної будови

Як видно з аналізу літературних даних, представлених у розділі 1, хімічні, колоїлно-хімічні та спеціальні властивості полімерів визначаються ïχ функціональністю, мікроструктурою, молекулярно-масовими характеристиками Ϊx зазвичай здійснюється архітектурою. контроль використанням та функціональних мономерів, в тому числі, макромерів, ініціаторів та передавачів ланцюга на стадіях синтезу та полімер аналогічних перетворень. Дослідженню шляхів та кінетичних закономірностей синтезу фторалкіл- та/або ПЕГ- вмісних блочно-гребенеподібних амфіфільних кополімерів з заданими довжинами бічних ланцюгів та блоків присвячений наступний розділ.

Основні шляхи конструювання та синтезу кополімерів блочно/гребенеподібної будови, що досліджували в роботі, представлено на схемі (рис. 3.1).



Рис. 3.1. Загальна схема синтезу амфіфільних кополімерів гребенеподібної та блочно/гребенеподібної будови

Розроблені у нашій лабораторії підходи до синтезу таких матеріалів передбачають використання нових функціональних похідних і-пропілбензену (ІПБ) як передавачів ланцюга, що забезпечує одночасно контроль молекулярномасових характеристик та входження кінцевої функціональної (пероксидної, епокси- або аміно-) групи до складу полімерних ланцюгів, утворюваних функціональними мономерами і макромерами. Крім того, свідомий вибір макромерів 3 гідрофобними фторалкільними гідрофільними ЧИ поліетиленгліколевими замісниками забезпечує контроль довжин бічних ланцюгів в цільовому полімері, їх розчинність, термочутливість та колоїднохімічні характеристики. Отримані прекурсори гребенеподібної будови з кінцевими пероксидними або епоксидними (амінними) групами використані як «будівельні блоки» отриманні блок-кополімерів при радикальною полімеризацією або за реакцією приєднання, відповідно.

Серед ФПЛ найбільш дослідженим є процес полімеризації вінільних та акрилатних мономерів за участі МП, що містить рухливий атом Гідрогену, енергія активації відриву якого радикалами від Ph(CH₃)₂C-H становить 26,5-29,5 кДж/моль [144, 145]. Встановлено, що утворені в результаті малоактивні радикали Ph(CH₃)₂C* полімеризацію не ініціюють, однак, рекомбінують з полімерними радикалами з утворенням полімерів з кінцевою функціональною групою. Як наслідок, це супроводжується зменшенням швидкостей полімеризації та зростанням вмісту макромолекул з кінцевою функціональною групою [146, 147].



Рис. 3.2. Схема синтезу гребенеподібних телехелатних полімерів з кінцевою функціональною групою

Однак, закономірності полімеризації та кополімеризації фторо- та ПЕГвмісних метакрилатних макромерів в присутності передавачів ланцюга МП та інших аміно- та епоксидовмісних похідних ІПБ [115, 148], а також структурні та молекулярно-масові характеристики отриманих в їх присутності полімерів досі не досліджувалися. Загальна схема утворення полімерів з кінцевими функціональними групами представлена на рис. 3.2.

3.1. Синтез гребенеподібних телехелатних полімерів з бічними фторалкільними та ПЕГ-ланцюгами 3.1.1. Синтез гребенеподібних телехелатних полімерів з фторалкільними ланцюгами

Останнім часом численні дослідження [149-152] присвячені синтезу та фторовмісних полімерів, унікальними властивостям ЩО спричинено властивостями останніх, як описано у розділі 1. Висновки з кінетичних досліджень FMA, зокрема впливу на них довжини замісника, у різних джерелах суперечливими. Крім того, недослідженими є кінетичні особливості € полімеризації FMA за участю функціональних передавачів ланцюга. Багато питань, які досі не мають відповідей, є до залежності структурних та молекулярно-масових характеристик полімерів від реакційної здатності фторалкілметакрилатів та утворюваних ними полімерних радикалів. Тому, метою даного підрозділу було дослідити закономірності полімеризації фторалкілметакрилатів з різною довжиною фторалкільного замісника в присутності передавачів ланцюга - похідних ІПБ, - для отримання полімерів з замісниками бічними фтороалкільними та реакційними кінцевими функціональними фрагментами як прекурсорів для синтезу поверхневоактивних полімерів блочно/гребенеподібної будови.

На відміну від встановленого раніше [153] явища гель-ефекту, який алкілметакрилатів спостерігається полімеризації (AMA) при та фторалкілметакрилатів (FMA), ïх полімеризації присутності при В функціонального передавача ланцюга МП гель-ефект відсутній. Зменшення швидкості полімеризації та збільшення виходу цільових телехелатних полімерів з кінцевим пероксидним фрагментом у ряді БАК<ЛАК<F8MA при їх полімеризації в присутності МП вказує на зростання в цьому ряді внеску реакцій обриву кінетичних та матеріальних ланцюгів одночасно з утворенням менш активних радикалів в результаті відриву атомів Водню з молекули МП (табл. 3.1). Це пояснюється різним стабілізуючим впливом алкільних та фторалкільних замісників у досліджуваному ряді метакрилатних мономерів на реакційну здатність утворюваних ними первинних та полімерних радикалів, що ростуть.

Таблиця 3.1

Кінетичні параметри полімеризації в присутності МП ([мономер]=1,5 моль/л, [МП]=0,38 моль/л, [ДАК]=0,1 моль/л, 343 К, 1,4-діоксан) та

характери	истики телехелатних по	лімерів
$W \cdot 10^4$	ријст МП в полімері	

Мономер	$W \cdot 10^4$	вміст МП в полімері,	F(MII)	M _n ,
	моль/(л·с)	%	1 (10111)	г/моль
БАК	34,9	3,30	0,85	6 500
ЛАК	20,3	4,00	0,95	6 000
F8MA	3,98	5,30	0,97	5 000
(F8-acr-5)				

*вихід полімерів з кінцевим пероксидним фрагментом

Кінетичні дослідження полімеризації, представлені на рис. 3.3. та у таблиці 3.2, свідчать про помітне зменшення швидкості полімеризації та ступеню перетворення FMA в присутності ФПЛ та їх залежність від довжини фторалкільних замісників. Видно, що із збільшенням довжини фторалкільного замісника швидкість полімеризації зменшується. В той же час помітно зменшується вихід цільових полімерів, які містять кінцевий пероксидний фрагмент.

Як видно (рис. 3.4, табл. 3.2), характерною особливістю полімеризації FMA в присутності ФПЛ є залежність механізму обриву радикалів, що ростуть, та молекулярно-масових характеристик отриманих полімерів від довжини замісника.

80



Рис. 3.3. Залежність ступеня перетворення фторалкілметакрилатів (F8MA (1); F12MA (2); F16MA (3)) від часу та швидкості полімеризації (4) і виходу полімерів з кінцевим пероксидним фрагментом (при [МП]=0,15 моль/л, [ДАК]=0,06 моль/л) (5) від довжини фторалкільного замісника у макромері



Рис. 3.4. Логарифмічна залежність швидкості полімеризації FMA від концентрації ДАК при зміні фторалкільної частини у складі макромеру (а) та концентрації МП у реакційній суміші (б) ([M]=1,5 моль/л, М – F8MA (а, 1б), F12MA (26), [MП]= 0,15 моль/л (а, 1б), 0,38 моль/л (26); 1,4-діоксан, 343 К)

Якщо для F8MA порядок швидкості реакції за концентрацією ініціатора свідчить про переважно лінійний обрив радикалів, що ростуть, в результаті передачі на ФПЛ, то при полімеризації F12MA помітно зростає внесок квадратичного обриву. Це обумовлює збільшення молекулярних мас та зменшення виходу телехелатних полімерів, які містять кінцевий пероксидний фрагмент передавача МП (рис. 3.4, табл.3.2).

Сукупність цих факторів, а також суттєве збільшення молекулярних мас полімерів та зменшення порядку швидкості полімеризації за концентрацією ініціатора підтверджує зміну механізму обриву полімерних радикалів від переважно лінійного до переважно квадратичного. Видно (табл. 3.2), що із збільшенням довжини фторовмісного замісника в молекулі FMA значення розрахованих з кінетичних досліджень співвідношень $k_p/k_o^{0.5}$ при полімеризації зменшуються що, на нашу думку, пояснюється збільшенням константи швидкості квадратичного обриву за механізмом рекомбінації.

Таблиця 3.2

Кінетичні характеристики полімеризації FMA макромерів в присутності ФПЛ МП (діоксан, 343К, [M]=1,5 моль/л)

Макромер	[I]·10 ² , моль/л	W·10 ⁴ , моль∕(л∙с)	<i>k_n</i> ·10 ³ , л⁄(моль∙с)	<i>a</i> *	М _n , 10 ⁻³ , г/моль	$k_p/k_o^{0.5}$	[МП] _в _{полімері} , % мас	F (МП)				
			[MΠ]=0,15	моль/	л							
EONTA	3,0	3,84			11,6		1,85	0,86				
$\int \frac{1}{Mn} \frac{1}{200}$	6,0	5,81	616	0.81	10,5	0.140	2,1	0,88				
(MIII~300	8,0	7,55	0,10	0,10	0,10	0,01	9,15	0,140	2,6	0,95		
	10,0	10,7			7,78		3.2	0,99				
F12MA	3,0	3,60	2,27		39.2		0,24	0,37				
	6,0	5,13		2,27	2,27	2 27	2 27	0.60	32.5	0.005	0,38	0,49
(IVIII~400 г/мощ.)	8,0	6,03				0,00	25.0	0,095	0,44	0,44		
17моль)	10,0	6,90			16.0		1,61	1,03				
			[MП]=0,38	моль/	л							
EONTA	3,0	1,05			6,0		3,38	0,81				
$\frac{\Gamma \delta MA}{Mn 200}$	6,0	2,31	2 1	0.02	5,4	0 1 2 2	4,27	0,91				
(Mn~300	8,0	3,00	3,1	3,1	3,1	3,1	5,1 0,95	0,95	5,21	0,152	4,67	0.95
1/моль)	10,0	3,98			5.00		5,28	0.97				

* а- порядок швидкості за концентрацією ініціатора

Для DFT оцінки стабільності радикалів, утворюваних подвійним зв'язком метакрилатів в залежності від довжини фторалкільного замісника, розраховувались їх енергії стабілізації (RSE, radical stabilization energy) на (U)B3LYP/6-311+G(d,p) рівні, як різниця ентальпій рекомбінації з радикалом гідрогену метильного радикалу та досліджуваного радикалу, тобто для всіх радикалів, стабільніших за метальний, ця енергія є від'ємною. Так, для -(CF₂)₄-

енергія стабілізації складає -18,6 ккал/моль, для -(CF₂)₈- – -21,1 ккал/моль та для -(CF₂)₁₂- – -21,4 ккал/моль, що свідчить про зростання стабільності радикалу при збільшенні довжини ланцюга.

Оскільки, квантово-хімічні прогнозування свідчать про зменшення активності утворюваних FMA первинних радикалів із збільшенням довжини фторалкільного замісника зміна механізму обриву полімерних радикалів пояснюється, на нашу думку, полегшенням рекомбінації полімерних радикалів, що ростуть, для якої є властивою низька енергія активації.

Збільшення концентрації ФПЛ в реакційній системі обумовлює збільшення кількості елементарних актів передачі полімерних радикалів, що ростуть, на МП з утворенням малоактивних радикалів ФПЛ, які в подальшому рекомбінують зі зростаючими полімерними радикалами. Як наслідок, зменшується швидкість полімеризації (табл. 3.3.), молекулярна маса та збільшується вихід полімерів, що містять кінцевий фрагмент МП або КГЕ (табл. 3.2 та табл.3.3).

Таблиця 3.3.

Кінетичні характеристики полімеризації макромеру F8MA в присутності ФПЛ та молекулярно-масові і структурні характеристики телехелатних полімерів ([F8MA]=1,5 моль/л [ДАК]=0,06 моль/л, 343 К, 1,4 – діоксан)

ФПЛ	[ФПЛ]	$W \cdot 10^4$	Вміст	F	M _n ,	Відносна	Константа
	моль/л	моль/(л·с)	кінцевих	(MП)	10-3	константа	передачі на
			фрагменті		г/моль	передачі	ФПЛ k _t ,
			в ФПЛ, %			на ФПЛ	л/(моль·с)*
			мас			c _{tTn}	
МΠ	0,15	5,81	2,1	0,88	10,5	0,05	75,0
	0,38	2,31	4,27	0,87	5,4		
	0,62	2,07	4,83	0,88	4,6		
КГЕ	0,15	15,1	2,08	1,12	4,8		
	0,38	14,7	3,61	1,13	3,5	0,02	30,4
	0,62	14,4	3,73	0,92	3,1		
КА	0,15	2,85	3,73	0,8	7,9**	-	_

* для розрахунку константи передачі на ФПЛ використовували константу росту полімерних радикалів для H¹,H¹,H²,H²-тридекафлуорооктил метакрилату - k_p = 1519 л/(моль·с) (полімеризація в масі, 333 К) [154];** середньочисельна молекулярна маса для даного зразка розрахована з ¹Н ЯМР-спектру Гель – хроматограми полі(F8MA)-КГЕ демонструють суттєве зменшення молекулярної маси полімерів із збільшенням вмісту епоксидної похідної ІПБ в реакційній системі при полімеризації та помітне зростання тенденції до звуження їх молекулярно-масового розподілу при цьому (рис. 3.5).



Рис.3.5 Функція розподілу молекулярної маси полі(F8MA)-КГЕ, отриманих в присутності різної кількості ФПЛ при синтезі : *1* – [КГЕ] =0,15 моль/л; *2* – [КГЕ] = 0,38 моль/л; *3* – [КГЕ] =0,62 моль/л ([F8MA]=1,5 моль/л, [ДАК]= 0,06 моль/л; 1,4-діоксан, 343 К)

Значення експериментально визначених відносних величин констант передачі макромеру F8MA на похідні ІПБ, МП та КГЕ, практично однакові, що дозволяє припустити, що передача відбувається за реакцією відриву рухливого атому Водню від ізопропільної групи агентів передачі ланцюга зі збереженням функціональних пероксидної та епоксидної груп, які входять як кінцеві фрагменти в молекули телехелатних полімерів. Збільшення порядку швидкості полімеризації за ініціатором при збільшенні вмісту ФПЛ в реакційній суміші (табл. 3.2.) підтверджує, що полімерні радикали гинуть за механізмом лінійного обриву за участю передавачів ланцюга (табл. 3.2, рис. 3.2.), що спричиняє накопичення в системі утворюваним ФПЛ радикалів та збільшення кількості молекул полімеру, що містять кінцевий функціональний фрагмент.

3.1.2. Синтез гребенеподібних телехелатних полімерів з бічними ПЕГ-

ланцюгами

Дослідження кінетичних закономірностей полімеризації ПЕГвмісних макромерів та структурних і молекулярних характеристик телехелатних полімерів, синтезованих на їх основі, надали можливість контрольованого отримання гребенеподібних полімерів та кополімерів з чітко визначеними довжинами бічних ПЕГ ланцюгів для використання як флокулянтів [38], поверхнево-активних модифікаторів поверхні [155] та носіїв лікарських сполук [37, 62, 156, 157]. В роботі [158] досліджено вплив стеричних ефектів при полімеризації ПЕГметакрилатів (ΠΕΓΜΑ). Особлива увага дослідників присвячена кінетичним дослідженням бічних впливу довжини поліетиленгліколевих замісників ПЕГМА на їх реакційну здатність та структурні i молекулярно-масові характеристики полімерів [160-162]. Важливою особливістю полімеризації ПЕГМА є зменшення їх реакційної здатності зі збільшенням ступеня полімеризації, причому реакційна здатність кінцевого радикала, що росте, зменшується також із збільшенням довжини ПЕГ замісника в макромері [58]. В роботі [163] кінетичні особливості полімеризації ПЕГМА пояснюються «замуровуванням» полімерних радикалів в просторово обмежених зонах при досягненні певного ступеню полімеризації, куди макромери не можуть попасти. Це перешкоджає росту та обриву полімерних радикалів, особливо при збільшенні довжини олігомерних ПЕГ у складі ПЕГМА. Подібні властивості є характерними також для кополімеризації ПЕГМА макромерів з іншими функціональними мономерами [68].

Однак до даної роботи не досліджувалися кінетичні характеристики полімеризації та кополімеризації ПЕГМА макромерів в присутності ФПЛ, а також структурні і молекулярно-масові особливості утворюваних в результаті цільових телехелатних полімерів. Дослідження особливостей полімеризації ПЕГМА з різною довжиною ПЕГ замісників в присутності ФПЛ було завданням даного підрозділу.

85

3.1.2.1. Кінетичні характеристики полімеризації ПЕГМА в присутності ФПЛ

При полімеризації ПЕГМА підтверджується їх участь в обриві кінетичних та матеріальних ланцюгів внаслідок передачі на ФПЛ, похідних ІПБ, яка спостерігалася раніше при полімеризації вінільних мономерів [146, 147]. Видно (табл. 3.4), що при збільшенні вмісту ФПЛ в реакційній суміші швидкість полімеризації зменшується, що зумовлено зростанням кількості елементарних актів передачі на ФПЛ та утворенням менш активних радикалів з молекул передавача. На користь цього свідчать також зменшення молекулярних мас полімерів та збільшення вмісту кінцевого функціонального фрагменту у складі полімеру.

Таблиця 3.4

Кінетичні характеристики полімеризації ПЕГМА в присутності МП і КГЕ та молекулярно-масові характеристики полімерів ([ДАК]=0,06 моль/л,

		டுப்ப	$W \cdot 10^4$	Вміст кінцевих	Б	M _n ,10 ⁻	Відносна констант	Константа передачі
ФПЛ	Макромер	[ФПЛ] моль/л	моль/ (л·с)	фрагмен тів МП	г (ФПЛ)	3 Г/МОПЬ	а передачі на ФПП	на $\overline{\Phi}\Pi\Pi k_t$,
			**	%.		1/WOJID	c _{tTn}	*
	ΠΕΓΜΑ246	0,15	4,18	0,73	0,53	18,0		
мπ	[M]=1,5	0,38	2,79	1,26	0,67	13,8	0,024	16,0
10111	моль/л	0,81	2,21	2,33	0,97	10,5		
	ΠΕΓΜΑ475	0,10	2,96	0,62	0,97	40,0		
МΠ	[M]=1,0	0,25	1,57	0,95	0,93	24,7	0,068	39,5
1111	моль/л	0,50	1,35	1,65	0,98	15,0		
	ПЕГМА1100	0,02	-	0,45	0,74	41,1		
мπ	[M]=0,2	0,05	-	0,59	0,90	38,0	0,14	63,0
10111	моль/л	0,10	-	0,81	0,95	35,5		
	ΠΕΓΜΑ475	0,10	3,33	0,59	1,12	88,8		
KLE	[M]=1,0	0,25	3,24	0,88	1,18	75,4	0,015	6,85
KI Ľ	моль/л	0,50	3,13	1,68	1,21	68,0		

343 К, 1,4 – діоксан)

*Для розрахунку константи передачі на ФПЛ була використана k_{p(ПЕГМА246)} 669 л/(моль·с) та k_{p(ПЕГМА475)} 581 л/(моль·с) k_{p(ПЕГМА1100)} 450 л/(моль·с) [74]; *для ПЕГМА1100 швидкості полімеризації не визначали внаслідок високої в'язкості реакційної системи

В той же час видно (табл. 3.5), що полімеризація ПЕГМА в присутності ФПЛ відрізняється від встановлених раніше [146, 147] закономірностей слабоінгібованої полімеризації вінільних мономерів в присутності МП. На відміну від встановленого раніше підвищеного порядку швидкості полімеризації низькомолекулярних вінільних мономерів в присутності ФПЛ за концентрацією ініціатора [146, 147], при полімеризації макромерів ПЕГМА в присутності МП збільшення цього кінетичного параметру не спостерігається. На нашу думку, це пояснюється зменшенням ефективності ініціювання внаслідок ефекту клітки в утворюваних полімерними радикалами молекулами макромерів та нанорозмірних колоїдних зонах [77, 160]. Тобто порядок швидкості полімеризації за концентрацією ініціатора по суті не є величиною, яка характеризує в повній мірі механізм обриву полімерних ланцюгів, що ростуть, бо їх кількість не є пропорційною вихідній концентрації ініціатора. Цей ефект є ще більш характерним для ПЕГМА з більшими довжинами бічних ПЕГ замісників та полімерних радикалів. При полімеризації ПЕГМА246 з коротшими ПЕГ замісниками це, в певній мірі, компенсується достатньо високою ефективністю ініціювання та більшою активністю і рухливістю утворюваних ним радикалів, що обумовлює їх зникнення одночасно за механізмами квадратичного та лінійного обривів. Про це свідчать експериментально визначені ефективність ініціювання та порядок швидкості за концентрацією ініціатора 0,6 (табл. 3.5).

Збільшення довжини ПЕГ замісника у ПЕГМА1100 в порівнянні з ПЕГМА246, і відповідно, в'язкості системи, в утворюваних макромером та полімерними радикалами нанорозмірних колоїдних структур в розчині спричиняє суттєве зменшення ефективності ініціювання та порядку швидкості полімеризації за концентрацією ініціатора до 0,3 (табл. 3.5).

Як видно з табл. 3.5, швидкість та ефективність ініціювання помітно зменшуються із збільшенням довжини ПЕГ замісника в молекулі макромеру, що приводить до значного зменшення швидкості полімеризації. Це, а також збільшення виходу та молекулярних мас телехелатних полімерів (рис. 3.6) зі зростанням довжини ПЕГ- замісника ПЕГМА підтверджують дифузійний контроль механізму утворення та обриву полімерних радикалів внаслідок ефекту клітки, який є результатом підвищеної в'язкості розчинів макромерів. Це означає, що, не зважаючи на переважно лінійний обрив полімерних радикалів внаслідок їх «замуровування» або передачі на ФПЛ, «ефект клітки», тобто ефективність ініціювання, вплив якого зростає із збільшенням довжини ПЕГ замісника макромерів, визначає кінетичні та молекулярно-масові особливості.

Таблиця 3.5.

М₁ПЕ ГМА, г∕моль	[I]· 10 ² , мол ь⁄л	W· 10 ⁴ , моль / (л·с)	k _n . 10 ³ , л/(мо ль.с)	a*	W _i · 10 ⁵ , моль∕ (л∙с)	<i>k_{ін}</i> · ·10 ⁴ , л/мо ль·с	<i>f</i> **	М _n ∙ 10 ⁻³ , г/мо ль	$\frac{k_{p'}}{k_{o}^{0.5}}$	МП, %	F (MII)
	3,0	2,68			0,36			28,0		0,55	0,62
	6,0	3,06	1 50	06	0,47	1 20	0,5-	13,8	0.00	1,26	0,70
246	8,0	3,97	4,32	0,0	0,79	1,20	0,7	12,0	0,09	1,45	0,70
	10,0	5,37			1,45			10,0		2	0,80
	3,0	0,47			0,29			47,0		0,45	0,85
	6,0	0,53	0.15	0.2	0,39	0.20	0,2-	35,5	0.14	0,81	0,87
1100	8,0	0,57	0,13	0,5	0,44	0,20	0,5	29,1	0,14	0,88	0,99
	10,0	0,61			0,52			24,8		0,98	0,99

Кінетичні характеристики полімеризації ПЕГМА в присутності МП

([МП]=0,38 моль/л, 1,4-діоксан, 343К)

*порядок швидкості полімеризації за концентрацією ініціатора, f** ефективність ініціювання



Рис. 3.6. Залежність швидкості полімеризації ПЕГМА (а) та вмісту

кінцевого МП фрагменту (б) від довжини ПЕГ замісника

Незважаючи на зменшення ефективності ініціювання в просторово обмежених зонах утворюваних «замурованими» полімерними радикалами, які доступні для низькомолекулярного ФПЛ, утворюються телехелатні полімери з кінцевими функціональними фрагментами (табл. 3.6).

Таблиця 3.6.

Константи передачі полімерних радикалів на МП при полімеризації ПЕГМА різної молекулярної маси ([ДАК]=0,06 моль/л, 1,4-діоксан, 343 К)

ΠΕΓΜΑ	Kouueurpauig	Відносна	Константа		
Mn	мономеру, моль/л	константа	передачі на		
		передачі на	MΠ k _t ,		
(тумоль)		$M\Pi c_{tTn}$	л/(моль·с)*		
246	0,2	0,020	13,4		
	1,5	0,025	16,0		
475	1,0	0,068	39,5		
1100	0,2	0,140	63,0		

* для розрахунку константи передачі на ФПЛ була використана $k_{p(\Pi E \Gamma MA246)} = 669 \ \pi/(моль c) \ ma \ k_{p(\Pi E \Gamma MA475)} = 581 \ \pi/(моль c) \ k_{p(\Pi E \Gamma MA1100)} = 450 \ \pi/(моль c) \ [74]$

З табл. 3.6 помітно, що середньочисельна функціональність за вмістом кінцевого фрагменту для ПЕГМА з більшою довжиною замісника наближається до одиниці, тобто практично всі радикали, що ростуть обриваються на молекулах ФПЛ.

Залежності кінетичних параметрів полімеризації ПЕГМА, молекулярномасових та структурних характеристик телехелатних полімерів від природи та вмісту ФПЛ в реакційній системі демонструють підпорядкування процесу закономірностям слабоінгібованої полімеризації, для якої властивими є зменшення швидкості полімеризації та молекулярної маси отримуваних в присутності ФПЛ полімерів. Однак, наявність олігомерного замісника в молекулі макромерів та утворення просторово обмежених колоїдних зон в розчині, що спричиняють «замуровування» полімерних радикалів та обмежують перебіг елементарних стадій ініціювання та обриву, приводять до суттєво більших молекулярних мас телехелатних полімерів порівняно з величинами молекулярних полі(фторалкілметакрилат)ів, як показано в попередньому підрозділі. Це пов'язано не лише з порівняно меншою активністю полімерних радикалів, утворюваних ПЕГМА, в реакціях передачі зростаючих полімерних ланцюгів на ФПЛ, про що свідчать суттєво менші величини констант швидкостей передачі (табл. 3.4 і 3.6), але і з меншою їх рухливістю в зонах з підвищеною в'язкістю, в яких відбувається полімеризація. Зростання довжини ПЕГ-замісника в макромері обумовлює збільшення величини молекулярної маси отримуваного полімеру та одночасно середньочисельної функціональності за кінцевим функціональним фрагментом (рис. 3.6, табл. 3.4 і 3.5). Менше значення константи передачі на молекулу КГЕ, епоксидовмісної похідної ІПБ, обумовлює утворення полімерів з більшими молекулярними масами, підвищену в'язкість колоїдних зон, де перебігають елементарні реакції полімеризації ніж при полімеризації в присутності МП (табл. 3.5). Однак, дифузійний контроль реакцій в утворюваних колоїдних зонах не обмежує дифузію низькомолекулярного передавача ланцюга КГЕ та реакції обриву на утворюваних ним радикалах. Це функціональності підтверджується високими значеннями за кінцевим епоксидовмісним фрагментом.



Рис.3.7. Ексклюзійна хроматографія полімерів поліПЕГМА(475)-КГЕ, що були отримані в присутності різної кількості ФПЛ: 1 - [КГЕ]= 0,10 моль/л; 2 - [КГЕ]= 0,25 моль/л; 3 - [КГЕ]= 0,50 моль/л (на виносках показана розрахована кількість фракцій в отриманих полімерах)

Аналіз молекулярно-масового розподілу, що був проведений за методом ексклюзійної хроматогра́фії (рис. 3.7) та дробного осадження (рис. 3.8.), свідчить про утворення полі(ПЕГМА) в колоїдних зонах підвищеної в'язкості, для яких

властива дифузійно-контрольована кінетична неоднорідність, як це показано в роботах С.С. Іванчева [164, 165]. Це обумовлює наявність декількох фракцій з основною фракцією, що має меншу молекулярну масу і яка, на нашу думку, є цільовим продуктом, що містить кінцевий пероксидний фрагмент. На користь цього свідчить звуження ММР, зменшення величини молекулярної маси та зростання частки цієї фракції із збільшенням вмісту передавача ланцюга у вихідній мономерній суміші (рис.3.7 та рис.3.8).



полі(ПЕГМА475), при синтезі [МП]=0,1 моль/л

Рис. 3.8. Молекулярно-масові характеристики (а, в) та вміст МП фрагментів (б, г) у фракціях після фракціонування полі(ПЕГМА475)-МП, що синтезовані в присутності 0,1 моль/л (а, б) та 0,5 моль/л (в, г) МП ([ПЕГМА475]=1 моль/л,

[ДАК]=0,06 моль/л, 1,4-діоксан, 343 К)

Кополімеризація ПЕГМА з іншими гідрофільними або гідрофобними функціональними обумовлює мономерами контроль ïΧ макрота мікроструктури, розчинності, колоїдно-хімічних та хімічних властивостей та суттєво розширює діапазон практичного використання. В наступному підрозділі вперше досліджено кінетичні закономірності кополімеризації ПЕГМА в присутності ΦПЛ та структурні і молекулярно-масові характеристики телехелатних кополімерів.

3.1.2.2. Дослідження кополімеризації ПЕГМА475 в присутності ФПЛ

Значення констант кополімеризації (табл. 3.7), розраховані з високою достовірністю (див. розділ 2), свідчать про більшу активність ПЕГМА475 при кополімеризації з ДММ та БАК, що обумовлює збагачення кополімерів його ланками в широкому діапазоні складів мономерної суміші (рис. 3.9). Добуток констант кополімеризації ПЕГМА475 та БАК є характерним для систем, при кополімеризації яких утворюються статистичні кополімери. В свою чергу, добуток констант кополімеризації ПЕГМА475 та ДММ свідчить про утворення переважно альтернантних кополімерів із чергуванням ланок комономерів вздовж основного ланцюга, що є характерним для кополімеризації малеїнового ангідриду та його похідних [166].

Таблиця 3.7

Склад мономерно	ої суміші	R	r _{2(БАК або}	P _ • P _
M_1	M_2	1 1(ПЕГМА)	ДММ)	1112
ΠΕΓΜΑ	БА	1,94	0,17	0,33
	ДММ	2,2	0,04	0,088

Константи кополімеризації ПЕГМА (М1) та БАК або ДММ (М2)

*молекулярна маса ПЕГМА – 475 г/моль



Рис. 3.9. Залежність вмісту ПЕГМА ланок (%) у кополімері полі(ПЕГМА475-ко-БАК)-МП (1) та полі(ПЕГМА475-ко-ДММ)-МП (2) від вмісту ПЕГМА (%) у мономерній суміші (штрихова лінія – розрахований склад кополімеру із рівняння кополімеризації)

Розраховані за експериментально визначеними константами кополімеризації діаграми складу залежностей вмісту ПЕГМА в кополімерах від його концентрації у широкому діапазоні складів мономерної системи (рис. 3.9) добре погоджуються з визначеними складами кополімерів.

Таблиця 3.8

Кінетичні параметри полімеризації, молекулярно-масові та структурні характеристики (ко)полімерів гребенеподібної будови ([мономер] = 1 моль/л,

	Q			BM	ліст						
	Ск	лад		моно	мерни	Xapa	ктерис	тик			
[MII] ÿ	монс	омер- 		х ла	нок у	-	a			Вміст	
реакці	Η	01	$W \cdot 10^4$	ск	палі	мікро	острук	тур	M_n	МΠв	
йній	сум	1Ш1,	моль/	копот	imenv	r	и**	-J F	10-3,	копол	F
суміші,	%N	юл.	(л.с)	%N	иол.]	г/мол	імері,	(MП)
МОЛЬ/Л	пег	БАК		UEL-	БАК	1	$\mathbf{l}_{\mathrm{FAK}}$		Ь	%	
	11L1 М/Л*	або		MA	або	-ПЕГ-	або	R			
	MA	ДММ		MA	ДММ	MA	ДММ				
	полі(ПЕГМА)-МП										
0,25	100	-	1,57	-	-	-	-	-	24,7	0,95	0,94
			ПОЛ	ιi(ΠΕΙ	Ъ.	-БАК)-МП				
	70,8	29,2	3,4	85,98	14,02	5,69	1,07	28,1	22,0	1,05	0,92
	44,7	55,3	3,78	69,14	30,86	2,56	1,21	52,3	21,5	0,92	0,79
0,25	21,2	78,8	8,4	47,8	52,2	1,52	1,64	63,3	20,1	0,78	0,63
	8,2	91,8	10,0	31,71	68,29	1,17	2,93	50,5	16,4	0,84	0,55
	2,9	97,1	20,01	11,95	88,05	1,06	6,78	24,4	14,5	0,55	0,32
			ПОЛ	і(ПЕГ	МА-ко	-ДММ	[)-МП				
	73,2	26,8	1,45	85,60	14,20	7,00	1,01	37,6	20,5	0,85	0,70
0,25	54,8	45,2	2,17	77,51	22,49	3,67	1,03	42,9	18,1	0,82	0,59
	23.3	76.7	3.59	55.05	44.95	1.67	1.13	72.7	16.5	0.78	0.51

[ДАК]=0,06 моль/л, 343 К, 1,4 – діоксан)

*молекулярна маса ПЕГМА – 475 г/моль, ** l– середня довжина блоків з ланок комономерів, R – кількість блоків з однакових ланок на 100 ланок кополімеру, розраховані з експериментально визначених констант кополімеризації (табл. 3.7)

Із розрахованих за рівнянням [127] параметрів мікроструктури кополімерів ПЕГМА і БАК видно (табл. 3.8), що блоки різної довжини з ланок ПЕГМА, в залежності від складу кополімеру, розділені поодинокими ланками БАК. Сам БАК у складі кополімерів блоків практично не утворює аж до 80% його

концентрації у вихідній мономерній суміші, хоча добуток констант кополімеризації ПЕГМА з ним свідчить про схильність до утворення статистичного кополімеру. Кополімеризація ПЕГМА та ДММ призводить до утворення альтернантних кополімерів полі(ПЕГМА-ко-ДММ)-МП, в яких ланки ДММ, що не здатний до гомополімеризації, взагалі не утворюють блоків, навіть при його високій концентрації у вихідній мономерній суміші.

Кополімеризація ΠΕΓΜΑ також підпорядковується вище описаним закономірностям слабоінгібованої полімеризації в присутності ефективного передавача ланцюга, який в результаті утворює малоактивні радикали. Однак характерною особливістю слабоінгібованої полімеризації досліджених подвійних мономерів є залежність кінетичних закономірностей систем полімеризації, молекулярно-масових та структурних характеристик телехелатних кополімерів від складу вихідної мономерної суміші (табл. 3.8). Видно, що збільшення в системі більш активного ПЕГМА, тобто зростання кількості полімерних радикалів з його ланкою на кінці, приводить до суттєвого падіння швидкості полімеризації та зростання виходу кополімерів з кінцевим функціональним фрагментом ФПЛ. Так, найвищий вміст гребенеподібних телехелатних макромолекул з кінцевим пероксидним фрагментом у цільовому продукті реакції спостерігається при полімеризації ПЕГМА та зменшується зі зменшенням кількості макромеру у реакційній суміші (табл. 3.8). В той же час зменшення кількості ПЕГМА в системі при кополімеризації супроводжується помітним падінням молекулярних мас кополімерів, що підтверджує висловлене вище припущення про полімеризацію ПЕГМА в колоїдних зонах з підвищеною в'язкістю, в яких здійснюється дифузійний контроль перебігу елементарних стадій полімеризації.

3.1.3. Спектроскопічні дослідження функціональних телехелатних полімерів з бічними ПЕГ- та фторалкільними замісниками

Структури та функціональний склад гребенеподібних ПЕГ- та фторовмісних полімерів з кінцевими функціональними фрагментами

94

підтверджували функціональним та елементним методами аналізу, а також ІЧта ЯМР-спектроскопічними дослідженнями.

Смуги поглинання в IЧ- спектрах телехелатних поліпероксидів полі(F8MA)-МП (рис. 3.10) в області 3400-2950 см⁻¹ відповідають С-Н коливанням вуглецевого скелета. Сигнал в області частот 1750 см⁻¹ свідчить про коливання С=О групи, що підтверджує входження до структури полімеру фторалкілметакрилатів. В той же час видно, що в IЧ- спектрах полі(F8MA)-МП зникають смуги поглинання, що притаманні валентним коливанням C=C фрагменту (1640 см⁻¹) фторалкілметакрилату та деформаційним коливанням -CH- фрагменту у групі R'RC=CH₂ (980 см⁻¹).

Наявність фторалкільного замісника у структурах макромеру та поліпероксиду на його основі підтверджується сигналами 1164, 1250, 1300 см⁻¹. Про входження кінцевого функціонального пероксидного фрагменту свідчить наявність смуг, що відповідають валентним коливанням бензенового кільця при 1600, 1450 см⁻¹.



Рис. 3.10. IЧ-спектри F8MA (1) та полі(F8-MA)-МП (2)

Окрім результатів ІЧ-спектроскопії, будову телехелатних полі(фторалкілметакрилатів) з кінцевими функціональними фрагментами підтверджено результатами Н¹-ЯМР- спектроскопії (рис. 3.11).



полі(F8MA)-КА (3)

Відсутність сигналів протонів в області 5,6 – 6,1 м.ч. (вінільні атоми Водню) та наявність сигналів 2,04 – 2,45 м.ч. (–СН₂- фрагменти основного полімерного ланцюга) свідчить про перебіг полімеризації фторалкіл метакрилату. Сигнали фторалкільних сегментів –O-C<u>H</u>2-(CF₂)₃-CF₂H спостерігали при 4,72 м.ч.; -O-CH₂-(CF₂)₃-CF₂<u>H</u> при 6,13-5,91 м.ч.

Про входження до складу макромолекул функціонального кінцевого фрагменту в результаті передачі на ФПЛ свідчить набір наступних сигналів: 1,23 – 1,25 м.ч. – дуплет сигналів гемдиметильних груп у складі ФПЛ та метильних груп у складі метакрилатних фрагментів, 1,55 м.ч. – сигнали гемдиметильних груп передавача, набір сигналів при 7,21 – 7,26 м.ч. – сигнали протонів ароматичного кільця (перекриваються сильним сигналом дейтерованого розчинника); 3,74 м.ч. – сигнал метиленової групи у складі аміновнісного фрагменту ФПЛ (спектр 3), сигнали при 1,18 м.ч. та 1,40 м.ч. відповідають фрагментам (С<u>**H**</u>₃)₃C-O-O-(CH₃)₂C- та (CH₃)₃C-O-O-(C<u>**H**</u>₃)₂C- відповідно у складі пероксидовмісного фрагменту ФПЛ (спектр 2), для епоксидовмісних фрагментів ФПЛ -O-CH₂-CH(O)C<u>**H**</u>₂ та O-CH₂-C**H**(O)CH₂ (спектр 1) відповідають набори сигналів при 2,8-2,6 м.ч та 3,26 м.ч. відповідно.

Функціональний склад та структурні характеристики гребенеподібних функціональних полімерів полі(ПЕГМА) з кінцевими функціональними фрагментами похідних ІПБ досліджено спектроскопічними методами, зокрема ІЧ-спектроскопією.

Смуги поглинання в області частот 3400-2870 см⁻¹ відповідають С-Н коливанням вуглецевого скелету. Смуги поглинання 1728 см⁻¹ відповідають коливанню карбонільної групи, що підтверджує входження до структури полімеру метакрилатних фрагментів ПЕГМА. Коливання 1380, 1360 см⁻¹ відповідають коливанням метильних груп у складі метакрилатних фрагментів у складі полімеру. Про входження кінцевого пероксидвмісного фрагменту МП до складу макромолекул свідчить смуги поглинання – коливанняя груп С-(CH₃)₂ за 852, 1250 см⁻¹ та смуги, що відповідають коливанням ароматичного кільця в області 1470-1470 та 704 см⁻¹, а 852, 910 см⁻¹ відповідають смугам коливання епоксидного кільця фрагменту КГЕ. Смуги поглинання в області частот 1020, 1104 см⁻¹ відповідають коливанням груп С-О-С, що підтверджує наявність в структурі фрагментів ПЕГ. Широкі смуги в діапазоні довжин хвиль 3500 см⁻¹ у спектрах кополімерів вказують на зв'язану воду бічними ПЕГ-ланцюгами у складі синтезованих макромолекул (рис. 3.12).



Рис. 3.12. ІЧ-спектри полі(ПЕГМА)-МП (1), полі(ПЕГМА)-КГЕ (2)

Функціональний склад кополімерів полі(ПЕГМА475-ко-ДММ)-МП та полі(ПЕГМА475-ко-БАК)-МП підтверджували функціональним та елементним аналізами, а також ІЧ-спектроскопічними дослідженнями (рис. 3.13).

В ІЧ- спектрах кополімерів ПЕГМА з кінцевим фрагментом МП наявні всі характерні смуги поглинання, що підтверджують їх входження в структуру кополімерів як мономерних ланок та кінцевої пероксидної групи, відповідно, як розглянуто у попередньому підрозділі. Посилення летально пе смуги 2950 см⁻¹ у спектрі полі(ПЕГМА-ко-БАК)-МП поглинання зумовлено асиметричними коливаннями груп –CH₂- у складі бічного алкільного замісника С₄Н₉-. Смуги поглинання 1650, 1728 см⁻¹ підтверджують входження до структури полімеру карбонільних фрагментів ПЕГМА, БАК та ДММ. Коливання 1380, 1360 см⁻¹ відповідають коливанням метильних груп як у складі метакрилатних так і диметил малеїнатних фрагментів у складі полімеру. Широкі смуги в діапазоні довжин хвиль 3500 см⁻¹ у спектрах кополімерів вказують на зв'язану воду бічними ПЕГ-ланцюгами у складі синтезованих макромолекул.



Рис. 3.13. IЧ-спектри полі(ПЕГМА)-МП (1), полі(ПЕГМА475-ко-БАК)-МП (2) та полі(ПЕГМА475-ко-ДММ)-МП (3)

Таким чином, в результаті досліджень кінетичних закономірностей полімеризації, молекулярно-масових та структурних характеристик полімерів, отримуваних полімеризацією та (ко)полімеризацією ПЕГ- або фторалкілвмісних макромерів в присутності ФПЛ, встановлено можливість отримання гребенеподібних телехелатних полімерів з контрольованими виходом, молекулярно-масовими та структурними характеристиками. Наявність в їх структурі кінцевої пероксидної, епоксидної або амінної груп визначає їх як новий перспективний клас прекурсорів для отримання розчинних у воді поверхнево-активних блок-кополімерів заданої архітектури та функціональності реакціями радикального та нерадикального полімераналогічного перетворення.

3.2. Синтез блок-кополімерів на основі гребенеподібних макромолекулпрекурсорів

Синтезовані раніше на кафедрі органічної хімії Національного університету «Львівська політехніка» амфіфільні кополімери гребенеподібної [44, 118] або блочної поєднують своїх будови [146, 147] В молекулах неіонні. бічні поліелектролітні або змішані блоки ланцюги. та Серед них міцелоутворюючі гребенеподібні та блочні поліамфоліти і неіонні полімери, в тому числі, з бічними поліетиленгліколевими ланцюгами або блоками, успішно досліджено як носії нуклеїнових кислот та протипухлинних речовин [118, 147], а також як нанореактори для отримання функціональних полімер-полімерних та полімер-неорганічних наночастинок [118, 147]. Але синтез поліамфіфілів, що поєднують в структурі блоки лінійної та гребенеподібної будови з різними довжинами бічних ланцюгів, в тому числі з бічними ПЕГ- та фторалкільними ланцюгами, радикальними та нерадикальними реакціями гребенеподібних телехелатних прекурсорів є новим і перспективним напрямком, який досі систематично не досліджували. Синтез та характеристики нових блоккополімерів реакціями кінцевих функціональних груп розглядаються y наступному підрозділі.

3.2.1. Синтез та характеристики поліамфіфілів блочної будови з гідрофобними гребенеподібними фторалкілметакрилатними блоками

3.2.1.1. Синтез поліамфіфілів блочно-гребенеподібної будови радикальною полімеризацією гідрофільних мономерів

Як показано в попередніх підрозділах, телехелатні полімери на основі FMA містять бічні фторалкільні замісники і кінцевий фрагмент передавача МП з пероксидною групою, наявність якої обумовлює можливість їх використання як

макроініціаторів радикальної полімеризації для отримання гідрофільних блоків іонної та неіонної природи. Використання ФПЛ з епоксидними, амінними та іншими реакційними групами при полімеризації, ініційованій макроініціаторами, відкриває подальший перспективний шлях міжмолекулярної збірки нових три- та мультиблок-кополімерів, в тому числі з полімерними блоками природного походження, що раніше практично не було досліджено.

Полімеризація NBΠ, ініційована кінцевою пероксидною групою полі(FMA)-МП в присутності КГЕ, підпорядковується відомим закономірностям радикальної полімеризації. Видно (табл. 3.9), що швидкість полімеризації зростає зi збільшенням вмісту ініціюючих макромолекул прекурсорумакроініціатора. Основними факторами, які визначають швидкість та ступінь полімеризації для даних систем, є концентрація ініціюючих пероксидних фрагментів, але одночасно видно, що макромолекулярна природа ініціатора суттєво впливає на кінетичні параметри полімеризації. Видно (табл. 3.9), що константа швидкості полімеризації NBП помітно збільшується при ініціюванні макроініціатором порівнянні i3 полімеризацією, ініційованою y низькомолекулярними ініціаторами [167]. На нашу думку, це зумовлено локалізацією перебігу елементарних стадій полімеризації у колоїдних зонах підвищеної в'язкості, що, як відомо [61, 164, 165], спричиняє дифузійний контроль реакції обриву. В той час же вони доступними £ для низькомолекулярного мономеру. На користь цього свідчать високі значення порядків швидкостей за концентрацією ініціатора. Причому, на нашу думку, лінійний обрив полімерних ланцюгів, що ростуть, в таких локальних зонах відбувається внаслідок передачі на ФПЛ, які є достатньо дифузійно-рухливими для проникнення та взаємодії з полімерними радикалами. Про це свідчать значення порядків швидкостей за концентрацією макроініціатора, шо наближаються до одиниці. В той час, «замуровування» полімерних радикалів сприяє збільшенню молекулярних мас утворюваних полі(NBП) блоків порівняно з довжиною блоку полі(F8MA).

100

Кінетичні параметри полімеризації NBП ініційованої полі(FMA)-МП ([NBП]=1,75 моль/л, [КГЕ]=0,18 моль/л, 363 К, 1,4-діоксан)

Зразок	М _п полі(F- MA)- МП, г/моль	[МП- фрагмен т]в системі, 10 ³ , моль/л	W·10 ⁴ , моль/ (л∙сек)	α*	К, л/(мо ль*с)	Вміст [КГЕ] у блок- кополі- мері %	М _п , г/моль'
F8MA-NBП-1	~F8-acr-	5,01	3,47			0,18	25 000
F8MA-NBП-2	2 (5 400)	3,34	2,37	0,9	0,05	0,20	22 300
F8MA-NBП-3	5 500	1,67	1,44			0,16	28 400
F8MA-NBП-4	~F8-acr-	6,76	4,18			0,15	29 300
F8MA-NBП-5	3 (4 600)	4,51	2,12	0,8	0,022	0,12	35 400
F8MA-NBП-6	4 300	2,25	1,36			0,12	37 100

*розраховано з результатів ГПХ, ** порядок реакції за ініціатором

Залежності швидкості полімеризації, молекулярних мас блоків полі(NBП) від концентрації передавача ланцюга КГЕ в реакційній системі при макроініціатором 3.11), полімеризації, ініційованій (табл. демонструють підпорядкування полімеризації NBΠ закономірностям слабоінгібованої полімеризації.

Таблиця 3.11

Кінетичні параметри полімеризації NBП, ініційованої полі(F8MA)-МП з молекулярною масою (M_n = 4300 г/моль, [-O:O-]=0,00451 моль/л, [NBП]=1,75 моль/л, [КГЕ]=0,18 моль/л, 363 К, 1,4-діоксан)

	[КГЕ] у		M _n	Вміст	Константа
	реакцій-	$W \cdot 10^4$,	блок-	КГЕ у	передачі
Зразок	ній	моль/	кополі-	кополіме	на КГЕ
	суміші,	(л.сек)	меру,	pi,	k_t ,
	моль/л		г/моль	%	л/(моль·с)**
F8MA-NBП-5	0,18	2,12	35400	0,12	
F8MA-NBП-7	0,35	1,84	29300	0,19	22,1
F8MA-NBП-8	0,53	1,70	22400	0,20	
F8MA-NBП-9	0,88	1,20	18900	0,23	

*k*_p= 2667 для NBП при 363 К [144]

Високе значення константи передачі полі(NBП) ланцюгів, що ростуть, на молекулу КГЕ (22,1 л/моль·с) підтверджує переважаючий обрив макрорадикалів в результаті передачі на молекули ФПЛ. Як наслідок, забезпечується входження кінцевих епоксидних груп до структури полімеру (табл. 3.10 та 3.11).

На користь дифузійно-контрольованого перебігу елементарних стадій полімеризації в колоїдних зонах, утворюваних макроініціатором, свідчить визначальний вплив молекулярних мас макроініціаторів на швидкість полімеризації ДМАЕМ в присутності ІПБ, останній використовували для контролю довжини блоку полі(ДМАЕМ) (рис. 3.14).



Рис.3. 14. Залежність ступеня перетворення ДМАЕМ при полімеризації, ініційованій 1- полі(F8MA)-МП (M_n=5 000 г/моль; [МП]=5,28%); 2- полі(F12MA)-МП (M_n=16 000 г/моль; [МП]=1,62%); 3- полі(F16MA)-МП

(M_n=10 000 г/моль; [МП]=1,86%); 4- полі(ЛАК)-МП (M_n=6 000 г/моль; [МП]=4,0%) (а) та залежність швидкості полімеризації від Мп макроініціатора (б) ([ДМАЕМ]=1,0 моль/л, [МП]=0,0033 моль/л *в системі*, 363 К, 1,4-діоксан)

Так із рис. 3.14 та табл. 3.12 видно, що при однаковій концентрації ініціюючих пероксидних фрагментів МП в системі швидкість полімеризації ДМАЕМ симбатно збільшується із збільшенням молекулярної маси та вмісту макроініціатора, що сприяє зростанню кількості та в'язкості колоїдних зон, в яких відбувається полімеризація.

Кінетичні параметри полімеризації ДМАЕМ, ініційованої фторовмісними макроініціаторами (МІ) – полі(F8MA)-МП в присутності ІПБ, ([-O:O-]=0,0033

Зразок	MI	[MI] % в системі	[ДМАЕМ], моль/л	[IПБ] моль/ л	₩· 10 ⁴ , моль/ л·с
F8-ДМ-1	полі(F8-MA) –	1.6	1		4,14
F8-ДМ-2	МП(5,28%мол)	1,0	2	-	7,32
F8-ДМ-3	$M_n = 5\ 000$	1.6	1	0.25	1,63
F8-ДМ-4	г/моль	1,0	2	0,23	2,57
F12-ДМ-1	полі(F12-MA) –		1		9,62
F12-ДМ-2	МП(<i>1,62%мол</i>) M _n =16 000 г/моль	5,2	2	0,25	15,21
F16-ДМ-1	полі(F16-MA) –		1		3,42
F16-ДМ-2	МП(<i>1,86%мол</i>) М _n =10 000 г/моль	4,5	2	0,25	3,65
ЛАК-ДМ- 1	полі(ЛАК) — МП(4,0%мол)	2.1	1	0.25	2,55
ЛАК-ДМ- 2	М _n =6 000 г/моль	2,1	2	0,25	3,15

моль/л, 363 К, 1,4-діоксан)

Із порівняння швидкостей полімеризації ДМАЕМ, ініційованої полі(ЛАК) (ЛАК-ДМ-1) і полі(F16MA) (F16-ДМ-1) (рис. 3.14 та табл. 3.12) видно, що утворення макроініціатором колоїдних зон в розчині, в яких відбувається перебіг елементарних стадій полімеризації, є основним незалежним від природи бічного ланцюга чинником, що визначає кінетичні параметри полімеризації, молекулярно-масові та структурні характеристики отримуваних блоккополімерів.

3.2.2. Синтез та характеристики поліамфіфілів блочної будови з гребенеподібними поліетиленгліколевими блоками

Кінетичні параметри полімеризації, молекулярно-масові та структурні характеристики блок-кополімерів, отриманих полімеризацією ДМАЕМ, ініційованою макроініціаторами з бічними ПЕГ-ланцюгами, також підпорядковуються встановленим вище закономірностям дифузійно контрольованого перебігу елементарних стадій полімеризації в колоїдних зонах, утворюваних гребенеподібними макроініціаторами в розчині. На рис. 3.15 представлена схема утворення гребенеподібним макроініціатором колоїдних зон в розчині та полімеризації в них.



Рис. 3.15. Схема полімеризації, ініційованої гребенеподібними полі(ПЕГМА)-МП

Причиною утворення ПЕГвмісними гребенеподібними макроініціаторами в розчині нанорозмірних міцелоподібних колоїдних зон з гідрофобними пероксидовмісними фрагментами МП в ядрі є їх самоорганізація, властива для поверхнево-активних полімерів при досягненні певної концентрації.

Турбидиметричні дослідження (рис. 3.17) підтверджують наявність зон світлорозсіювання в розчинах гребенеподібних макроініціаторів, мутність яких зростає із збільшенням довжини бічного ПЕГ ланцюга. В цьому ряді відповідно із збільшенням довжини бічного ПЕГ ланцюга у гребенеподібній молекулі макроініціатора зростає швидкість полімеризації ДМАЕМ (рис. 3.16 і табл. 3.13).

Саме топохімічними особливостями процесу полімеризації ДМАЕМ, ініційованої гребенеподібними макроініціаторами, пояснюються залежності швидкості його полімеризації від природи макроініціатора та концентрації мономеру. Як видно з результатів досліджень полімеризації ДМАЕМ, ініційованої полі(ПЕГМА)-МП (рис. 3.16 і табл. 3.13), спостерігається залежність швидкості полімеризації від довжини бічного ПЕГ ланцюга гребенеподібного макроініціатора. На нашу думку, як і у вище описаних випадках, це пояснюється утворенням макроініціатором в розчині щільних колоїдних зон, в яких відбувається перебіг елементарних стадій полімеризації.



Рис. 3.16. Залежність ступеня перетворення ДМАЕМ при полімеризації, ініційованій: 1,2 - полі(ПЕГМА246)-МП; 3,4 - полі(ПЕГМА475)-МП; 5,6 - полі(ПЕГМА246)-МП ([М]=1,0 моль/л (1,3,5) та 2,0 моль/л (2,4,6), [МІ] в системі=1,7%, 363 К, 1,4-діоксан)

Про утворення колоїдних зон, для яких характерним є дифузійний контроль стадій полімеризації та, як наслідок, кінетична неоднорідність процесу, свідчить наявність двох ділянок на кінетичних кривих (рис. 3.16, табл. 3.13) з різними швидкостями полімеризації. Причому перша ділянка з більшою швидкістю відповідає полімеризації в колоїдних зонах, в яких здійснюється дифузійний контроль полімеризації, а друга з меншою швидкістю - відповідає звичайним закономірностям полімеризації в розчині. Із результатів, наведених в табл. 3.13 та рис. 3.17 а, видно, що із збільшенням концентрації мономеру у вихідній реакційній системі швидкості полімеризації на обох ділянках помітно зменшуються.

Таблиця 3.13

Зразок	Макроініціатор		[MI] %	[-0:0-]·	[моно-	W _I ·	W _{II} ·
		M_n	В	$= \frac{10^3}{10^3},$	мер],	10^4 ,	104,
	полі(ПЕГМА)		систе-		моль/	моль/	моль/
	-M11	г/моль	мі	МОЛЬ/ Л	Л	л.с	л·с
ПЕГМА246-	полі(ПЕГМ	12000	1,70	1,0	1	9,55	3,4
ДМ-1	А246)-МП						
ПЕГМА246- ДМ-2	(1,45%)				2	7,71	1,49
	(ПЕГМА246						
	-4)						
ПЕГМА475-	полі(ПЕГМ		1,70	1,0	1	11,0	2,65
ДМ-1	А475) –МП						
ПЕГМА475- ДМ-2	(1,65%)	15000			2	5,57	1,17
	(ПЕГМА475						
	-3)						
ПЕГМА1100-	полі(ПЕГМ	25000	1,70	0,67	1	19,8	2,02
ДМ-1	А1100) –МП						
ПЕГМА1100- ДМ-2	(0,99%)				2	2,37	0,75
	(ПЕГМА110						
	0-6)						

Кінетичні параметри полімеризації ДМАЕМ, ініційованої полі(ПЕГМА)-МП в присутності ІПБ (363 К, 1,4-діоксан)

W_I, W_{II} - швидкості полімеризації на першій і другій ділянці кінетичної кривої відповідно

Різниця швидкостей полімеризації на двох ділянках є особливо помітною при збільшенні концентрації мономеру. Це пояснюється тим, що після швидкої стадії полімеризації у колоїдних зонах даний процес в розчині перебігає з меншою швидкістю. Причому, як видно (рис. 3.16, рис. 3.17) внесок полімеризації в розчині збільшується при збільшенні довжини бічного ПЕГ ланцюга макроініціатора, що, на нашу думку, пояснюється більшою щільністю пакування утворюваних ним колоїдних зон. Аналогічні особливості перебігу полімеризації в присутності гребенеподібних ПЕГ- вмісних макроініціаторі з бічними пероксидними групами раніше досліджено в роботі [118].



Рис.3.17. Залежність швидкості полімеризації (на І та ІІ ділянці кінетичної кривої) (а) та мутності розчинів макроініціаторів (б) від довжини бічного ПЕГзамісника полі(ПЕГМА)-МП ([МІ] =1,7% в системі, 363 К, 1,4-діоксан)

3.2.3 Синтез та характеристики амфіфільних блок-кополімерів з бічними фторалкільними ланцюгами отриманими нерадикальним методом

Завдяки наявності кінцевої функціональної групи, полі(метакрилати) з бічними фторалкільними ланцюгами бути використані можуть як макроініціатори-прекурсори при контрольованому синтезі амфіфільних кополімерів комплексної архітектури [10]. Нами було отримано блоккополімери взаємодією між функціональними кінцевими епоксидними та аміногрупами у складі попередньо синтезованих макромолекул-прекурсорів, полі(ПЕГМА475)-КГЕ зокрема або полі(NBП)-КГЕ полі(F8MA)-КА. та диблок-кополімери Запропонованим нами пілхолом синтезовано полі(ПЕГМА475)-блок-полі(F8MA) та полі(N-BП)-блок-полі(F8MA) відповідно до наведеної схеми реакції (рис. 3.18).



Рис.3.18. Схема реакції синтезу блок-кополімеру полі(F8MA)-блок-полі(NBП)

Будову синтезованих диблок-кополімерів підтверджено ІЧ-спектрами, наведеними у п. 3.2.4.

3.2.4. Дослідження молекулярно-масових та структурних

характеристик кополімерів блочно/гребенеподібної архітектури

Вміст блоків полі(NBП) та полі(ДМАЕМА) В блок-кополімерах розраховували з вмісту Нітрогену у диблок-кополімері за отриманими результатами елементного аналізу на Нітроген. Функціональний склад та блок-кополімерів фторалкілметакрилатними або структуру 3 лаурилметакрилатними гребенеподібними гідрофобними та гідрофільними полі(NBП) або полі(ДМАЕМ) блоками підтверджували Н¹ ЯМР-спектроскопією (рис. 3.19).



Рис. 3.19. Н¹ ЯМР- спектри блок-кополімерів полі(F8MA)-блок-полі(NBП)-КГЕ (а) та полі(F8MA)-блок-полі(ДМАЕМА)-ІПБ (б)

Про прищеплення до полі(FMA)-МП блоку полі(NBП) за радикальним механізмом свідчать наступні набори сигналів (рис. 3.19): протонів вуглецевого скелету С<u>H</u>₂ при 1,86 – 2 м.ч. та С<u>H</u> при 3,5 – 3,8 м.ч.; протонів у складі
піролідонового -CH₂ кільця у α-положенні при 3,14 м.ч., β- C<u>H</u>₂ 2,06-2,14 м.ч., γ-CH₂ при 2,28-2,36 м.ч. Входження фторовмісного блоку полі(FMA) до структури кополімеру підтверджується наступним набором сигналів: -C(O)O-C<u>H</u>₂-(CF₂)₃-CF₂H при 4,38-4,49 м.ч.; -C(O)O-CH₂-(CF₂)₃-**CF**₂<u>H</u> при 6,74-6,80 м.ч. Для протонів у складі епоксидної групи ФПЛ характерний наступний набір сигналів: -O-CH₂-CH(O)C<u>H</u>₂ при 2,94 м.ч. (*сигнал як плече*), -O-CH₂-C<u>H</u>(O)CH₂ при 3,42 м.ч. (*сигнал як плече*), протонів бензенового кільця при 7,18 м.ч.

Ланки ДМАЕМА у складі полі(F8MA)-блок-полі(ДМАЕМА)-ІПБ у спектрі H¹ ЯМР відповідають наступним сигналам: хімзсув протонів груп С<u>H</u>₂ вуглецевого скелету спостерігається при 1,8-2,0 м.ч, -CH₂-N(C<u>H</u>₃)₂ – 2,33 м.ч., - C<u>H</u>₂-N(CH₃)₂ – 2,73 м.ч; сигнали притаманні для блоку полі(F8MA) демонструють сигнали подібні за інтенсивністю та добре узгоджуються з вище описаними для кополімерів полі(F8MA)-блок-полі(NBП)-КГЕ.

Структуру диблок-кополімерів полі(F8MA)-блок-полі(NBП), отриманих ковалентною взаємодією кінцевих функціональних груп у складі макромолекулпрекурсорів полі(F8MA)-КА та полі(NBП)-КГЕ підтверджували ІЧспектроскопією (рис. 3.20).



Рис. 3.20. ІЧ- спектри гомополімерів полі(NBП)-КГЕ (1), полі(F8MA)-КА (2) та блок-кополімеру полі(F8MA)-блок-полі(NBП) (3)

Валентним коливанням вуглецевого скелету макромолекул відповідають смуги поглинання в області частот 2900 – 3000 см⁻¹. Про входження фторалкілметакрилатів до складу вихідного полі(F8MA)-KA та отриманого на його основі полі(F8MA)-блок-полі(NBП) свідчить наявність смуг поглинання при 1730 см⁻¹ котра притаманна валентним коливанням метакрилатних карбонілів, в діапазоні значень 1100 – 1300 см⁻¹ знаходяться валентні та деформаційні коливання груп –С-О-С-. Про прищеплення блоку полі(NBП) свідчить поява смуг поглинання в областях частот 1645 см-1 (валентні коливаня карбонілу у NBП), 1290 см-1 та дублет при 1435 та 1422 см-1 (валентні коливання С–N та -CH2- фрагментів у піррольному кільці). Широка інтенсивна смуга при 3400 см-1 відповідає валентним коливанням –OH фрагментів адсорбованої води.

Структуру блок-кополімерів полі(ПЕГМА)-*блок*-полі(ДМАЕМ) підтверджували ІЧ- спектроскопічними дослідженнями (рис. 3.21).



Рис. 3.21. IЧ- спектри макроініціатора полі(ПЕГМА246)-МП (1) та блоккополімеру полі(ПЕГМА(246))-блок-полі(ДМАЕМ) (2)

Смуги поглинання в області 3400-2950 см⁻¹ відповідають С-Н коливанням вуглецевого скелета. Коливання в області частот 1728 см⁻¹ свідчить про наявність в структурі полімеру С=О групи, що підтверджує входження до структури полімеру ПЕГ-метакрилатів. Входження ДМАЕМ до структури *блок*-кополімеру також підтверджується смугами поглинання групи CH₃-N при 2824, 2768 см⁻¹. Наявність пероксидовмісних кінцевих фрагментів підтверджується смугами поглинання груп C-(CH₃)₂ при 1380, 1360 см⁻¹ та смугами поглинання бензенового кільця при 852, 1456, 1480 см⁻¹. Смуги поглинання в області частот 1148, 1272 см⁻¹ відповідають коливанням груп C-O-C, що підтверджує наявність в структурі фрагментів ПЕГ. 3 рис. 3.21 помітно, що смуга поглинання 1148 см⁻¹ у спектрі блок-кополімеру (лінія 2) суттєво інтенсивніша в порівнянні з відповідною смугою вихідного макроініціатора (лінія 1). Це може бути пов'язано з тим, що полімер полі(ПЕГМА) з прищепленням блоку полі(ДМАЕМ) став більш гідрофільний та містить зв'язані водневими зв'язками з бічними ПЕГ ланцюгами молекули води.

Структури блок-кополімерів підтверджено також H¹ ЯМРспектроскопічними дослідженнями (рис. 3.22).



Рис. 3.22. Н¹-ЯМР-спектр полі(ПЕГМА475)-блок-полі(ДМАЕМ)

Сигнали, що відповідають протонам ПЕГ ланцюгів гребенеподібного блоку, співпадають з описаними раніше для гребенеподібного макроініціатора полі(ПЕГМА475)-МП та відповідають протонам CH₂- фрагментів вуглецевого скелету при 1,79 – 2,1 м.ч., мультиплет при 1,29 м.ч. відповідає як сигналам протонів у складі -CH₃ фрагментів метакрилоїльної групи ПЕГМА та ДМАЕМ так і сигналу протонів гемдиметильних груп C(CH₃)₂PhC(CH₃)₂O у складі функціонального фрагменту МП; сигнали протонів у складі бічних ПЕГланцюгів відповідають сигналам в області частот 3,61 м.ч. та 4,07 м.ч. Сигнал 3,32 м.ч. свідчить про наявність протонів у складі метильної групи –(CH₂-CH₂-O)-**CH**₃. Сигнали в області 0,95 м.ч. та 1,09 м.ч. характерні для протонів у складі –CH₃ фрагменту ПЕГМА при -C(CH₃)₂PhC(CH₃)₂O-.

Про наявність блоку полі(ДМАЕМА) в молекулі блок-кополімеру полі(ПЕГМА)-блок-полі(ДМАЕМА) свідчать сигнали при 2,58 м.ч. та 2,27 м.ч., що притаманні протонам метиленових та метильних груп фрагменту -CH₂-N(CH₃)₂ відповідно.

Після фракціонування дробним осадженням та/або діалізом продуктів синтезу на підставі елементного, функціонального та спектральних методів аналізу, а також гель-проникної хроматографії встановлені структурні та молекулярно-масові характеристики отриманих блок-кополімерів, які містять гребенеподібні блоки з фтороалкільними або лаурильними бічними замісниками та лінійні блоки полі(NBII) або полі(ДМАЕМА), представлені в таблицях 3.14 та 3.15. Характеристики блок-кополімерів, що містять гребенеподібні блоки з флоковся в сполі (ДМАЕМА), наведені в таблиці 3.16.

Таблиця 3.14

			·	
	Скла	Mn		
Зразок	Блок А	Блок Б	Вміст [КГЕ] у	г/моль
	полі(F8MA)	полі(NBП)*	блок-кополімері	
F8MA-NBП-1	22,0	77,82	0,18	25 000
F8MA-NBП-2	24,7	75,1	0,20	22 300
F8MA-NBП-3	19,4	80,44	0,16	28 400
F8MA-NBП-4	14,7	85,15	0,15	29 300
F8MA-NBП-5	12,1	87,78	0,12	35 400
F8MA-NBП-6	11,6	88,28	0,12	37 100
F8MA-NBП-7	14,7	85,11	0,19	29 300
F8MA-NBП-8	19,2	80,6	0,20	22 400
F8MA-NBП-9	22,7	77,07	0,23	18 900
· · · · ·	T.			

Функціональні та молекулярно-масові характеристики полі(F8MA)-блокполі(NBП)-КГЕ (363 К, 1,4 - діоксан)

* - за вмістом Нітрогену

Функціональні та молекулярно-масові характеристики полі(FMA)-блокполі(ДМАЕМ) (макроініціатори - полі(Fметакр)-МП (F8-MA, F12-MA та

	Функціональний склад блок-кополімеру, %					
2	Блс	ок А Бо полі(ПАК)		блок- _.		
Зразок	М _п , г/моль	[FMA] або [ЛАК], %	М _п , г/моль	[ДМАЕМ- ланки], %	[IПБ] фрагмент, %	кополі мер г/моль
F8-ДМ-1		31,8	10 100	68,2		14 750
F8-ДМ-2	полі(F8MA)-	29,5	11 200	70,5	-	15 900
F8-ДМ-3	5000	37,34	7 900	61,7	0,96	12 600
F8-ДМ-4	2000	26,71	12 900	72,6	0,69	17 600
F12-ДМ-1	полі(<i>F12MA</i>)	35,29	30 800	64,46	0,25	47 600
F12-ДМ-2	<i>-МП</i> 16 000	32,9	34 300	67,1	0,51	51 100
F16-ДМ-1	полі(<i>F16MA</i>)	34,5	19 000	65,1	0,4	29 000
F16-ДМ-2	<i>-МП</i> 10 000	32,8	20 500	67,2	0,6	30 500
ЛАК-ДМ-1	полі(ЛАК)-	24,8	12 000	74,7	0,50	18 000
ЛАК-ДМ-2	МП 6 000	11,76	38 800	88,0	0,24	44 800

F16MA), 363 К, 1,4 - діоксан)

Таблиця 3.16

Функціональні та молекулярно-масові характеристики полі(ПЕГМА)-блокполі(ДМАЕМ) одержаних внаслідок полімеризації ДМАЕМ ініційованої гребенеподібними полі(ПЕГМА)-МП (363 К, 1,4-діоксан)

			_		
	Функціональн				
	Блок А		Бл	M_n ,	
	полі(ПЕГМ	полі(Д	олок-		
Зразок		ΓΠΕΓ		[ДМАЕМ	КОПО-
	М _п , г/моль	MA].	$\mathbf{M}_{n},$	-ланки].	лімер
	,	%	г/моль	%	Г/МОЛЬ
1	2	3	4	5	6
ПЕГМА246-ДМ-1	полі(ПЕГМА	62,79	4 900	37,21	16 900
ПЕГМА246-ДМ-2	246)-МП 12000	50,08	8 200	49,92	20 200

Продовження таблиці 3.16

1	2	3	4	5	6
ПЕГМА475-ДМ-1		52,68	2 900	47,32	17 900
ПЕГМА475-ДМ-2	полі(ПЕГМА 475)-МП 15000	52,74	2 800	47,26	17 800
ПЕГМА475-ДМ-3		54,71	2 600	45,29	17 600
ПЕГМА475-ДМ-4		57,54	2 300	42,46	17 300
ПЕГМА1100-ДМ-1	полі(ПЕГМА	62,45	7 100	37,55	32 100
ПЕГМА1100-ДМ-2	1100)-МП 25000	57,20	8 900	42,80	33 900

*за результатами елементного аналізу на Нітроген

З результатів досліджень, представлених у таблицях, видно, що довжини бічних ланцюгів гребенеподібних блоків задаються вибором відповідного макромеру, а контроль довжин блоків у кополімері здійснюється на стадіях синтезу першого та другого блоків варіюванням концентрації та природи ініціатора та/або ФПЛ. Використання ФПЛ не лише забезпечує контроль молекулярних мас та звуження їх розподілу, але й входження в структуру полімерних блоків кінцевих реакційних груп.

Таким чином, із результатів досліджень, представлених у третьому розділі, зробити можна висновок про отримання нових кополімерів блочно/гребенеподібної будови ΠΕΓ-. 3 контрольованими довжинами фтороалкіл- вмісних та лаурильних бічних ланцюгів та блоків за вперше запропонованою схемою синтезу. Розроблені підходи включають полімеризацію відповідних макромерів в присутності функціональних передавачів ланцюга з пероксидним або епоксидним фрагментом, та їх подальші полімераналогічні перетворення за радикальним або адиційним механізмами, відповідно.

Синтезовані кополімери є водорозчинними поверхнево-активними речовинами. Дослідженню їх колоїдно-хімічних властивостей присвячений четвертий розділ.

114

РОЗДІЛ 4

Колоїдно-хімічні властивості поверхнево - активних блочногребенеподібних кополімерів на основі ПЕГ- та фторовмісних метакрилатів

Амфіфільні полімери з розділеними гідрофобними та гідрофільними блоками і бічними ланцюгами, є важливими з точки зору контролю їх колоїднохімічних характеристик, зокрема розміру, розподілу за розміром та морфології супрамолекулярних структур різного ступеню самоорганізації, утворюваних ними в широкому діапазоні концентрацій. Це обумовлює розширення діапазону їх практичного використання як носіїв для доставки ліків, нуклеїнових кислот, пептидів та олігонуклеотидів, нанореакторів для синтезу та модифікації неорганічних і органічних частинок, формування гідрофобних та гідрофільних полімерних щіток, включаючи струмопровідні або діелектричні покриття та рідкокристалічні структури, тощо. В цьому розділі наведено результати досліджень колоїдно-хімічних властивостей вперше отриманих (див. розділ 3) кополімерів блочно/гребенеподібної будови, які поєднують в своїй будові блоки з поліетиленгліколевими або фтороалкільними та іншими бічними ланцюгами і блоки гідрофільних лінійних полімерів неіонної природи або олігоелектролітів.

4.1. Дослідження колоїдно-хімічних властивостей полімерів гребенеподібної та блочно/гребенеподібної будови з бічними ПЕГ ланцюгами

Раніше [44, 118] нами досліджено колоїдно-хімічні характеристики гребенеподібних полімерів з бічними ПЕГ ланцюгами, які розташовані поодиноко вздовж основного гідрофобного ланцюга, і встановлено їх високу розчинність у воді з утворенням міцелярних структур сферичної форми. Показано їх здатність до утворення комплексів з доксорубіцином та підвищену ефективність доставки в пухлинні клітини. Полімери на основі ПЕГМА, синтез яких досліджено у попередньому розділі, представляють науковий та практичний інтерес з точки зору простого способу конструювання поліамфіфілів з контрольованими довжинами бічних ПЕГ ланцюгів, та довжинами блоків

полі(ПЕГМА) та полі(ДМАЕМ). Шлях отримання гребенеподібних полімерів полімеризацією та кополімеризацією ПЕГМА має певні переваги з точки зору спрощення синтезу та можливостей контролю структурних та молекулярномасових характеристик цільових продуктів на всіх стадіях радикальної полімеризації. Однак, внаслідок особливостей мікроструктури гомополімерів ΠΕΓΜΑ концентраційний діапазон температурний та розчинення та солюбілізуюча здатність полімерів, які отримано полімеризацією макромерів ПЕГМА, є обмеженими. Дослідженню можливостей контролю колоїднохімічних властивостей телехелатних ПЕГвмісних полімерів та поліамфіфілів блочно/гребенеподібної будови на їх основі присвячений наступний підрозділ.

4.1.1. Дослідження колоїдно-хімічних властивостей телехелатних полімерів на основі ПЕГМА

4.1.1.1.Вплив макро- та мікроструктури телехелатних полі(ПЕГМА) на їх колоїдно-хімічні властивості

Основними чинниками, які визначають поверхневу активність полі(ПЕГМА)-МП, отримуваних в присутності передавача ланцюга, що забезпечує контроль довжини основного ланцюга та відносний вміст кінцевого гідрофобного фрагменту, а також розмір утворюваних міцелярних структур є, як видно з рис. 4.1, довжини основного та бічних ПЕГ ланцюгів.

З рис. 4.1 і табл. 4.1 видно, що поверхнева активність розчинів полі(ПЕГМА475)-МП із зменшенням довжини основного ланцюга та збільшенням відносного внеску гідрофобного кінцевого фрагменту МП, як і слід було очікувати, збільшується, так само збільшується і кількість молекул на межі розподілу фаз. В той же час результати вимірювання ДСР розчинів полімерів свідчать, що розміри міцелярних структур, утворюваних гребенеподібними полімерами, підпорядковуються багатофакторним залежностям від чинників, які визначають здатність гребенеподібних полімерних молекул до агрегації та кількість молекул в утворюваній міцелі. Такими чинниками, як видно (табл. 4.1),

є перш за все поверхнева активність макромолекул та довжина бічного ПЕГ ланцюга.



Рис. 4.1. Залежність гідродинамічних радіусів (S₀) колоїдних структур (а) та ізотерм поверхневого натягу водних розчинів (б) від молекулярної маси основного ланцюга полі(ПЕГМА475)-МП (M_n ~ 40 000 г/моль (1), 24 700 г/моль (2), 15 000 г/моль (3)

Таблиця 4.1

Колоїдно-хімічні властивості полі(ПЕГМА)-МП з різними довжинами бічних ПЕГ ланцюгів

Кополімер	M _n , 10 ⁻³ г/моль	P _n *	ККМ 10 ⁴ , моль/л	σ _{ККМ} , мН/м	Г _∞ ×10×1 0 ⁶ , моль/м ²	S ₀ , Å ²	D _h *, нм
полі(Г	ΙΕΓΜΑ246	б)-МП (Μ _n ΠΕΓΜ	IA =246	б г/моль)		
полі(ПЕГМА246)-1	18,0	73	2,7	38,6	0,97	170	2140
полі(ПЕГМА246)-2	13,8	55	6,9	37,0	1,26	130	2130
полі(ПЕГМА246)-3	10,5	42	9,2	33,5	3,66	100	1840
полі(ПЕГМА475)-МП (М _п ПЕГМА =475 г/моль)							
полі(ПЕГМА475)-1	40,0	86	5,67	48,4	0,38	433	478
полі(ПЕГМА475)-2	24,7	52	6,75	43,1	0,67	247	522
полі(ПЕГМА475)-3	15,0	32	9,52	39,5	0,89	186	710
полі(П	ЕГМ1100)	-МП (М	И _п ПЕГМ.	A =1100) г/моль)		
полі(ПЕГМА1100)- 1	41,1	37	4,87	50,5	0,58	290	293
полі(ПЕГМА1100)- 2	38,0	34	4,65	46,3	0,62	270	304
полі(ПЕГМА1100)- 3	35,5	32	8,46	41,0	0,67	250	343

*P*_n* - ступінь полімеризації

Видно (рис. 4.2, 4.3), що величини гідродинамічних розмірів супрамолекулярних структур, утворюваних полі(ПЕГМА), переважно визначає довжина бічних ПЕГ ланцюгів, а не основного ланцюга макромолекули. Зменшення розмірів міцелярних структур в розчині зі зростанням довжини бічних ПЕГ ланцюгів, на нашу думку, спричинено просторовими утрудненнями та меншою поверхневою активністю макромолекул.



Рис. 4.2. Гідродинамічні радіуси міцел утворених полі(ПЕГМА)-МП з різними довжинами бічних ПЕГ ланцюгів: 1а – *полі(ПЕГМА246)-3* (Mn=10 500 г/моль), 2а – полі(ПЕГМА475)-3 (Mn= 15 000 г/моль), 3а – *полі(ПЕГМА1100)-3* (Mn= 35 500 г/моль) (а) та залежність розмірів міцел утворених полі(ПЕГМА246) (16), полі(ПЕГМА475) (26), полі(ПЕГМА1100) (36) - від довжини основного ланцюга ([полімер]=10 мг/мл, вода, 298К)



Рис. 4.3. ТЕМ зображення міцелярних структр полі(ПЕГМА)-МП, з різною довжину бічного ПЕГ ланцюга:1 полі(ПЕГМА475)-3 (Mn= 15 000 г/моль), 2 – полі(ПЕГМА1100)-3 (Mn= 35 500 г/моль)

Розрахована кількість молекул полі(ПЕГМА)-МП у міцелярних структурах, утворюваних в розчинах (рис. 4.4.), підтверджує різну здатність макромолекул до агрегації, яка зростає із зменшенням довжини бічного ПЕГ-ланцюга та збільшенням поверхневої активності. Великі розміри агрегатів з молекул полі(ПЕГМА246)-МП, визначених за методом ДСР, підтверджують утворення супрамолекулярних структур з найбільшим ступенем агрегації, на відміну від полі(ПЕГМА)-МП гребенеподібних макромолекул 3 довшими бічними ланцюгами ПЕГ. На користь такого припущення свідчить порівняльний аналіз результатів дослідження поверхневої активності полімерів (табл. 4.1). Видно, що полі(ПЕГМА246)-МП має найбільшу поверхневу активність, найменше значення ККМ та, незважаючи на великі розміри агрегатів в розчині, на його молекулу на межі розділу фаз припадає найменша площадка. Із даних, представлених в табл. 4.1, видно, що зменшення поверхневої активності в дослідженому ряду із збільшенням довжин основного та бічних ПЕГ-ланцюгів приводить до зменшення розмірів утворюваних в розчині агрегатів внаслідок зменшення здатності до агрегації, причому макромолекули полі(ПЕГМА1100)-МП агрегати практично не утворюють. Практичне співпадіння розмірів агрегатів в розчині з величинами площадок, що припадають на макромолекулу, підтверджують це пояснення.



Рис. 4.4. Залежності чисел агрегацій N_{ag} в структурах утворених молекулами полі(ПЕГМА)-МП в розчині від довжини ПЕГ ланцюга (а) та ТЕМ зображення агрегатів з молекул полі(ПЕГМА475)-МП (Мп= 15000 г/моль) (б)

Видно (рис. 4.5), що при більшій температурі мутність розчинів полі(ПЕГМА)-МП, яка свідчить про зростання розмірів зон світлорозсіювання в результаті агрегації молекул, суттєво більша для полі(ПЕГМА246)-МП с коротшими основним та бічним ПЕГ ланцюгами, який, як показано вище характеризується більшими поверхневою активністю та здатністю до агрегації і утворення (над)молекулярних структур з більшої кількості макромолекул.



Рис. 4.5. Залежності величин мутності водних розчинів полі(ПЕГМА)-МП від температури та довжини бічного ПЕГ ланцюга ([полі(ПЕГМА)-МП]=2,5 мг/мл)

Відомо [168, 169], що здатність поліетиленгліколів та їх похідних до гідратації внаслідок утворення водневих зв'язків з молекулами води обмежена температурним діапазоном, що обумовлює їх температурну чутливість та особливості утворення (над)молекулярних структур при певній температурі, при якій вони частково втрачають гідратну воду. Результатом цього є погіршення розчинності та утворення колоїдних структур різного ступеню організації внаслідок зростання гідрофобно-гідрофобних взаємодій та утворення внутрішньо та/або міжмолекулярних зв'язків. Експериментально визначене значення НКТР: для полі(ПЕГМА246)-МП (Мп ~ 10 500 г/моль) становить 16,5°С (289,5 К), в літературі приведені дані НКТР для аналогічного полімеру від 20°С до 24°С (293 – 297К) [170, 171], незначна розбіжність, на нашу думку, пояснюється різницею молекулярних мас полімерів; із літературних даних НКТР

для полі(ПЕГМА475) – 90°С (363 К) [37, 172]; а полі(ПЕГМА1100) не є термочутливим [37].

Результати турбідиметричних та ДСР досліджень водних розчинів гребенеподібних полімерів на основі ΠΕΓΜΑ добре узгоджуються 3 залежностями гідродинамічних розмірів міцелярних структур від їх концентрації (рис. 4.6). Видно, що залежності гідродинамічних радіусів (за числом) від концентрації полімеру (рис. 4.6) показують зростання розмірів утворюваних структур, очевидно, внаслідок підвищеної схильності до самоорганізації лише для полімерів з найкоротшими бічними ПЕГ замісниками ПЕГМА246 > ПЕГМА475. З залежностей видно, що для зразків полі(ПЕГМА246)-МП та полі(ПЕГМА475)-МП з ростом їх концентрації в системі спочатку стрімко ростуть значення розмірів після чого виходять на плато. Даний ефект, на нашу думку зумовлений тим, що в областях концентрацій 7,5 – 9 мг/мл та 13 – 15 мг/мл знаходяться точки ККМ для полі(ПЕГМА246)-МП та полі(ПЕГМА475)-МΠ, відповідно. Після утворення ЦИХ концентраціях при полімерів міцелоподібних структур помітно, що зі збільшенням концентрації в системі все зростають розміри міцел, утворених полі(ПЕГМА246) дещо та полі(ПЕГМА475), що ймовірно, повязано з утворенням міцелярних структур вищого ступеню впорядкування при певних концентраціях для кожного з полімерів. Практична відсутність залежності розглянутих розмірів полі(ПЕГМА1100)-МП з найдовшими бічними ПЕГ-ланцюгами від його концентрації в розчині підтверджує висунуте вище припущення при його низьку схильність до утворення міжмолекулярних міцелярних структур. Точка ККМ для зразка полі(ПЕГМА1100)-МП знаходиться в межах 16 – 18 мг/мл.

Важливим наслідком розглянутої вище здатності до самоорганізації гомополімерів ПЕГМА з щільно розташованими бічними ПЕГ-ланцюгами у складі графт-кополімеру є утворення (над)молекулярних структур в результаті внутрішньо - і міжмолекулярних взаємодій між ними. Це обумовлює їх щільне пакування в утворюваних структурах, яке обмежує доступ молекул води до етерних атомів Кисню і уповільнює гідратацію і розчинення полімерів.

121



Рис. 4.6. Залежності гідродинамічних радіусів міцелярних структур, утворюваних полі(ПЕГМА246)-3 (M_n=10 500г/моль) (1), полі(ПЕГМА475)-3 (M_n=15 000г/моль) (2), полі(ПЕГМА1100)-3 (M_n=35 500г/моль) (3) від концентрації у водному розчині (298 К)

3 рис. 4.7 видно, що мутність розчинів та гідродинамічні радіуси структур, утворюваних полі(ПЕГМА475) у воді, помітно змінюються від NTU=243 та R_h =318 нм і досягають кінцевих рівноважних значень NTU=68 та R_h =227 нм лише за достатньо великий час, який потрібний для проникнення молекул води до етерних атомів Кисню та гідратації бічних ланцюгів ПЕГ.



Рис. 4.7. Залежність мутності (1) та гідродинамічних радіусів міцелярних структур (2), утворюваних полі(ПЕГМА475)-МП ((М_п=24700г/моль), від часу ([полі(ПЕГМА475)-МП]=2,5 мг/мл, Т=293 К)

На нашу думку, це спричинено особливою мікроструктурою гребенеподібних гомополімерів на основі ПЕГМА з бічними ланцюгами ПЕГ розташованими на відстані, що забезпечує можливість гідрофобної взаємодії між ними та утворення щільно упакованих блоків. Зменшення мутності розчину на два порядки у кополімерів ПЕГМА475 з гідрофобними ланками ДММ та ще більше у кополімерів, отриманих взаємодією монозаміщених ПЕГ з бічними епоксидними групами кополімеру полі(ВЕП-ко-ГМА) [44], що апріорі унеможливлює знаходження поряд двох бічних ланцюгів ПЕГ, в порівнянні з полі(ПЕГМА475), свідчить на користь запропонованого вище пояснення (табл. 4.2).

Видно (табл. 4.3, рис. 4.4), що здатність до утворення агрегатів, число агрегації та щільність пакування бічних ПЕГ замісників в них визначаються довжинами основного та бічних ПЕГ ланцюгів, а також розташуванням останніх вздовж основного ланцюга. Так, на відміну від розглянутих вище гомополімерів полі(ПЕГМА)-МП полі(ВЕП-ко-ГМА)-графт-ПЕГ, незважаючи на більшу молекулярну масу гідрофобного основного ланцюга, який містить поодинокі бічні ПЕГ-ланцюги добре розчиняється та одразу утворює прозорі розчини (табл. 4.2).

В той же час для полі(ВЕП-ко-ГМА)-графт-ПЕГ властива здатність до утворення агрегатів з відносно високим числом агрегації N_{ag}, що зумовлено його високою поверхневою активністю. Суттєво менша поверхнева активність кополімерів ПЕГМА з ДММ в порівнянні з полі(ПЕГМА)-МП та полі(ВЕП-ко-ГМА)-графт-ПЕГ) зменшує їх схильність до агрегації та ступінь агрегації в утворюваних ними міцелярних структурах (табл. 4.2). Причому, проти очікуваного збільшення поверхневої активності, поверхнева активність розчинів кополімерів ПЕГМА з ДММ зменшується, а ККМ збільшується із збільшенням вмісту в них бічних груп ДММ. На нашу думку, це пояснюється подрібненням блоків з ланок ПЕГМА в результаті кополімеризації та утворенням полімерного ланцюга із переважно альтернантним розташуванням ланок комономерів. Це унеможливлює утворення щільно упакованих зон бічними ланцюгами ПЕГ внаслідок їх гідрофобних взаємодій та обумовлює зростання розчинності в результаті доступності до молекул води та гідратації ПЕГ-ланцюгів. В результаті помітним є зменшення розмірів утворюваних міцелоподібних структур та звуження їх розподілу за розміром (рис. 4.8).

Таблиця 4.2

Скл кополі % м	іад меру, іол	Вміс т МП-	Харан мікро	ктеристика оструктури		M _n , 10 ⁻³	$M_{n}, KKM^{-10^{-3}}$		$\Gamma_{\infty} \times 10$	S	N
ПЕГ- МА 475	БАК або ДМ М	фраг мен- тів, %	l _{пег-} ма475	1 _{БА} або ДММ	R	г/мол ь (кДа)	ло, моль/ л	мН/м	×10', моль/ м ²	Å ²	U *
			пол	i(BEП	-ко-ГЛ	/А)-гра	фт-ПЕГ	`**			
-	-		-	-	-	90	1,22	32,0	0,56	292	0,62
				полі(ΠΕΓΜ	[A475)-]	МП-2				
100	-	0,95	-	-	-	24,7	6,75	43,1	0,67	247	332
			ПО	лі(ПЕ	ГMA4	<u> 75-ко-Б</u>	AK)-MI	Π			
85,98	14,02	1,05	5,69	1,07	28,1	22,0	8,26	39,3	0,92	180	181
69,14	30,86	0,92	2,56	1,21	52,3	21,5	3,88	39,0	1,81	92	289
47,8	52,2	0,78	1,52	1,64	63,3	20,1	2,07	38,7	1,45	115	228
31,71	68,29	0,84	1,17	2,93	50,5	16,4	10,2	41,2	1,94	86	-
			ПОЈ	ті(ПЕІ	MA47	75-ко-Д	MM)-M	Π			
85,60	14,20	0,85	7,0	1,0	37,6	20,5	14,6	51,72	0,87	192	2,64
77,51	22,49	0,82	3,7	1,0	42,9	18,1	12,7	48,88	1,02	164	3,00
55,05	44,95	0,78	1,7	1,1	72,7	16,5	23,3	46,72	1,11	150	3,68

Колоїдно-хімічні характеристики гребенеподібних ПЕГ- вмісних полімерів

* значення мутності (NTU) вимірювали при концентрації 2,5 мг/мл; **зразок отримували приєднанням тПЕГ(Mn=750г/моль) до епоксидовмісних ланок полі(ВЕП-ко-ГМА)



Рис.4.8. ТЕМ зображення міцелярних структур утворених

полі(ПЕГМА475)-МП(1) та полі(ПЕГМА475-ко-ДММ)-МП(2) (концентрація 10

мг/мл) (миттєва сушка зразків на підкладці)

Видно (рис. 4.8), що макромолекули полі(ПЕГМА475-ко-ДММ)-МП утворюють міцелярні структури розміром 60-90 нм та з вузьким розподілом за розміром. На противагу полі(ПЕГМА475-ко-ДММ)-МП, для міцелярних структур на основі полі(ПЕГМА475)-МП властивий широкий розподіл за розміром, який включає агрегати розміром від ~100нм до ~ 500 нм.

Аналіз мікроструктури гребенеподібних кополімерів полі(ПЕГМА475-ко-БАК)-МП свідчить про подрібнення блоків з ПЕГМА ланок, але одночасно в ньому наявні блоки з 2 – 6 ланок ПЕГМА, причому гідрофобні ланки БАК також утворюють блоки з 2 – 3 ланок. Незважаючи на наявність в мікроструктурі і поодиноких гідрофільних ланок ПЕГМА та гідрофобних ланок БАК, кополімери полі(ПЕГМА475-ко-БАК)-МП за своїми колоїдно-хімічними характеристиками та здатністю до агрегації в результаті гідрофобно-гідрофобних взаємодій є ближчими до гомополімерів полі(ПЕГМА475)-МП. Це підтверджується зростанням мутності розчинів, гідродинамічних радіусів та числа агрегації утворених міцелярних структур при збільшенні концентрації полімеру в розчині вище значення ККМ (рис. 4.9).



Рис. 4.9. Залежність гідродинамічних радіусів структур, утворюваних полі(ПЕГМА475)-МП (М_n=24 700г/моль) (1) та полі(ПЕГМА475-ко-БАК)-МП (69,14:30,86 %мол., М_n=21 500г/моль) (2) в розчині, від концентрації

В той же час (рис. 4.10 та табл. 4.2) розміри міцел, утворених кополімером ПЕГМА475 та БАК, зменшуються у порівнянні з розмірами агрегатів з молекул полі(ПЕГМА475)-МП. Це відбувається внаслідок зростання гнучкості основного

ланцюга та меншого розміру конформаційних структур з макромолекул в розчині. На користь цього свідчать розміри площадок на межі розділу фаз, що припадають на молекулу полі(ПЕГМА475-ко-БАК)-МП (табл. 4.2).



Рис. 4.10. Залежність гідродинамічних радіусів міцел полі(ПЕГМА475-ко-

БАК)-МП у воді, від вмісту ПЕГМА475 ([полімер]=10 мг/мл)

Видно (рис. 4.11), що вміст та, відповідно, розташування бічних ПЕГ ланцюгів вздовж основного ланцюга гребенеподібних полімерів, а також природа та гнучкість останнього, визначають їх здатність до утворення агрегатів, число агрегації та розміри агрегатів.



Рис. 4.11. Залежності гідродинамічних радіусів міцелярних структур, утворюваних полі(ПЕГМА-ко-ДММ)-МП (1,2,3), полі(ПЕГМА)-МП (4) та полі(ВЕП-ко-ГМА)-графт-ПЕГ (5), [полімер]=2,5 мг/мл (Вміст ланок ПЕГМА475 у кополімері -100 % мол. (4); 85,6 % мол. (1); 77,5 % мол.(2); 55,05 % мол. (3), 0 % мол.)

Результати малокутового рентгенівського розсіювання (МКРР) (рис. 4.12) свідчать про утворення молекулами полі(ПЕГМА475)-МП та полі(ПЕГМА475-ко-БАК)-МП впорядкованих ланцюгових структур (рис. 4.13) із значеннями фрактальних кластерів $\alpha_{(ПЕГМА475)} 1,06$ та $\alpha_{(ПЕГМА475-БАК} 1,24)$, відповідно [173].



Рис. 4.12. МКРР дифрактограми полі(ВЕП-ко-ГМА (5:95%))-графт-ПЕГ750 (М_n ~ 90 000 г/моль) (1), полі(ПЕГМА475)-МП (М_n ~ 15 000 г/моль) (2) та полі(ПЕГМА475-ко БАК)-МП (М_n ~ 16 500 г/моль) (3) (полімер - 0,01 г/мл) *Суцільні лінії представляють собою лінійну апроксимацію відповідно до* концепції масштабування)

За допомогою пакету комп'ютерних програм ATSAS 2.8.4 [138] та графічної програми RasMol 2.7.5 [139], що використовуються для розрахунків з даних МКРР, створені моделі міцелярних структур утворюваних ПЕГМА (рис. 4.13а). Деякі розраховані параметри міцелярних структур представлені в табл. 4.3. Інтервал низьких векторів розсіювання інтерпретовано з використанням концепції масштабування $I(q) \sim q^{-\alpha}$ [174]. Докази існування фрактальних структур з міцел в субмікронному і нанометровому масштабах отримані з використанням методики [174, 175]. Аналіз кривих розсіювання в координатах lgI(q)-lgq дозволив проаналізувати просторову будову міцелярних структур на основі досліджуваних кополімерів. Нахил визначеної лінійної ділянки залежності інтенсивності від координати розсіювання в подвійних логарифмічних координатах (α) залежить від внутрішньої структури міцели [174].

3 рис. 4.12 і табл. 4.3 видно, що міцелярні структури полі(ПЕГМА475-ко-БАК)-МП за характеристиками дифрактограми є найбільш наближеними до кластерних лінійних структур з високою щільністю пакування, утворюваних полі(ПЕГМА)-МП. Наявність певної кількості блоків з ланок ПЕГМА у полі(ПЕГМА475-ко-БАК)-МП сприяє взаємодії бічних ΠΕΓ ланцюгів. кластерізації макромолекул та обумовлює підвищену щільність утворених кластерів. Проте, вона є меншою у порівнянні зі структурами з макромолекул полі(ПЕГМА)-МП, в якому бічні ПЕГ-ланцюги максимально наближені один до одного. Подрібнення блоків з ланок ПЕГМА в полі(ПЕГМА-ко-БАК)-МП та наявність ланок БАК зменшує щільність пакування міцелярних структур утворених гребенеподібним кополімером.

Однак, як видно з ТЕМ зображень (рис. 4.8), записаних при миттєвій сушці зразків на підкладці, лінійні ланцюгові кластери гребенеподібних полімерів прагнуть до утворення в розчині термодинамічно вигідних сферичних агрегатів, чому сприяє збільшення ступеню агрегації. ТЕМ зображення цих же зразків, записані при повільному висушуванні на підкладці (рис. 4.13 б), демонструють лінійні макромолекулярні кластери, які складаються у переважно сферичні міцелярні структури.



Рис. 4.13. 3D модель структур, утворених полі(ПЕГМА475-ко-БАК)-МП при різних концентраціях в розчинах ([полімер] -= 5мг/мл (1); 10мг/мл (2); 25 мг/мл (3) та 50 мг/мл (4)) (а), та ТЕМ зображення агрегатів з молекул полі(ПЕГМА475)-МП після повільної сушки на підкладці (б)

Таблиця 4.3

Полімер	Концентрація полімеру в розчині мг/мл	Параметр α $(I(q) \sim q^{-\alpha})$	I(0) (см ⁻¹)	R _g ²	N _{agg} *
полі(ПЕГМА475)-	10	1,06	0,0024	43,0±	36
МП (M _n ~ 15 000 г/моль)	50	1,09	0,0026	46,7	42
	5	1,12	0,0026	37,5	15
	10	1,18	0,0026	38,5	21
DAR - 16500 r/mom	25	1,24	0,0027	39,8	33
$(M_n \sim 105001/MOJIB)$	50	1,27	0,0030	46,5	41
полі(ВЕП-ко-ГМА (5:95%))-графт- ПЕГ750 (M _n ~ 90 000 г/моль)	10	2,6	0,0069	109,1	26

Параметри МКРР досліджень міцелярних структур ПЕГ-вмісних полімерів

* N_{agg} - число агрегації визначає загальну кількість молекул полімеру, які утворюють міцели

Відомо [176], що величина R_g^2 залежить не лише від розмірів макромолекули, а й чинників, що визначають щільність пакування макромолекул в агрегаті. Із збільшенням концентрації гребенеподібних полімерів, як видно з рис. 4.14, 4.13 а та табл. 4.3, збільшується число агрегації та середньоквадратичний радіус гірації, тобто збільшується розмір утворюваних міцелярних структур. Однак, вплив концентрації полі(ПЕГМА475)-МП та полі(ПЕГМА475-ко-БАК)-МП на величину R_g^2 для полімерів з такою мікроструктурою є несуттєвим, більше того для обох полімерів ці значення є достатньо близькими і підтверджують характерну для утворюваних ними агрегатів підвищену щільність пакування.

Суттєво вище значення фрактального кластеру ($\alpha = 2,6$) на дифрактограмі МКРР (рис. 4.12) та більший радіус гірації (табл. 4.3) агрегатів з молекул гребенеподібного кополімеру полі(ВЕП-*ко*-ГМА)-*графт*-ПЕГ, в якому бічні ПЕГ ланцюги знаходяться на відстані, що запобігає їх ефективній взаємодії, свідчить про формування його макромолекулами структури типу масовий фрактал з нещільними ядром і гідрофільною полімерною оболонкою. Це

принципово відрізняється від структур, утворюваних в розчині молекулами вище розглянутих полі(ПЕГМА)-МП та полі(ПЕГМА-ко-БАК)-МП, та підтверджує визначальний вплив мікроструктури гребенеподібних полімерів на морфологію утворюваних полімерних структур в розчині.



Рис. 4.14. МКРР дифрактограми (а) та залежності в координатах Гін'є(б) агрегатів з полі(ПЕГМА475-ко-БАК)-МП (Мп ~ 16 500 г/моль) при різних концентраціях в розчині ([полімер] = 5 мг/мл (1); 10 мг/мл (2); 25 мг/мл (3) та 50 мг/мл (4))

Виходячи з аналізу результатів комплексних досліджень, загальні структури полімерних міцел, утворюваних полі(ПЕГМА475)-МП та полі(ВЕП-ко-ГМА (5:95%))-графт-ПЕГ750 можна представити наступним чином (рис. 4.15).



Рис. 4.15. Схематичне зображення міцел, утворених гребенеподібними кополімерами з різною мікроструктурою у водному середовищі

Важливим наслідком залежності щільності пакування міцелярних структур, утворюваних гребенеподібними полімерами в розчині, від їх мікроструктури, є різна здатність до солюбілізації. Як результат, міцели з макромолекул полі(ПЕГМА475) та полі(ПЕГМА475-ко-БАК) відрізняються особливостями солюбілізації гідрофобного барвника, вміст якого в агрегаті обмежується певною величиною, яку визначає щільність пакування ядра. Причому, з підвищенням концентрації полі(ПЕГМА475) у розчині ядро міцели ще більш ущільнюється. Це пояснює існування екстремуму на залежності вмісту солюбілізованого від концентрації полі(ПЕГМА475) барвника або полі(ПЕГМА475-ко-БАК) в дослідженому діапазоні концентрацій та практично незалежність величин гідродинамічних радіусів міцел від вмісту барвника (рис. 4.16 4.17). Для агрегатів, утворюваних та рис. макромолекулами полі(ПЕГМА475-ко-ДММ) та полі(ВЕП-ко-ГМА)-графт-ПЕГ) з розташуванням бічних ПЕГ ланцюгів, яке запобігає ущільненню ядра, спостерігається пропорційна залежність вмісту солюбілізованого Судану (III) від концентрації полімеру (рис. 4.16) і збільшення гідродинамічних розмірів міцелярних структур з вмістом солюбілізованого барвника (рис. 4.17).



Рис. 4.16. Залежність вмісту солюбілізованого барвника Судану (III) розчинами полі(ПЕГМА475)-МП (1), полі(ПЕГМА475-ко-БАК)-МП (2) полі(ПЕГМА475-ко-ДММ)-МП (3), полі(ВЕП-ко-ГМА)-графт-ПЕГ (4) від їх концентрації ([ланок ПЕГМА475]_{у кополімері}=100 % мол. (1); 97,4 % мол. (2), 85,6 % мол. (3); 0 % мол. (4))

Розмір агрегатів, утворюваних полі(ВЕП-ко-ГМА)-графт-ПЕГ(750), на відміну від агрегатів полі(ПЕГМА), в дослідженому діапазоні концентрацій до солюбілізації не міняється, а після солюбілізації барвника миттєво зростає та при досягненні максимально можливого вмісту солюбілізату виходить на плато. Це підтверджує МКРР дослідження про відмінну морфологію структур, утворюваних таким ПЕГ-вмісним *графт-ко*полімером в розчині. В таких міцелах слабка взаємодія віддалених бічних ПЕГ-ланцюгів обумовлює утворення рихлого ядра, яке містить певну кількість порожнин, вільних для солюбілізації.



4.17. Гідродинамічні радіуси міцелярних структур полі(ПЕГМА475)-МП (1,
2), полі(ПЕГМА475-ко-БАК)-МП (3, 4), полі(ПЕГМА475-ко-ДММ)-МП (5, 6),
полі(ВЕП-ко-ГМА)-графт-ПЕГ(750) (7, 8) у воді без (1, 3, 5, 7) та з (2, 4, 6, 8)
солюбілізованим Суданом (III) ([судан (III)]=0,0050 г, [ланок ПЕГМА]_у
кополімері=100 % мол. (1,2); 97,4 % мол. (3,4); 85,6 % мол. (5,6); 0 % мол. (7,8))

Таким чином, встановлено, що макро- та мікроструктури гребенеподібних полімерів з бічними ПЕГ-ланцюгами визначають їх здатність до утворення, розміри, морфологію та стабільність міцелярних агрегатів з різною щільністю пакування ядра. Це є важливим для їх практичного використання, перш за все,

як компонентів систем біомедичного призначення, зокрема міцелярних систем доставки лікарських препаратів. Важливими умовами їх ефективності як носіїв є розміри, зв'язуюча здатність та стабільність у фізіологічних рідинах. Як показано, перспективні шляхи контролю розмірів та морфології утворюваних агрегатів полягають у способах, які впливають на взаємодію між бічними ПЕГланцюгами та забезпечують різну щільність пакування агрегатів. Однак, на даний час практично відсутні систематичні дослідження прогнозованого контролю колоїдно-хімічних властивостей гребенеподібних полімерів на основі макромерів ПЕГМА шляхом їх модифікації сполуками, включаючи біологічно активні вектори, що утворюють водневі зв'язки, міцніші за зв'язки молекул води, з бічними ПЕГ ланцюгами. В роботі [177] досліджено утворення водневих зв'язків етерних атомів Кисню бічних ПЕГ ланцюгів гребенеподібного кополімеру з протипухлинним препаратом доксорубіцином, що суттєво впливає на колоїдно-хімічні властивості комплексу.

В наступному підрозділі розглянуто результати досліджень колоїднохімічних характеристик гребенеподібних полімерів з бічними ПЕГ ланцюгами, модифікованих аліфатичними кислотами утворенням ними водневих зв'язків з їх етерними атомами кисню.

4.1.1.2. Колоїдно-хімічні властивості міжмолекулярних комплексів полі(ПЕГМА475) з карбоновими кислотами

Результати колориметричного титрування полі(ПЕГМА475)-МП аліфатичними кислотами (рис. 4.18 а) свідчать про утворення водневих зв'язків між етерними атомами кисню бічних ПЕГ ланцюгів та кислотами. Кількість кислоти у складі утворених комплексів визначається вмістом етерних атомів Кисню, що можуть взаємодіяти з кислотами, та просторовими обмеженнями. Видно (рис. 4.18 а), що існує максимальна кількість кислоти здатна утворювати комплекс з ПЕГ ланцюгами полімеру. Для досліджених кислот ця концентрація знаходиться в близькому діапазоні, хоча спостерігається тенденція до збільшення максимальної концентрації кислоти, що утворює водневі зв'язки з полімерним носієм при збільшенні «довжини» аліфатичного замісника (рис. 4.18 б).



Рис. 4.18. Залежність кількості масляної кислоти, що утворює комплекс з полі(ПЕГМА475)-МП у водному розчині від вихідної кількості кислоти (а) та залежність максимальної кількості кислоти в комплексі з полі(ПЕГМА475)-МП

від довжини аліфатичного ланцюга кислоти

Утворення стабільного комплексу між кислотою та ПЕГ-ланцюгами гребенеподібного полімеру підтверджено УФ-спектроскопічними дослідженнями (рис. 4.19). Характер зміни смуг поглинання. ЩО спостерігаються, свідчить про утворення комплексу кислоти і ПЕГ ланцюгів за участю донорно-акцепторних взаємодій, якими є водневі зв'язки, між карбоксильною групою кислоти та етерними атома кисню ПЕГ. Як відомо з літератури [178-181], при донорно-акцепторній взаємодії в гіпсохромну область зміщуються смуги поглинання акцептора. При утворенні водневих зв'язків з кислотою спостерігається гіпсохромний зсув і зміна інтенсивності смуг поглинання етерних атомів кисню ПЕГ в області 200-205 нм та і 210-220 нм (рис. 4.19). Однак, не можна виключати і того, що зміщення смуги $n \to \pi^*$ в гіпсохромну область може відбуватися внаслідок зміни сольватного оточення функціональних груп полімерного носія [182], спричиненого витісненням молекул води внаслідок утворення водневих зв'язків з молекулами аліфатичної кислоти. Це також підтверджує утворення відносно стабільного молекулярного комплексу полі(ПЕГМА)-МП...кислота.



Рис. 4.19. Електронні спектри полі(ПЕГМА475)-МП (1) та його комплексу з масляною кислотою (2)

Утворення стабільних комплексів кислота....полі(ПЕГМА475)-МП є ефективним способом контролю взаємодій бічних ПЕГ ланцюгів, розташованих вздовж основного ланцюга між собою, та, відповідно, контролю розчинності, морфології утворюваних агрегатів та інших колоїдно-хімічних характеристик досліджених гребенеподібних полімерів. В результаті зв'язування бічними ПЕГланцюгами певної кількості молекул аліфатичних кислот та утворення молекулярних комплексів молекули води без утруднень досягають до вільних етерних атомів кисню бічних ПЕГ ланцюгів та забезпечують їх швидку гідратацію відповідно до схеми (рис. 4.20).



Рис. 4.20. Схема утворення молекулярних комплексів між аліфатичними кислотами та бічними ПЕГ ланцюгами полі(ПЕГМА)-МП та їх гідратації а) та фотографії розчинів полімеру і його комплексу з кислотою

Комплекси ПЕГ-вмісних полімерів з кислотами розчиняються у воді швидше ніж вихідний полімер та утворюють прозорі розчини, на відміну від полі(ПЕГМА)-МП (рис. 4.21, табл. 4.4).



Рис. 4.21. Залежність величини мутності колоїдних розчинів полі(ПЕГМА475)-МП (1) та його комплексів з кислотами (2-4) від часу. 2 – масляна кислота; 3 – валеріанова кислота; 4 – капронова кислота (([полі(ПЕГМА475)-МП]=2,5 мг/мл; [ки-ma] = 3,0±0,5 % на полімер, 298К)

Молекулярні комплекси кислота...полі(ПЕГМА475)-МП утворюють в розчині агрегати, помітно більші за розмірами у порівнянні з міцелярними структурами, утворюваними полі(ПЕГМА475)-МП (табл. 4.4).

Однак, як видно з таблиці 4.4 та рис. 4.21, довжина гідрофобного аліфатичного замісника карбонової кислоти має визначальний вплив на колоїдно-хімічні характеристики утворюваних молекулярних комплексів, який стає помітним лише при досягненні певної довжини аліфатичної складової кислоти. Це, очевидно, пояснюється тим, що лише при певній довжині аліфатичної частини кислота може запобігти взаємодії між бічними ПЕГланцюгами та зменшити щільність пакування внаслідок збільшення відстані між ними. Можна припустити, що подібна дія карбонових кислот при утворенні ПЕГ-ланцюгами комплексів з досягається внаслідок молекулярних ïχ розташування між бічними ланцюгами ПЕГ, зв'язаних з кислотами водневими зв'язками або в результаті гідрофобної взаємодії аліфатичної частини кислоти з фрагментами –СН₂-СН₂- ПЕГ ланцюгів, та забезпечення доступу для молекул води.

Гідродинамічні радіуси (за інтенсивністю) агрегатів та показники мутності водних розчинів комплексів полі(ПЕГ-МА475)-МП...кислота в залежності від

довжини аліфатичного замісника n у складі кислоти C_nH_(2n+1)COOH

	0 гс	од	336 год		
$n y C_n H_{(2n+1)} COOH$	NTU	R _h , нм	NTU	R _h , нм	
Без кислоти	260	280	70	225	
3 (масляна к-та)	298	258	105	194	
4 (валеріанова к-та)	75	399	15	305	
5 (капронова к-та)	87	613	8	300	

([полі(ПЕГ75МА)-МП]=2,5 мг/мл, Т=293 К)

Наявність молекул аліфатичної кислоти в утворюваних молекулярних комплексах та збільшення довжини кислотної алкільної складової в них спричиняє зниження поверхневого натягу водних розчинів (рис. 4.22).



Рис. 4.22. Ізотерми поверхневого натягу (а) та гідродинамічні радіуси агрегатів (б) полі(ПЕГМА475)-МП (Мп ~ 15 000 г/моль) (1) та його молекулярних комплексів з масляною (2) та валеріановою (3) кислотами (24 год після розчинення зразків у воді)

Однак, значення критичних концентрацій утворення міцелярних агрегатів збільшуються, як видно (рис. 4.22), також із зростанням довжини алкільного кислотного фрагменту. На нашу думку, це пояснюється тим, що в результаті включення молекули кислоти з довгим замісником збільшуються просторові утруднення агрегації макромолекул, що підтверджується помітними змінами морфології агрегатів та збільшенням їх розмірів (табл. 4.5) у порівнянні з вихідним полімером полі(ПЕГМА475)-МП.

Збільшення поверхневої активності молекулярних комплексів гребенеподібного полімеру з кислотами в ряду, у якому збільшується довжина аліфатичної кислотної складової, обумовлює зростання величини максимальної адсорбції молекул на межі розділу фаз і, відповідно, зменшення площадки, що припадає на молекулу (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

	ККМ ⁻ 10 ⁴ ,	σ_{KKM} ,	$\Gamma_{\infty} x 10^6$,	S ₀ ,
Система	моль/л	мН/м	мол/м ²	$Å^2$
полі(ПЕГ-МА475)-МП	8,22	44,02	1,17	142
полі(ПЕГ-МА475)-МП С ₃ Н ₇ СООН	10,91	39,92	1,51	110
полі(ПЕГ-МА475)-МП С ₄ Н ₉ СООН	15,6	31,5	2,24	74

Колоїдно-хімічні характеристики полі(ПЕГМА475)-МП (Mn ~ 15 200 г/моль) та його комплексів з карбоновими кислотами

ТЕМ зображення (рис.4.23) агрегатів, утворюваних з молекул молекулярних комплексів полі(ПЕГМА475)-МП з аліфатичними кислотами, є помітно меншими, а їх розподіл за розміром вужчий за агрегати, утворювані вихідним гребенеподібним полімером внаслідок, очевидно, зменшення числа агрегації при висушуванні на гідрофобній підкладці мікроскопу. В той же час, результати дослідження ДРС (рис. 4.22 б) показують, що гідродинамічні розміри структур, утворюваних комплексом полімеру з кислотами, не зменшуються, а при збільшенні довжини аліфатичного замісника в кислоті навіть збільшуються (рис. 4.22 б та табл. 4.4). На нашу думку, це обумовлено різницею морфологій утворюваних агрегатів з молекул вихідного полімеру та його молекулярних комплексів з кислотами, а саме зменшенням щільності пакування бічних ПЕГланцюгів та утворенням більш рихлих структур при включенні в молекулу кислот, що збільшує розмір полімерних міцел у розчині.



Рис. 4.23. ТЕМ зображення агрегатів полі(ПЕГМА475)-МП (а) та їх комплексів полі(ПЕГМА475)-МП...(масляна кислота) (б)

Результати дослідження малокутового рентгенівського розсіювання (рис. 4.24) підтверджують зміну морфології агрегатів з молекул полі(ПЕГМА475)-МП при утворенні ним молекулярного комплексу полі(ПЕГМА475)-МП...кислота.



Рис. 4.24. МКРР дифрактограми агрегатів полі(ПЕГМА475)-МП (1) та комплексу полі(ПЕГМА475)-МП...(капронова кислота) (2) (полімер - 0,01 г/мл, [C₅H₁₁COOH] = 0,01 г/мл) (на виносці - лінійна ділянка дифрактограми) *Суцільні лінії представляють собою лінійну апроксимацію відповідно до концепції масштабування*

Результати дослідження МКРР в координатах lgI(q)-lgq (рис. 4.24) свідчать про близькість фрактальних розмірностей агрегатів, утворюваних молекулами полі(ПЕГМА475)-МП, що утворюють кластери зі структурою, наближеною до ланцюгової ($\alpha = 1,06$), та агрегатами їх молекулярних комплексів з масляною

кислотою ($\alpha = 1,24$). Не зважаючи на те, що наявність молекул кислоти між бічними ПЕГ-ланцюгами запобігає їх взаємодії та сприяє утворенню більш рихлої структури міцели, основним чинником який визначає щільність пакування бічних ПЕГ-ланцюгів в утвореному агрегаті є структура макромолекул.

Відповідно характер солюбілізації барвника вихідним полі(ПЕГМА475)-МП та його молекулярним комплексом полі(ПЕГМА475)-МП...(масляна кислота) є близькими (рис. 4.25), хоча молекулярні комплекси можуть вмістити дещо більшу кількість солюбілізату. В той час, як показано в попередньому підрозділі (п. 4.1.1.1.), на відміну від агрегатів полі(ПЕГМА475)-МП кластерної, наближеної до ланцюгової, структури агрегати сформовані полі(ПЕГМА475-ко-БАК)-МП та полі(ПЕГМА475-ко-ДММ)-МП вирізняються суттєво іншою морфологією ($\alpha = 2,6$). Це значно впливає на морфологію міцели та сприяє збільшенню солюбілізації нерозчинного у воді барвника (рис. 4.16).



Рис. 4.25. Залежність відносного вмісту Судану (III), солюбілізованого міцелами полі(ПЕГМА475)-МП (1) та полі(ПЕГМА475)-МП...(масляна кислота) (2) від концентрації полімеру

Розглянуті в даному підрозділі колоїдно-хімічні властивості гребенеподібних полімерів та кополімерів ПЕГМА показали їх залежності від молекулярно-масових характеристик, довжин основних та бічних ПЕГ-ланцюгів, мікроструктури, утворення міжмолекулярних комплексів з аліфатичними кислотами, та встановили шляхи і можливості контролю цих характеристик в широкому діапазоні.

4.1.1.3. Колоїдно-хімічні властивості блочно-гребенеподібних кополімерів на основі ПЕГ-вмісних макроініціаторів

Наявність в макромолекулах гребенеподібних полімерів та кополімерів кінцевих пероксидних, епоксидних та аміновмісних фрагментів обумовлює можливості розширення діапазону їх хімічних, колоїдно-хімічних властивостей та практичного застосування. Це досягається шляхом радикального або нерадикального приєднання до синтезованих гребенеподібних макромолекул блоків бажаною функціональністю, гідрофільностю/гідрофобністю 3 та біологічною активністю. Порівняння ізотерм поверхневого натягу (табл. 4.6) вихідного полімеру-прекурсору полі(ПЕГМА)-МП та блок-кополімерів на його основі полі(ПЕГМА)-блок-полі(NBП) або полі(ПЕГМА)-блок-полі(ДМАЕМ) показує, що наявність гідрофільного блоку полі(ДМАЕМ) в молекулі блоккополімеру спричиняє зменшення поверхневої активності, що зумовлено зміною ГЛБ макромолекул.

В той же час, критична концентрація утворення міцелярних структур блоккополімерами нижча ніж у полі(ПЕГМА)-МП, причому це значення зсувається в сторону менших величин при збільшенні довжини блоку полі(ДМАЕМ). Це, на нашу думку, пояснюється зменшенням розмірів структур, утворюваних макромолекулами блок-кополімерів із збільшенням довжини полі(ДМАЕМ) блоків, а також, можливо, зростанням в цьому ряду здатності макромолекул блок-кополімерів до агрегації у порівнянні з гребенеподібним ПЕГ-вмісним внаслідок часткової компенсації полімером негативного заряду блоку полі(ПЕГМА) зарядженими блоками полі(ДМАЕМ). Так, позитивно гідродинамічні розміри утворених міцелярних структур зменшуються при збільшенні молекулярної маси гідрофільного лінійного полімерного блоку. В результаті утворюються компактно упаковані клубки (рис.4.26, табл. 4.6).

141

Таблиця 4.6

	M _n	KKM [.]					N	ГU
Зразок	полі(ДМ	⁻¹⁰⁴ ,	$\sigma_{\rm KKM}$,	$\Gamma_{\infty} \times 10^6$,	$S_0,$	D _h ,	4°C	20°C
	AEM)	МОЛЬ/	МП/М	МОЛЬ/М-	A-	HM	277	293
	Г/МОЛЬ	Л					K	K
	полі(ПЕІ	CMA246	<u>б)-блок-</u>	полі(ДМА	EM)			
полі(ПЕГМА246)-								
MΠ (Mn ~ 12000	-	9,2	33,5	3,66	100	1840	59,4	387
г/моль)								
ПЕГМА246-ДМ-1	4900	0,5	41,2	6,72	25	720	4,22	2,26
ПЕГМА246-ДМ-2	8200	0,6	41,5	2,17	76	908	2,9	2,72
	полі(ПЕІ	CMA475	5)-блок-	полі(ДМА	EM)			
полі(ПЕГМА475)-								
MΠ (Mn ~ 15 000	-	9,52	39,5	0,89	186	710	155	181
г/моль)								
ПЕГМА475-ДМ-1	2900	1,85	45,7	2,25	74	395	-	-
ПЕГМА475-ДМ-2	2800	1,50	49,6	3,02	55	344	1,97	1,78
	полі(ПЕГ	MA110	0)-блок	-полі(ДМА	EM)			
полі(ПЕГМА1100								
)-MII (Mn ~ 25000	-	8,46	41,0	0,67	250	340	22,2	25,7
г/моль)								
ПЕГМА1100-ДМ-	7 100	1.01	50.06	2 50	40	210		
1	/ 100	1,01	30,00	5,39	49	510	-	-
ПЕГМА1100-ДМ-	8 000	5 20	447	0.80	105	280	1.2	1.26
2	0 900	3,38	44,/	0,89	103	200	1,3	1,20

Колоїдно-хімічні характеристики полі(ПЕГМА)-блок-полі(ДМАЕМ)

На користь цього свідчить суттєве зменшення мутності розчинів блоккополімерів з гідрофільними блоками у порівнянні з гребенеподібними полімерами-прекурсорами (табл. 4.6). Залежності розмірів агрегатів, утворених макромолекулами гребенеподібних полімерів-прекурсорів та блок-кополімерів на їх основі, від довжини бічних ПЕГ ланцюгів мають подібний характер. Видно (рис. 4.26, рис. 4.27), що, як і для вихідних гребенеподібних полімерів (п. 4.1.1.1), здатність до агрегації та розміри агрегатів, утворюваних блоккополімерами на основі полі(ПЕГМА), також помітно зменшуються із збільшенням довжини бічного ПЕГ ланцюга у гребенеподібному блоці.



Рис. 4.26. Гідродинамічні радіуси агрегатів утворених полі(ПЕГМА246)-МП (M_n ~12 000 г/моль) (1), полі(ПЕГМА475)-МП (M_n ~15 000 г/моль) (3) та полі(ПЕГМА1100)-МП (M_n ~25 000 г/моль) (5), а також їх похідних ПЕГМА246-ДМ-1 (2), ПЕГМА475-ДМ-1 (4), ПЕГМА1100-ДМ-1 (6) (на виносці – залежність розміру міцел від молекулярної маси *бічного* ПЕГ- ланцюга для полі(ПЕГМА)-

МП (I) та блок-кополімерів полі(ПЕГМА)-блок-полі(ДМАЕМ) (II))

З ТЕМ зображень (рис. 4.27) також видно, що кількість дрібних частинок збільшується зі збільшенням довжини ПЕГ ланцюга, хоча поруч з маленькими частинками знаходяться крупні агломерати.



Рис. 4.27. ТЕМ зображення агрегатів, утворюваних полі(ПЕГМА)-блокполі(ДМАЕМ) з різними довжинами бічних ПЕГ ланцюгів у гребенеподібному блоці

Причому, якщо для полімерів з коротшими бічними ПЕГ-ланцюгами розмір агрегатів є набагато меншим ніж для вихідних полі(ПЕГМА), то для полі(ПЕГМА1100)-блок-полі(ДМАЕМ) розміри агрегатів практично співпадають з розмірами агрегатів, утворюваних полі(ПЕГМА1100). Це, на нашу думку, пояснюється, як і для полі(ПЕГМА1100) (п. 4.1.1.1.), низькою здатністю полімерів з такою довжиною бічних ПЕГ ланцюгів утворювати в розчині міцелярні агрегати.

Таким чином, результати досліджень, представлених у цьому підрозділі, свідчать про можливості контролю колоїдно-хімічних властивостей поверхневоактивних полімерів гребенеподібної та блочно/гребенеподібної архітектури з бічними ПЕГ ланцюгами різної довжини, перш за все розмірів та морфології утворюваних ними супрамолекулярних агрегатів, як на стадії їх синтезу полімеризацією та кополімеризацією макромерів ПЕГМА та і утворенням їх молекулярних комплексів з аліфатичними кислотами за рахунок донорноакцепторних взаємодій.

4.2. Дослідження колоїдно-хімічних властивостей полімерів блочно/гребенеподібної будови з бічними фторо- та лаурилалкільними замісниками

Вища поверхнева активність поліамфіфілів з фтороалкільними фрагментами в порівнянні з вуглеводневими аналогами та особливості утворення ними міцелярних структур, їх морфології та інших колоїдно-хімічних властивостей зумовлюють особливий інтерес до дослідження їх синтезу, властивостей та практичного застосування. Як показано у розділі 1, кополімери такого типу отримують методами аніонної, звичайної або контрольованої вільно радикальної полімеризації, що забезпечує контроль над будовою кополімерних ланцюгів, а отже над їх здатністю до самоорганізації та утворення міжмолекулярних структур з унікальними властивостями.

Полімери з фтороалкільними бічними замісниками є ліофобними речовинами [183], нерозчинними у воді. Синтезовані поліамфіфіли полі(FMA)-
блок-полі(NBП)-КГЕ, полі(FMA)-блок-полі(ДМАЕМ)-ІПБ є водорозчинними поверхнево-активними речовинами неіонного та катіонного типу, відповідно. Вони зменшують поверхневий натяг водних розчинів та здатні утворювати міцелярні структури при досягненні певної критичної концентрації (рис.4.28).



Рис. 4.28. Ізетерми поверхневого натягу водних розчинів полі(F8MA)-блокполі(NBII)-КГЕ (1-3) та полі(F8MA)-блок-полі(ДМАЕМ)-ІПБ (4-5) (М_{п(полі(FMA))}=4 300 г/моль (1-3) та 4 700 г/моль (4-5) та М_{п(полі(NBII) або полі(ДМАЕМ)}): 25 000 г/моль (1); 31 100 г/моль (2); 32 800 г/моль (3); 7 900 г/моль (4); 12 900 г/моль(5))

Збільшення довжин гідрофільних блоків полі(NBП) або полі(ДМАЕМ) при одній і тій самій довжині гідрофобного блоку полі(FMA) веде до зменшення поверхневої активності та до збільшення розмірів утворюваних міцелоподібних структур. В таких міцелах фторалкільний блок формує міцелярне ядро, а зовнішню гідрофільну оболонку утворюють блоки полі(NBП) або полі(ДМАЕМ), товщина якої залежить від довжини водорозчинних блоків (рис. 4.29, табл. 4.7). В свою чергу, зменшення довжини блоку полі(FMA) призводить до помітного зменшення розмірів міцелоподібних агрегатів з блок-кополімерів, навіть при більшій довжині гідрофільного блоку. Отримані результати ДСР та ТЕМ досліджень добре корелюють між собою (рис. 4.29, криві 1-3 і 4-6, рис.4.30).



Рис. 4.29. Гідродинамічні радіуси (R_h) міцел полі(F8MA)-блок-полі(NBП)-КГЕ (1-3, 4-6) та полі(F8MA)-блок-полі(ДМАЕМ)-ІПБ (7-10) (M_{п(полі(FMA))}=5500 г/моль (1-3), 4300 г/моль (4-6) та 5 000 г/моль (7-10) та М_{п(полі(NBП) або полі(ДМАЕМ)}): 16 800 г/моль (1); 19 500 г/моль (2); 22 900 г/моль (3); 25 000 г/моль (4); 31 100 г/моль (5); 32 800 г/моль (6) та 7 900 г/моль (7,9); 12 900 г/моль (8,10). pH_{H2O}=7 (1-6; 9-10); pH=8,5 (7-8)) [полімер]=50 мг/мл (вставлені залежності R_h від молекулярних мас полі(FMA)-блок-полі(NBП)-КГЕ: І - М_{п(полі(F8MA))}=5 500 г/моль; II - М_{п(полі(FMA)}=4 300 г/моль)

Таблиця 4.7

Колоїдно-хімічні характеристики блок-кополімерів, що містять гідрофобні блоки полі(FMA) та полі(ЛАК)

Зразок	$M_n \cdot 10^{-3},$		ккм×104	Gran ($\Gamma \times 10^{6}$	\mathbf{S}_{0} Å ²	D, *
	Блок А	Блок Б	моль/л	о _{ккм} , мН∕м	и ∞∧10, моль/м ²	50, 11	D _h , НМ
1	2	3	4	5	6	7	8
полі(F8MA)-блок-полі(NBП)-КГЕ							
F8MA-NBП-4	4,3	25,0	11,4	39,1	1,31	130	225
F8MA-NBП-5	4,3	31,1	9,4	44,2	1,20	138	245
F8MA-NBП-6	4,3	32,8	11,2	48,7	1,18	141	300
полі(FMA)- <i>блок</i> -полі(ДМАЕМ)-ІПБ							
F8-ДМ-3	5,0	7,9	8,8	42,3	3,42	50	145
F8-ДМ-4	5,0	12,9	8,4	44,1	1,05	160	150

Продовження таблиці 4.7

1	2	3	4	5	6	7	8
F12-ДМ-2	16,0	30,3	7,1	41,5	0,93	170	420
F16-ДМ-2	10,0	20,5	7,5	40,7	0,96	170	490
полі(ЛАК)-блок-полі(ДМАЕМ)-ІПБ							
ЛАК-ДМ-1	6,0	18,00	2,3	42,5	1,11	110	460
ЛАК-ДМ-2	6,0	38,8	1,6	43,1	0,63	260	490

Очевидно, що зменшення довжини блоків з бічними фтороалкільними замісниками (F8MA), спричиняє щільніше пакування гідрофобного ядра агрегатів з макромолекул блок-кополімерів (рис. 4.30).



Рис.4.30. ТЕМ зображення міцелярних структур. що утворюють в водних розчинах блок кополімери полі(F8MA)-*блок*-полі(NBП)-КГЕ з молекулярною масою блоку полі(F8MA) 5 500 г/моль (F8MA-NVP-3) та 4 300 г/моль (F8MA-NVP-4) і молекулярною масою блоку полі(NBП) – 22 900 г/моль (F8MA-NVP-3) та 25 000 г/моль (F8MA-NVP-4)

Суттєвий вплив на гідродинамічні розміри блок-кополімерів полі(FMA)блок-полі(ДМАЕМА)-ІПБ здійснює, як видно (табл. 4.7), довжина бічного фтороалкільного замісника гребенеподібного блоку. Навіть при меншій довжині гідрофобного гребенеподібного блоку більша довжина фторовмісного замісника створює, очевидно, просторові утруднення для компактизації міцелярних структур і, як наслідок, розмір утворюваних агрегатів збільшується.

Результати ТЕМ та кріоТЕМ (рис. 4.31) досліджень добре погоджуються з результатами ДСР вимірювання (табл. 4.7) середніх розмірів утворюваних блок-

кополімерами міцелярних структур. Найменші розміри агрегатів спостерігались для F8-ДМ-4, F12-ДМ-2, як видно, утворює більші за розміром, а блок-кополімер F16MA-DM-2 - найбільші за розміром агрегати (рис. 4.31).



Рис. 4.31. ТЕМ (*1-3*) та кріоТЕМ зображення (*4*) структур, утворених полі(FMA)*блок*-полі(ДМАЕМ)-ІПБ з фтороалкільними бічними ланцюгами різної довжини: *1*- зразок F8-ДМ-4; *2*, *4* - зразок F12-ДМ-2 та *3* - зразок F16-ДМ-2

Аналогічні колоїдно-хімічні властивості спостерігаються блокv кополімерів полі(ЛАК)-блок-полі(ДМАЕМ)-ІПБ, які містять гідрофобний гребенеподібний блок з бічними лаурильними замісниками та гідрофільні блоки 4.7, полі(ДМАЕМ) (таблиця рис. 4.32). Більш колоїдно-хімічні того характеристики блок-кополімерів полі(FMA)-блок-полі(ДМАЕМ)-ІПБ (F12-ДМ-2) та полі(ЛАК)-блок-полі(ДМАЕМ)-ІПБ є близькими (табл. 4.7).

Вони є добре розчинними у воді поверхнево-активними речовинами та здатні до самоорганізації з утворенням полімерних міцел. Із даних, представлених у табл. 4.7, видно, що визначальною для колоїдно-хімічних властивостей блок-кополімерів полі(ЛАК)-блок-полі(ДМАЕМ)-ІПБ є довжина гідрофільного блоку полі(ДМАЕМ), при збільшенні якої незначно зростають

гідродинамічні розміри утворюваних у воді агрегатів і помітно - площадка на межі розділу фаз, що припадає на макромолекулу.



Рис. 4.32. Ізотерми поверхневого натягу водних розчинів полі(ЛАК)-блокполі(ДМАЕМ)-ІПБ, М_п блоку полі(ЛАК)-МП – 6 000 г/моль, а блоку полі(ДМАЕМ) 12 000 г/моль (1) та 38 800 г/моль (а) та гідродинамічні радіуси міцелярних структур (б) (рН = 7,0; для ДРС [полімер]=10мг/мл, 298К)

Наявність в структурі молекул поверхнево-активних блок-кополімерів блоку полі(ДМАЕМ) із бічними групами третинних амінів обумовлює їх здатність утворювати міжмолекулярні структури іншого типу, в тому числі, інтерполіелектролітні, комплекси за рахунок електростатичної взаємодії позитивно зарядженого блок-кополімеру та негативно заряджених полімерних або низькомолекулярних сполук. Особливе практичне значення серед таких комплексів мають поліплекси, які полікатіонний блок кополімеру утворює з негативно зарядженими молекулами нуклеїнових кислот, ДНК та РНК, та інших природних полімерів. Дослідженню утворення, розмірів, морфології поліплексів та інших інтермолекулярних комплексів з катіонними блок-кополімерами присвячений наступний підрозділ.

4.3. Особливості взаємодії блочно/гребнеподібних полімерів з біополімерами (білками та нуклеїновими кислотами)

Зв'язування біомакромолекул з синтетичними полімерами та властивості таких комплексів є в центрі інтенсивних досліджень багатьох лабораторій через

можливості їх застосування для доставки нуклеїнових кислот у генній терапії та інженерії [184], ліків [185], тканинної інженерії [186], сепарації білків [187] тощо. Основні механізми, за якими утворюються міжмолекулярні комплекси, є електростатичні і гідрофобні взаємодії, а також утворення водневих зв'язків [188-190], а також їх одночасне поєднання. Розміри, морфологія та заряди комплексів, що утворюються, визначаються природою і конформацією макромолекул в розчині, співвідношенням реагентів, їх зарядів [191].

Експериментально встановлено, що блок-кополімери, які поєднують гребенеподібні блоки з бічними ПЕГ-ланцюгами та лінійні блоки полі(ДМАЕМ), мало ефективними доставки нуклеїнових кислот. Очевидно для € спостережуваний ефект внаслідок просторових виникає утруднень або загального від'ємного заряду поліплексів, спричиненого від'ємно зарядженими ланцюгами ПЕГ у водному розчині. В той же час гребенеподібні блоки з бічними ПЕГ або FMA замісниками, що були використані як макроініціатори на стадії отримання блок-кополімерів з різними функціональними гідрофільними блоками, розширюють діапазон використання таких кополімерів ДЛЯ комплексування різноманітних біоактивних полімерів природного походження.

Так із електрофореграм (рис. 4.33) видно, що блок-кополімери з бічними фторалкільними замісниками та катіонним блоком полі(ДМАЕМ) утворюють інтерполіелектролітні комплекси з нуклеїновими кислотами за рахунок електростатичних взаємодій. Утворення поліплексів плазмідної ДНК з полі(FMA)-блок-полі(ДМАЕМ)-ІПБ досліджували електрофорезом у 1% гелі агарози. Зв'язування ДНК з кополімером обумовлює збільшення молекулярної маси та зміни заряду комплексу та в результаті - його затримку в лунках гелю. Затримка смуг плазмідної ДНК в агарозному гелі була виявлена при використанні 0,1% і 0,01% полімерів F8MA-ДМ-1, F8MA-ДМ-2, F12MA-ДМ-2, , F16MA -ДМ-2.

150



Рис. 4.33. Електрофореграма зразків ДНК плазміди pEGFPc-1 та її комплексів із носіями F8-ДМ-3 (а), F8-ДМ-4 (b), F12-ДМ-2 (c), F16-ДМ-2 (d) в 1% агарозному гелі. Лінія 1 – пДНК + 0,1 % полімеру, 2 – пДНК + 0,01 % полімеру, 3 – пДНК + 0,001 % полімеру, 4 – незв'язана пДНК

Дослідження розмірів комплексів полі(FMA)-блок-полі(ДМАЕМ)/пДНК та полі(ПЕГМА)-блок-полі(ДМАЕМ)/пДНК (рис. 4.34) показали, що ïΧ гідродинамічні діаметри є меншими за діаметр міцелярних структур утворюваних молекулами блок-кополімерів і меншими за середній розмір плазмідної ДНК (D_{h2}~250нм). Причому їх розподіл за розміром помітно звужується у порівнянні із структурами, утворюваними блок-кополімерами і самою ДНК. Це можна пояснити ущільненням негативно заряджених молекул ДНК в результаті електростатичної взаємодії з позитивно зарядженими блоками полі(ДМАЕМ). Видно, що розміри міцелярних структур, утворюваних як блоккополімерами так їх комплексами з ДНК зменшуються із зменшенням довжини бічних замісників гребенеподібних блоків в макромолекулах блок-кополімерів (рис. 4.34 та рис. 4.35). Зменшення довжин бічних ланцюгів гребенеподібних блоків кополімеру суттєво звужує розподіл утворюваних поліплексів за

розміром. Так, наприклад, індекс полідисперсності (PDI) поліплексу F8-ДМ1/пДНК становить 0,17 (рис. 4.35).

Однак, видно (рис. 4.35), що поліплекси, утворювані ПЕГ-вмісними катіонними поліелектролітами, мають розміри майже в 5 разів більші ніж поліплекси, в яких носієм є блок-кополімери з гребенеподібним блоком полі(FMA) та лінійним блоком полі(ДМАЕМ). Це пояснюється суттєво більшою довжиною ПЕГ-ланцюгів, їх жорсткою конформацією та, в свою чергу, пояснює малу ефективність трансфекції у порівнянні з полімерними носіями полі(FMA)-блок-полі(ДМАЕМ).



Рис 4.34. Гідродинамічні радіуси міцел полі(FMA)-блок-полі(ДМАЕМ) (*1-3*) та полі(ПЕГМА)-блок-поліДМАЕМ (8-10), ДНК (7) та поліплексів відповідних блок-кополімерів з ДНК (4-6 та 11-13). полі(FMA)-блокполіДМАЕМ з молекулярною масою бічного фторалкільного замісника: 1,4 – 215 г/моль (F8-ДМ1); 2,5 – 315 г/моль (F12-ДМ1); 3,6 - 415 г/моль (F16-ДМ1) та полі(ПЕГМА)-блок-поліДМАЕМ з молекулярною масою ПЕГ-замісника: 8,11 – 146 г/моль (ПЕГМА246-ДМ); 9,12 – 375 г/моль (ПЕГМА475-ДМ); 10,13 – 1000 г/моль (ПЕГМА1100-ДМ) ([пДНК]=1µг/1µл, 0,1% полімеру від ДНК)



Рис 4.35. Залежність гідродинамічних радіусів міцелярних структур на основі полі(FMA)-блок-полі(ДМАЕМ) (*a*) та полі(ПЕГМА)-блок-полі(ДМАЕМ) (*б*) та їх поліплексів із ДНК

Порівняльний аналіз колоїдно-хімічних характеристик міцелярних структур з макромолекул вихідних блок-кополімерів дозволив зробити висновок про їх визначальний вплив на морфологію, розмір та заряд поліплексів, утворюваних ними з ДНК, що пояснює різну ефективність зв'язування та доставки ДНК дослідженими носіями. Із запропонованої нами схеми (рис. 4.36) видно, що у утворюваній полі(FMA)-блок-полі(ДМАЕМ)-ІПБ молекулами міцелярній структурі гідрофобне ядро утворюють блоки полі(FMA), а зовнішню оболонку гідрофільні катіонні блоки полі(ДМАЕМ). Високий позитивний поверхневий заряд +5,5 мВт це підтверджує. В полімерних міцелах з блок-кополімерів, що містять гребенеподібні блоки з бічними ПЕГ ланцюгами, ядро утворюють в основному блоки полі(ДМАЕМ), які є менш розчинними ніж ПЕГ-ланцюги у слаболужному середовищі. Зовнішню гідрофільну оболонку міцел створюють переважно ланцюги ПЕГ, які в результаті взаємодії з молекулами води набувають негативного заряду. Зменшення практично на два порядки величини загального позитивного заряду +0,065 мВт міцелярних структур свідчить на користь такої морфології. Причому розміри утворюваних міцел молекулами полі(ПЕГМА)-блок-полі(ДМАЕМ) помітно більшими. Тобто різниця € морфології, розмірів та зарядів міцелоподібних структур, утворюваних

дослідженими блок-кополімерами, пояснює різницю морфології, розмірів та зарядів їх комплексів з ДНК та, відповідно, ефективність трансфекції.



Рис 4.36. Схема утворення міцелярних структур полі(FMA)-блокполі(ДМАЕМ)-ІПБ та полі(ПЕГМА)-блок-полі(ДМАЕМ) та їх комплексів з ДНК

Фермент лізоцим (ЛІЗ), який має виражену бактерицидну активність, утворює, як відомо [192], агрегати з різним ступенем агрегації, що зазвичай помітно знижує їх бактерицидну здатність. Із результатів ДСР вимірювання (рис. 4.37) видно, що в дослідженому діапазоні концентрацій асоціатам з молекул ЛІЗ відповідають дві моди в області відносно великого розміру з широким розподілом. Взаємодія неіонного полі(FMA)-блок-полі(NBП)-КГЕ з ЛІЗ у водному розчині спричиняє збільшення розмірів структур, утворюваних полімером. Очевидно це відбувається в результаті утворення комплексів блоккополімерів з ЛІЗ та одночасно звуження розподілу за розміром внаслідок руйнування асоціатів лізоциму.

Результати динамічного світлорозсіювання (рис. 4.37) свідчать, що руйнування асоціатів ЛІЗ та вивільнення його ізольованих молекул відбувається в результаті гідрофобної взаємодії асоціатів з блоками полі(FMA). Вивільнені

молекули білка, в свою чергу, утворюють нові комплекси з гідрофільними полі(NBП) блоками блок-кополімеру. Видно (рис. 4.37, криві 4, 5), що сам полі(NBП) не спричиняє руйнування асоціатів лізоциму та не приводить до звуження розподілу за розмірами утворюваних комплексів. Окрім комплексів полі(NBП)...ЛІЗ, в розчині також присутні димери та тримери лізоциму. Однак, утворення більш щільно упакованих комплексів полі(NBП)...ЛІЗ забезпечує помітне зменшення їх розміру.



Рис. 4.37. Гідродинамічні радіуси міцелярних структур ЛІЗ (1) та полі(F8MA)-блок-полі(NBП)-КГЕ (F8-NBП-3) (2), полі(NBП) (4); а також комплексів F8-NBП-3/ЛІЗ (3) та полі(NBП)/ЛІЗ (5) у воді, [полімер]=10 мг/мл.

Дослідження електропровідності водних розчинів ЛІЗ, мас- та УФспектроскопії підтверджують це пояснення. Очевидно, що провідність водного розчину ЛІЗ зменшується при розведенні водного розчину полі(NBII) за рахунок зменшення кількості молекул ЛІЗ як носіїв заряду на одиницю об'єму. Не дивлячись на дисоціацію агрегатів ЛІЗ при розведенні, збільшення кількості носіїв заряду відбувається повільніше ніж збільшення загального об'єму розчину. Однак в присутності полі(F8MA)-блок-полі(NBП)-КГЕ провідність розчину ЛІЗ при розведенні, що зменшує концентрацію білка, практично не змінюється. Цe підтверджує вплив гідрофобного фторовмісного блоку переважно на дисоціацію агрегатів ЛІЗ за рахунок гідрофобних взаємодій, що «руйнують» агрегат ЛІЗ, та збільшення кількості заряджених носіїв на одиницю розчину в результаті (рис. 4.38).



Рис. 4.38. Залежності електропровідності водних розчинів ЛІЗ (1), полі(NBП)...ЛІЗ (2), полі(F8MA)-блок-полі(NBП)-КГЕ...ЛІЗ (3); полі(NBП) (4) та полі(F8MA)-блок-полі(NBП)-КГЕ (зразок F8-NBП-3) (5)

від концентрації (298 К, pH=7)

Помітний зсув смуги поглинання, що відповідає групі –С=О ЛІЗ, спостерігається в присутності блок-кополімеру (рис. 4.39). Більш того, величина зсуву збільшується з збільшенням концентрації полімеру. Це можна пояснити руйнуванням агрегатів ЛІЗ, спричиненим гідрофобною взаємодією білка з фторалкіл-вмісним блоком кополімеру, і утворенням водневих зв'язків ЛІЗ з карбонілами полі(NBП), як це пояснювали в роботах [193, 194]. Практично важливим наслідком цього є утворення нових міжмолекулярних біоактивних комплексів ЛІЗ з полімерними молекулами.

В мас-спектрах (табл. 4.8) зразків ЛІЗ з полімером – носієм спостерігається загальне зменшення відносної інтенсивності піків, обох позитивних та негативних мод, але найбільше позитивної моди. Ці результати свідчать, що збільшення концентрації полімеру в розчині зменшує ступінь самоорганізації лізоциму та загальну інтенсивність піків в мас-спектрах, що демонструє вплив полімеру на заряд лізоциму.



Рис. 4.39. Електронні спектри комплексів полі(F8MA)-блок-полі(NBП)-КГЕ...ЛІЗ отриманих при різному молярному співвідношенні полімер:лізоцим: 1:1 (1), 2:1 (2) та 3:1 (3) (вставка: залежність величини зсуву смуги поглинання від концентрації полімеру)

Таблиця 4.8

Результати мас-спектрометрії водних розчинів полі(F8MA)-блок-полі(NBП)-КГЕ...ЛІЗ (зразок F8MA-NBП-3)

	Димер/ мономер	Тример/мономер	Тетрамер/мономер
ЛІЗ-контроль +	9,1	1,7	0,2
1 позитивний іон	4,1	0,3	-
2 позитивний іон	3,3	-	-
3 позитивний іон	2,4	-	-
ЛІЗ-контроль ⁻	10,8	1,5	0,3
1 негативний іон	8,1	1,4	-
2 негативний іон	3,0	-	-
3 негативний іон	2,0	-	-

Експериментальні результати добре узгоджуються з оцінкою енергій можливих міжмолекулярних водневих зв'язків, що визначають утворення та стійкість комплексів з ЛІЗ. Було виявлено, що карбонільна група фторовмісного фрагменту є в середньому вдвічі слабшим акцептором H - зв'язку при взаємодії з можливими донорами, ніж карбоніл білка (E⁽²⁾ C=O···H–N 2,3 ккал/моль проти 5,3 ккал/моль). З іншого боку, карбонільна група пірролідону з E⁽²⁾ 7,2 ккал / моль виявилася приблизно в 1,4 рази сильнішим акцептором, ніж карбоніл білка.

Таким чином, з урахуванням вищезгаданих експериментальних результатів та розрахунків, не можна виключити обидва способи взаємодії полімеру та ЛІЗ гідрофобну взаємодію з фторалкільними бічними замісниками блок-кополімеру як більш переважний спосіб дисоціації агрегатів ЛІЗ та утворення водневих зв'язків з пірролідоновим фрагментом і, як наслідок, міжмолекулярних комплексів полімер...ЛІЗ.

лослілження колоїдно-хімічних Комплексні властивостей нових гребенеподібних поверхнево-активних полімерів полімерів та блочно/гребенеподібної будови встановили залежність ïχ поверхневої активності, здатності до утворення міцелоподібних структур та, відповідно, розмірів та морфології останніх від довжин блоків і бічних ланцюгів. Для ПЕГвмісних полімерів особливе значення має їх мікроструктура, яка визначає щільність пакування ПЕГ-ланцюгів внаслідок їх взаємодій між собою. Встановлена можливість контролю розчинності нових поверхнево-активних полімерів, розміру та морфології утворюваних ними агрегатів шляхом запобігання взаємодіям бічних ПЕГ ланцюгів між собою, в тому числі, утворенням молекулярних комплексів з аліфатичними кислотами. Здатність поверхнево-активних блок-кополімерів з гідрофобними полі(алкілакрилатним) або полі(фторалкіл метакрилатним) блоками до самоорганізації та утворення міцелярних структур, їх морфологія та розміри визначаються співвідношенням гідрофобних та гідрофільних блоків та довжинами фторалкільних замісників.

Формування міжмолекулярних комплексів між полімерними сурфактантами полі(FMA)-блок-полі(ДМАЕМ)-ІПБ...пДНК, полі(ЛАК)-блок-полі(ДМАЕМ)-ІПБ...пДНК та полі(FMA)-блок-полі(NBП)-КГЕ...ЛІЗ забезпечує цілеспрямоване їх застосування як біологічно-активних векторів для доставки генетичного матеріалу у клітини еукаріотів та бактерицидних засобів, відповідно.

158

РОЗДІЛ 5

Шляхи практичного використання поліамфіфілів блочно/гребенеподібної будови

Хемотерапія у поєднанні з іншими методами лікування досягла значної ефективності V застосуванні сучасних лікарських препаратів, проте медикаментів, як і раніше використання цих обмежено численними фармакологічними недоліками, такими, як погана розчинність у воді, короткий час життя в біологічних рідинах і низька біодоступність, яка обумовлена відсутністю спорідненості до тканин живого організму. І, що є найважливішим, більшість ліків мають токсичні побічні ефекти і ризик медикаментозної резистентності [195]. Для подолання цих недоліків в останні роки розроблено технології отримання кон'югатів і міцелярних структур типу «полімер терапевтичний препарат» [196]. Але не існує єдиного універсального полімерного носія терапевтичних препаратів. Як правило, полімерні носії створюють під певні завдання - для доставки лікарських препаратів або нуклеїнових кислот, під певні фізіологічні характеристики органів-мішеней, під оптимальний час циркуляції ліків в біологічних рідинах, тощо [197].

Як показано у попередньому розділі, синтезовані полімери, що містять у своєму складі ланцюги гребенеподібної та блочної будови, є речовинами добре розчинними у середовищах різної полярності і здатними утворювати мікро- та нанорозмірні стійкі міцелярні структури. Завдяки наявності ΠΕΓта фторовмісних складових кополімери гребенеподібної та блочно-гребенеподібної будови відповідають ряду вимог, які висуваються до матеріалів біомедичного призначення, а саме: розчинність у воді, стабільність, біологічна сумісність, інертність у фізіологічних рідинах організму, що робить їх перспективними носіями для міцелярних систем доставки біологічно активних речовин. Поєднання в структурі макромолекулярних ланцюгів ліофобного фтор- або амфіфільного ПЕГ-вмісного блоку та гідрофільного неіонного або полікатіонного блоку дозволяє одержати стабільні системи доставки білків, нуклеїнових кислот або олігонуклеотидів. Так, структура макромолекулярних

ланцюгів визначає тип взаємодії полімерного носія з біологічно активною сполукою: неіоногенна природа гідрофільного блоку забезпечує селективне зв'язування біомакромолекули, а саме її функціональної групи (наприклад, аміногрупи у складі олігонуклеотидного лінкеру) з епоксидною групою у складі носія; полікатіонна природа блоку полі(ДМАЕМ) забезпечує зв'язування полімерного носія з пДНК за рахунок утворення зв'язків сольового типу. властивостей, Виходячи i3 специфічності колоїдно-хімічних здатності утворювати комплекси з ліками та нуклеїновими кислотами, стабільності, розміру, заряду та морфології утворюваних новими гребенеподібними та блочно-гребенеподібними полімерами супрамолекулярних структур досліджено можливості та перспективи їх використання для певних біомедичних цілей:

- ПЕГ-вмісні гомо-/кополімери як носії у міцелярних системах доставки протипухлинного антибіотику доксорубіцину,

- блок-кополімери полі(ПЕГМА)-блок-полі(ДМАЕМ) та полі(FMA)блок-полі(ДМАЕМ)-ІПБ як носії нуклеїнових кислот для доставки генетичного матеріалу в клітини рослин та ссавців,

- полі(ПЕГМА)-блок-полі(NBП)-КГЕ та полі(F8MA)-блок-полі(NBП)-КГЕ як носії олігонуклеотидів та антибактеріальних білків відповідно.

5.1. Дослідження цитотоксичної дії *in vitro* міцелярних систем доставки доксорубіцину з полімерними носіями на основі ПЕГ

Відома [118] здатність ПЕГвмісних носіїв звя'зувати за різними механізмами лікарські сполуки та запобігати неконтрольованій адсорбції білків та «захисній» реакції макрофагів імунної системи дозволяє продовжити час циркуляції препарату у фізіологічних рідинах організму та забезпечити їх цільову доставку і контрольване вивільнення в органі-мішені.

Виходячи із структурних та колоїдно-хімічних досліджень, результати яких представлено у попередніх розділах, сконструйовані та отримані молекулярні комплекси ПЕГ-вмісних гребенеподібних кополімерів з фолієвою кислотою (ФК) та з протираковим препаратом доксорубіцином (Докс). ФК у комплексі з

ПЕГ ланцюгами гребенеподібних полімерів не лише впливає на колоїдно хімічні характеристики носіїв, а є фізіологічно активним вектором, що селективно розпізнає ракові клітини. Про утворення комплексів полімер...кислота свідчить характерний зсув смуги поглинання $n \rightarrow \pi^*$ -переходів (C=O фрагмент) на електронних спектрах в область нижчих частот (рис 5.1).



(ПЕГМА475:БАК - 84,45:15,55 % мол.) (2) та комплексу полі(ПЕГМА475-ко-БАК)...ФК (3)

Видно, (рис. 5.2) ЩО В електронних спектрах водних систем полі(ПЕГМА475-ко-БАК)-МП...Докс полі(ПЕГМА475-ко-БАК)та МП...ФК...Докс смуга поглинання $n \rightarrow \pi^*$ переходів на енергетичних рівнях С=О фрагментів полімеру зміщується в батохромну область, що, на нашу думку, підтверджує утворення комплексу між полімерним носієм та лікарським препаратом.

Попередні дослідження (3 та 4 розділи) гребенеподібних ПЕГвмісних носіїв дозволяють запропонувати утворення їх комплексів з Докс за двома механізмами одночасно – утворення водневих звязків Докс з етерними атомами Кисню бічних ПЕГ ланцюгів та в результаті електростатичної взаємодії між від'ємно зарядженими ПЕГ ланцюгами та позитивно зарядженими молекулами Докс, як у роботі [118]. Експериментально визначені величини ξ-потенціалів міцел, які утворюють полі(ПЕГМА475)-МП, та молекули Докс у воді становлять -0,165мВ та +0,619мВ відповідно.



Рис. 5.2. Електронні спектри полі(ПЕГМА475-ко-БАК) (ПЕГМА475:БАК -84,45:15,55 % мол.) (1) та комплексів полі(ПЕГМА475-ко-БАК)...Докс (2), полі(ПЕГМА475-ко-БАК)...ФК...Докс (3) ([полімер]=10 мг/мл, [ФК]=0,05 мг/мл, [Докс]=0,3 мг/мл)

Досліджені в системах доставки Докс полімери не є цитотоксичними та покращують дію вільного Докс у складі систем доставки по відношенню до ліній клітин промієлоцитарного лейкозу людини лінії HL-60, Т-лейкозу людини лінії Jurkat, гепатокарциноми людини лінії HepG2 (рис. 5.3).

Комплекси полімер...ФК...Докс для усіх досліджуваних полімерів були ΦК. ефективніші V порівнянні з системами без Системи доставки полі(ПЕГМА475)...ФК...Докс (ІС50 – 51,3 мкМ) та полі(ВЕП-ко-ГМА)-графт-ПЕГ750 [118, 177], взятого для порівняння, (А24ПЕГ)...ФК...Докс (IC₅₀ – 59 мкМ) приблизно вдвічі знижують IC₅₀ вільного доксорубіцину (IC₅₀ – 93 мкМ) що до клітин промієлоцитарного лейкозу людини лінії HL-60. Усі досліджувані системи доставки Докс підвищують дію вільного доксорубіцину (IC₅₀ – 697 мкМ) щодо клітин Т-лейкозу людини лінії Jurkat, при чому комплекси А24ПЕГ...ФК...Докс та А24ПЕГ...Докс продемонстрували більш виражені ефекти (ІС₅₀ – 309 мкМ та 301 мкМ відповідно). Незначне збільшення активності зв'язаного полімером доксорубіцину у складі системи з носієм полі(ПЕГМА475ко-БАК), у порівнянні з вільним Докс, спостерігалося на клітинах гепатокарциноми людини лінії НерG2 (для вільного Докс IC₅₀ – 679 мкМ, для системи полі(ПЕГМА475-ко-БАК)...ФК...Докс - 595 мкМ). Проте, Докс у складі комплексів А24ПЕГ...Докс та А24ПЕГ...ФК...Докс (IC₅₀ – 998 мкМ в обох випадках) був менш активним у порівнянні з незв'язаним препаратом (IC₅₀ – 686 мкМ).



Рис. 5.3. Залежність приросту клітин промієлоцитарного лейкозу людини лінії HL-60, Т-лейкозу людини лінії Jurkat, клітин гепатокарциноми людини лінії HepG2 від типу полімерного носія у складі міцелярної системи доставки: 1 – вільний Докс, 2 – А24ПЕГ...Докс, 3 - А24ПЕГ...ФК...Докс, 4 – полі(ПЕГМА475-ко-БАК)...Докс, 5 - полі(ПЕГМА475-ко-БАК)...ФК...Докс, 6 – полі(ПЕГМА475)...ФК...Докс, 7 - полі(ПЕГМА475)...ФК...Докс

Як видно з отриманих результатів, терапевтична доза Докс у складі міцелярних систем доставки на основі синтезованих кополімерів залежить від лінії клітин та типу полімерного носія. Так, найбільшу ефективність продемонстрував Докс у складі розроблених міцелярних систем доставки по відношенню до клітин Т-лейкозу людини лінії Jurkat. Це свідчить про те, що синтезовані ПЕГ-вмісні полімери можуть використовуватись як носії препаратів, адже дозволяють застосовувати низькі дози ліків зі збереженням їх протипухлинної дії.

5.2. Особливості транспорту нуклеїнових кислот, зв'язаних із полімерним носієм, у клітини еукаріотів

5.2.1. Трансфекція клітин лінії МСF-7 плазмідною ДНК у комплексі з катіонактивними полімерами

Відомо [198], що структура, розмір та заряд невірусних полімерних носіїв та їх комплексів з нуклеїновим кислотами мають важливе значення для успішної доставки генетичного матеріалу та ефективної трансфекції.

В розділі 4.1.1 (рис.4.34 та 4.35) показано, що ПЕГвмісним кополімерам властиві більші розміри комплексів з ДНК у порівнянні із структурами, утворюваними полі(FMA)-блок-полі(ДМАЕМ) або полі(ЛАК)-блокполі(ДМАЕМ). Комплекси полікатіон-вмісних кополімерів з нуклеїновими утворюються внаслідок електростатичних взаємодій між кислотами полікатіонним блоком полімерного носія та негативно зарядженими фосфатними складі нуклеотидів. Поліамфолітна групами y природа полі(ПЕГМА)-блок-полі(ДМАЕМ), який містить електронегативні ПЕГ ланцюги та позитивно заряджені блоки полі(ДМАЕМ), знижує позитивний заряд молекули що потрібний для утворення комплексу з ДНК. До того ж структура поліплексу, що утворюється ПЕГ-вмісними полікатіонітами, містить у зовнішній оболонці негативно заряджені ланцюги ПЕГ (рис. 4.36), що утруднює проникнення скрізь клітинну мембрану. Очевидно, що не відповідність вимогам блок-кополімерів полі(ПЕГМА)-блокпотрібним для црого полі(ДМАЕМ) пояснює низьку ефективність трансфекції для ПЕГ-вмісних полімерів. Вона є суттєво меншою ніж для блок кополімерів, що містять гідрофобний полімер полі(фторакрилату) або полі(лаурилакрилату) (рис. 5.5) та катіонні блоки поліДМАЕМу. Для всіх типів носіїв блочно-гребенеподібної збільшення довжини бічного фторалкільного або ПЕГ-ланцюга будови призводить до зменшення ефективності трансфекції клітин (рис.5.5).

164

Збільшення довжини блоку полі(ДМАЕМ) в молекулах блок-кополімерів+ підвищує стабільність комплексів з нуклеїновими кислотами та ефективність трансфекції. Із порівняння поліплексів на основі блок-кополімерів, що містять блок полі(ФМА) або полі(ЛАК) однакової довжини та різні за довжиною блоки полі(ДМАЕМ), (рис.5.5а), видно ЩО вони помітно відрізняються за ефективністю трансфекції. Збільшення довжини блоку полі(ДМАЕМ) спричиняє зростання ефективності трансфекції: 15,9 % для F8-ДМ-3 (М_{п(поліДМАЕМ)}=7,9кДа) 21.5% F8-ДМ-4 (М_{п(поліДМАЕМ)}=12,9кДа); для 13,9 % для F16-ДМ-1 <(М_{п(поліДМАЕМ)}=19кДа) < 16.5% для F16-ДМ-2 (М_{п(поліДМАЕМ)}=16,4кДа); 11,9 % для (М_{п(поліДМАЕМ)}=11,9кДа) ЛАК-ДМ-1 <21.8% ЛАК-ДМ -2 для (М_{п(поліДМАЕМ)}=21,8кДа).



Рис. 5.5. Показник ефективності трансфекції клітин лінії МСГ-7 комплексами плазмідної ДНК рЕGFPс-1 з катіонактивними блок-кополімерами що містять гідрофобний полі фтор(алкіл)метакрилатний блок (а) та гідрофільний полі(ПЕГметакрилатний) блок (б): ПЕІ (1), F8-ДМ-3 (2), F8-ДМ-4 (3) F16-ДМ-1

(4), F16-ДМ-2 (5), ЛАК-ДМ-1 (6) та ЛАК-ДМ-2 (7); ПЕГМА246-ДМ-1 (8),

ПЕГМА246-ДМ-1 (9) ПЕГМА475-ДМ-2 (10) та ПЕГМА1100-ДМ-2 (11)

Найбільша ефективність трансфекції клітин лінії МСГ-7 виявлена для поліплексів на основі блок-кополімерів ЛАК-ДМ-2 та F8-ДМ-4, що містять лаурильні та найкоротші фторалкільні бічні ланцюги у складі гідрофобного блоку (рис.5.5а). Однак, ефективність трансфекції зменшується для блоккополімерів з довшими фтороалкільними боковими ланцюгами та полі(FMA) блоками. Вплив довжин фтороалкільних бічних ланцюгів та полі(FMA) блоків у структурі носія вимагає додаткового вивчення.



Рис. 5.6. МТТ-аналіз цитотоксичності досліджуваних полі(FMA)-блокполі(ДМАЕМ), щодо клітин лінії МСF-7 аденокарциноми



Рис. 5.7. МТТ-аналіз цитотоксичності досліджуваних полі(ПЕГМА)-блокполі(ДМАЕМ), щодо клітин лінії МСГ-7 аденокарциноми молочної залози людини

Усі блок-кополімери, які використовували для трансфекції клітин лінії MCF-7 у кінцевій концентрації 0,0002% та 0,002%, і, було доцільно порівнювати цитотоксичність (MTT-аналіз) нових носіїв, що містять блок полі(ДМАЕМ), з ПЕІ при вищезазначених концентраціях (рис. 5.6, 5.7). Встановлено, що токсичність усіх досліджуваних блок-кополімерів у обох концентраціях (0,0002% та 0,002%) відносно клітин МСГ-7 значно не відрізнялася від токсичності ПЕІ, що широко використовується для трансфекції клітин.

5.2.2. Дослідження доставки нуклеїнових кислот до клітин калюсу ячменю диблок-кополімерами з катіонактивним блоком полі(ДМАЕМ)

Ячмінь (*Hordeum vulgare* L.), поряд із житом, пшеницею та рисом, є однією із найбільш важливих зернових культур по всьому світі. Ячмінь використовують у їжу, як сировину для пивоваріння та як кормову культуру. Зерна ячменю мають високу харчову цінність, яка обумовлена високим вмістом білку (до 15%) [142], а також унікальних некрохмалистих полісахаридів (1,3)(1,4)-β-D-глюканів (спрощено – β-глюканів), цілого комплексу речовин із широким спектром антиоксидантної активності (токоли, фітостероли, флавоноли, фітофеноли), комплексу вітамінів групи В, та цінних мінералів [199]. Однак, селекційна робота з голозерним ячменем сьогодні в Україні, на жаль, майже не ведеться [200]. Хоча ячмінь є перспективним модельним об'єктом для розроблення та покращення методів трансформації Злакових культур, його трансформація пов'язана з певними складностями.

Для дослідження впливу полімерів на основі полі-ДМАЕМ на калюс ячменю, використовували калюс, отриманий із зрілих зародків (рис. 5.8, а), оскільки дані експланти є зручним об'єктом, який, на відміну від незрілих зародків або ділянок міжвузлової меристеми, доступний не залежно від пори року [199]. Утворення калюсу на зародках спостерігали вже на 3 добу культивування на середовищі CI-2 (рис. 5.8, б), однак для дослідження впливу полімерів використовували 7-денний калюс, який був більш життєздатним та наростав у достатній кількості. Розмір частинок калюсу вимірювали на 10 добу після кокультивації із полімерами, і, в залежності від типу полімеру та його концентрації, розмір частинок калюсу збільшувався до 8-9 мм або залишався незмінним. Крім впливу на інтенсивність наростання калюсу, полімери також впливали на здатність калюсу до соматичного ембріогенезу (рис. 5.8, в-е). Для визначення рівня токсичності полімерів для калюсу ячменю було обраховано середнє арифметичне розмірів калюсу за дії відповідного полімеру у концентраціях 0,001%, 0,01% та 0,1% (рис. 5.8). Таким чином, за затримкою росту калюсу після впливу полімерів незалежно від концентрацій, можна зробити висновок про рівень токсичності полімерів для калюсу ячменю, який зростав в ряді: F8-ДМ-3> ЛАК-ДМ-2> F8-ДМ-4>ЛАК-ДМ-1 (рис. 5.9).



Рис. 5.8. Ефекти впливу блок-кополімерів полі(F8MA)-блок-полі(ДМАЕМ)-ІПБ на калюс ячменю сорту Ахілес: а – зрілий зародок одразу після виділення; б – утворення калюсу на 3 день культивування зародку; в-е – ембріогенний 7денний калюс після кокультивації із полімером F8-ДМ-3 у концентрації 0 ,01%: в – одразу після кокультивації, г – на 3 день, д – на 5 день, е – на 7 день після

кокультивації. Масштабна відмітка: 1 мм



Рис. 5.9. Середні значення розміру калюсу ячменю за дії полімерів у концентраціях 0.001%, 0.01% та 0.1% на 10 добу після кокультивації

Транзієнтну експресію жовтого флуоресцентного білка (*YFP*) спостерігали на 10 день після кокультивації клітин калюсу із комплексами плазмідної ДНК pGreen 0029 із досліджуваними полімерами. Точкову флуоресценцію *YFP* не спостерігали у контрольних зразках (рис. 5.9, а,б) та спостерігали для всіх полімерів, використаних у даному дослідженні (рис. 5.9, в-и).



Рис. 5.9. Флуоресценція *YFP* у клітинах калюсу ячменю *Hordeum vulgare*, що був транзієнтно трансформований плазмідою pGreen0029 за використання полімерів у робочих концентраціях: а,в,д,є,з – фотографії під синім світлофільтром, б,г,е,є,и – фотографії у прохідному світлі, а,б – контроль, в,г – F8-ДМ-3, д,е – F8-ДМ-4, є,ж – ЛАК-ДМ-1, з,и – ЛАК-ДМ-2. Стрілками

позначено локуси накопичення YFP у трансфікованих клітинах

Видно (рис.5.9), що метод трансформації рослинних об'єктів за використання полімерів на основі ДМАЕМ є перспективним у застосуванні до різних систематичних груп рослин, зокрема, до представників Однодольних рослин – ячменю (*Hordeum vulgare*).

5.3. Дослідження антибактеріальної дії лізоциму у складі комплексу з носієм полі(F8MA)-блок-полі(NBII)-КГЕ

Лізоцим (ЛІЗ) це фермент, який каталізує гідроліз β-1,4-глікозидного зв'язку пептидоглікана в клітинній стінці бактерій і який використовується як протизапальний лікарський засіб [201]. Важливою передумовою для його більш

використання В фармакології є розширення ліапазону його широкого біоактивності. Активність ЛІЗ може бути збільшена шляхом модифікації, що призводить до зміни конформації молекули ферменту і уникнення агломерацій. Відомо, що в розчині ЛІЗ виявляє схильність до гетерологічної асоціації, утворюючи структури більшого розміру, ніж вихідна молекула, що спричиняє зниження його біологічної активності [202]. Так для руйнування агломератів ЛІЗ технологію ультрафільтараціі [203], використовують для поліпшення проникнення через клітинну мембрану отримують кон'югати з різними полімерами, наприклад синтетичними полімерами: поліетиленгліколями або аміновмісними полімерами [204, 205]. Було виявлено, що модифіковані форми ЛІЗ проявляють значно ширшу бактеріостатичну активність, включаючи грамнегативні бактерії, ніж нативний ЛІЗ [206]. Нековалентні взаємодії білкових біологічно активних речовин з полімерними носіями також представляють певний інтерес, оскільки дозволяють створювати стабільні, активні препарати пролонгованої дії з контрольованим вивільненням і підвищеною біологічною активністю [207].



Рис. 5.4. Дозо-залежна антибактерійна (*S. aureus* ATCC25923) активність ЛІЗ у порівнянні з активністю кон'югату полі(F8MA)-*блок*-полі(NBП)-КГЕ з ЛІЗ (полімер/ЛІЗ = 1моль/моль; концентраці кон'югату змінювалась в межах 15 - 30 мг/мл) (а) та комплексу полі(F8MA)-*блок*-полі(NBП)-КГЕ/ЛІЗ (б) (M_n(полі(F8MA)-блок-полі(NBП)-КГЕ) ~ 25 кДа;, полімер/ЛІЗ = 1моль/моль, концентрація комплексу змінювалась в межах 10 - 20 мг/мл ; * Р <0,05 для 4 в порівнянні з 2; ** Р <0,05 для 4 в порівнянні з 3)

В розділі 4.3 показано, як впливає модифікація ЛІЗ полімерами різної колоїдно-хімічні властивості комплексів природи на полімер...ЛІЗ. Встановлено, що стабільний комплекс блок-кополімеру та ЛІЗ утворюється в результаті гідрофобної взаємодії з фторалкільними бічними замісниками блоккополімеру, що призводить до дисоціації агрегатів ЛІЗ та утворення водневих зв'язків з пірролідоновим фрагментом. Слід зазначити, що з при утворенні ковалентно зв'язаного кон'югата лізоциму та блок-кополімеру, лізоцим втрачає свою активність (рис. 5.4а). При утворенні змішаних міцелярних структур на неіонного полі(F8MA)-блок-полі(NBП)-КГЕ ЛІЗ основі комплекси та спостерігається збільшення активності лізоциму на 30% у порівнянні з нативною формою лізоциму по відношенню до штаму грам-позитивних бактерій Staphylococcus aureus (S. aureus) (рис. 5.4б).

Видно, що вільний ЛІЗ, так і його комплекс з полімерним носієм зменшують життєздатність бактерійних клітин (ймовірно, через його дію як глікозидгідролазу), проте такий ефект виражений краще для іммобілізованого ЛІЗ (Р <0.05) в порівнянні з вільним ЛІЗ, молекули якого утворюють агрегати. Таким чином, комплексоутворення ЛІЗ з вивченими полімерами посилює антибактерійну активність ЛІЗ по відношенню до *S. aureus*. Механізм такого впливу полі(F8MA)-блок-полі(NBП)-КГЕ пояснюється, очевидно, впливом блок-кополімеру на дезагрегацію агрегатів ЛІЗ у розчині та утворення його молекулярних комплексів з носієм.

5.4. Мічення бактерій триблок-кополімером полі(F8MA)-блокполі(NBII)-блок-EUB338-FITC

Триблок-кополімер, що поєднує в своїй будові ланцюги синтетичного та походження, був одержаний внаслідок між природного реакції олігонуклеотидною (олігонуклеотид EUB338-FITC) аміногрупою та функціональною епоксидною групою у складі полі(F8MA)-блок-полі(NBП)-КГЕ. Проба EUB338, яка є комплементарною частині гену 16S у складі плазмідної РНК, забезпечує високу специфічність визначення бактерій.

Про утворення триблок-кополімеру полі(F8MA)-блок-полі(NBП)олігонуклеотид свідчать відповідні смуги на люмінесцентних та емісійних спектрах (рис. 5.10), що відповідають фрагменту FITC у складі олігонуклеотиду. Отримані триблок-кополімери можуть бути використані для детекції та мічення біологічних об'єктів, зокрема бактерій штаму *Pseudomonas putida* (*P. putida*) (рис. 5.16).



Рис. 5.10. Спектри збудження (440нм) (1) та емісії (550нм) (2) флуоресцеїну та три-блок кополімеру полі(F8MA)-*блок*-полі(NBП)-*блок*-Eub338FITC (а) та зображення бактерії *P. putida* міченої триблок-кополімером зроблене на люмінесцентному мікроскопі (б)

Нові амфіфільні блок-кополімери продемонстрували здатність утворювати комплекси з біологічно активними речовинами за різними механізмами або їх одночасним поєднанням залежно від природи та архітектури функціонального носія, а саме з лікарськими препаратами, плазмідною ДНК, білками. Наявність в молекулі полімерного носія кінцевого фрагменту, що містить епоксидну групу, дозволила отримати триблок-кополімери з прищепленим блоком олігонуклеотиду, які було успішно використано для мічення бактерій *P. putida*.

Отож, розроблені полімерні системи посилювали протипухлинну дію доксорубіцину; антибактерійну активність лізоциму по відношенню до штаму *S. aureus*, а також забезпечували здатність доставки генів у клітини лінії МСF-7 аденокарциноми молочної залози людини *in vitro* та ячменю *Hordeum vulgare*.

ВИСНОВКИ

В дисертації вирішено науково-технічне завдання отримання нових поверхнево-активних кополімерів блочно/гребенеподібної будови через цільовий синтез гребенеподібних полімерів з бічними поліетиленгліколевими та фтороалкільними замісниками та кінцевими реакційними фрагментами та за їх радикальними і нерадикальними реакціями - блок-кополімерів, міцел і міжмолекулярних комплексів з прогнозованими розміром і морфологією. Встановлено можливості контролю структурних, молекулярно-масових та колоїдно-хімічних характеристик кополімерів. Розроблено системи доставки ліків, білків, олігонуклеотидів та ДНК міцелярними структурами нових поверхнево-активних полімерів та встановлено зв'язок їх біологічної та терапевтичної активності з природою, функціональністю та архітектурою полімерних носіїв.

1. Вперше розроблено стратегію цільового синтезу гребенеподібних полімерів з кінцевими реакційними групами полімеризацією макромерів в присутності функціональних передавачів ланцюга (ФПЛ) та на їх основі, як прекурсорів, поверхнево-активних кополімерів блочно-гребенеподібної будови.

2. Кінетичними дослідженнями полімеризації фторовмісних макромерів встановлено зменшення активності утворюваних радикалів зі збільшенням довжини фтороалкільного замісника, наслідками чого є зміна механізму обриву полімерних радикалів від лінійного до квадратичного, збільшення молекулярних мас та зменшення виходу телехелатних полімерів, які містять кінцевий функціональний фрагмент ФПЛ.

3. Встановлено зменшення порядку швидкості полімеризації за концентрацією ініціатора та ефективності ініціювання зі зростанням довжини ПЕГ-замісника у складі ПЕГМА. Це свідчить про дифузійний контроль утворення та обриву полімерних радикалів на молекулах ФПЛ в локальних зонах підвищеної в'язкості.

4. Встановлено, що макромолекулярна природа гребенеподібних макроініціаторів полі(FMA)-МП при полімеризації гідрофільних мономерів в

173

присутності ФПЛ зумовлює локалізацію елементарних стадій у колоїдних зонах підвищеної в'язкості, що приводить до збільшення швидкості полімеризації та виходу блок-кополімерів з кінцевим фрагментом при збільшенні довжини бічних замісників.

5. Запропоновано пояснення перебігу полімеризації, ініційованої полі(ПЕГМА)-МП, в двох зонах - колоїдних зонах підвищеної в'язкості та в розчині, що пояснює зменшення швидкості полімеризації із збільшенням концентрації мономеру та структурні та молекулярно-масові неоднорідності отриманих блок-кополімерів.

6. Встановлено, що поверхнева активність і число агрегації структур, утворюваних молекулами полі(ПЕГМА), зростають із зменшенням довжин ПЕГзамісників, а морфологія, розмір та здатність агрегатів до солюбілізації залежать від розташування бічних ПЕГ замісників вздовж основного ланцюга.

7. Встановлено, що зменшення взаємодії бічних ПЕГ замісників подрібненням блоків з ланок ПЕГМА в результаті кополімеризації або утворенням молекулярних комплексів з аліфатичними кислотами обумовлює можливість контролю поверхневої активності, розмірів та морфології міцел з полі(ПЕГМА) а також, відповідно, здатності до солюбілізації.

8. Встановлено специфічність застосування нових полімерних носіїв блочно-гребенеподібної будови та утворюваних ними міцелярних структур для систем доставки ліків, олігонуклеотидів та ДНК та зв'язок їх біологічної та терапевтичної активності з природою, функціональністю та архітектурою полімерних носіїв.

174

СПИСОК ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Feng C., Li Y., Yang D., Hu J., Zhang X., Huang X. Well-defined graft copolymers: from controlled synthesis to multipurpose applications. *Chemical Society Reviews*. 2011. Vol. 40, No 3. P. 1282-1295.

2. Foster J. C., Radzinski S. C., Matson J. B. Graft polymer synthesis by RAFT transfer-to. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*. 2017. Vol. 55, No. 18. P. 2865-2876.

3. Гришин Д.Ф., Гришин И.Д. Современные методы контролируемой радикальной полимеризации для получения новых материалов с заданными свойствами: электронное учебное пособие. Нижний Новгород: Нижегородский госуниверситет, 2010. С. 4 – 10.

4. Matyjaszewski, K., Tsarevsky, N. V. Macromolecular engineering by atom transfer radical polymerization. *Journal of the American Chemical Society*. 2014. Vol. 136, No. 18. P. 6513-6533.

5. Arslan H. Block and graft copolymerization by controlled/living radical polymerization methods. *Polymerization* / edited by Gomes A. De S. Rijeka: InTech., 2012. P. 279 – 320.

6. Nicolas J., Guillaneuf Y., Lefay C., Bertin D., Gigmes D., Charleux B. Nitroxidemediated polymerization. *Progress in Polymer Science*. 2013. Vol.38, No.1. P.63-235.

7. Matyjaszewski K. Atom transfer radical polymerization (ATRP): current status and future perspectives. *Macromolecules*. 2012. Vol. 45, No. 10. P. 4015-4039.

8. Moad G., Rizzardo E., Thang S. H.. RAFT polymerization and some of its applications. *Chemistry–An Asian Journal*. 2013. Vol. 8, No. 8. P. 1634-1644.

9. Controlled and living polymerizations: from mechanisms to applications / edited by Matyjaszewski K., Müller A. H. E.: John Wiley & Sons. 2009. p. 634.

10. Polymeropoulos G., Zapsas G., Ntetsikas K., Bilalis P., Gnanou Y., Hadjichristidis N. 50th Anniversary Perspective: Polymers with Complex Architectures. *Macromolecules*. 2017. Vol. 50, No. 4. P. 1253-1290.

11. Gregory A., Stenzel M. H. Complex polymer architectures via RAFT polymerization: From fundamental process to extending the scope using click

chemistry and nature's building blocks. *Progress in Polymer Science*. 2012. Vol. 37, No. 1. P. 38-105.

12. Tsoukatos T., Pispas S., Hadjichristidis N. Complex macromolecular architectures by combining TEMPO living free radical and anionic polymerization. *Macromolecules*. 2000. Vol. 33, No. 26. P. 9504-9511.

13. Vitale A., Bongiovanni R., Ameduri B. Fluorinated oligomers and polymers in photopolymerization. *Chemical reviews*. 2015. Vol. 115, No. 16. P. 8835-8866.

14. Krafft M. P., Riess J. G. Perfluorocarbons: Life sciences and biomedical uses Dedicated to the memory of Professor Guy Ourisson, a true RENAISSANCE man. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*. 2007. Vol.45, No.7.P.1185-1198.

15. Yao W., Li Y., Huang X. Fluorinated poly (meth) acrylate: synthesis and properties. *Polymer*. 2014. Vol. 55, No. 24. P. 6197-6211.

16. Fluorocarbon elastomer: Patent No. 4564662 U.S.; filed 23.02.1984; published 14.01.1986; 8 p.

17. Tonelli C., Trombetta T., Scicchitano M., Simeone G., Ajroldi G. New fluorinated thermoplastic elastomers. *Journal of applied polymer science*. 1996. Vol. 59, No. 2. P. 311-327.

18. Wang H., Wang X., Zhao X. Synthesis and Characterization of Novel Fluorine-Containing Water-Based Antirust Coating. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*. 2018. Vol. 301, No. 1, p. 012005.

19. Ahlbrecht A. H., Brown H. A., Samuel S. Fluorocarbon acrylate and methacrylate esters and polymers: пат. 2803615 США. – 1957.

20. Dupre T. E., Benjamin W. J. Relationship of Water Content With Silicon and Fluorine Contents of Silicone-Hydrogel Contact Lens Materials. *Eye & contact lens*. 2019. Vol. 45, No. 1. P. 23-27.

21. Hayakawa I., Akiba N., Keh E., Kasuga Y. Physical properties of a new denture lining material containing a fluoroalkyl methacrylate polymer. *The Journal of prosthetic dentistry*. 2006. Vol. 96, No. 1. P. 53-58.

22. Wang L., Chen X., Cao X., Xu J., Zuo B., Zhang L., Wang X., Yang J., Yao Y. Fabrication of polymer brush surfaces with highly-ordered perfluoroalkyl side groups at the brush end and their antibiofouling properties. *Journal of Materials Chemistry B*. 2015. Vol. 3, No. 21. P. 4388-4400.

23. Porsch C., Zhang Y., Östlund Å., Damberg P., Ducani C., Malmström E., Nyström A. M. In Vitro Evaluation of Non-Protein Adsorbing Breast Cancer Theranostics Based on ¹⁹F-Polymer Containing Nanoparticles. *Particle & particle systems characterization*. 2013. Vol. 30, No. 4. P. 381-390.

24. Xiong S. D., Li L., Jiang J., Tong L. P., Wu S., Xu Z. S., Chu P. K. Cationic fluorine-containing amphiphilic graft copolymers as DNA carriers. *Biomaterials*. 2010. Vol. 31, No. 9. P. 2673-2685.

25. Wang M., Liu H., Li L., Cheng Y. A fluorinated dendrimer achieves excellent gene transfection efficacy at extremely low nitrogen to phosphorus ratios. *Nature communications*. 2014. Vol. 5. P. 3053.

26. Liu G., Fan W., Li L., Chu P. K., Yeung K. W., Wu S., Xu Z. Novel anionic fluorine-containing amphiphilic self-assembly polymer micelles for potential application in protein drug carrier. *Journal of Fluorine Chemistry*. 2012. Vol.141. P. 21-28.

27. Riess J. G., Krafft M. P. Fluorinated materials for in vivo oxygen transport (blood substitutes), diagnosis and drug delivery. *Biomaterials*. 1998. Vol. 19, No.16. P.1529-1539.

28. Ma H., Jen A. Y., Dalton L. R. Polymer - based optical waveguides: materials, processing, and devices. *Advanced materials*. 2002. Vol. 14, No. 19. P. 1339-1365.

29. Koike Y., Koike K. Progress in low - loss and high - bandwidth plastic optical fibers. *Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics*. 2011.Vol.49, No.1. P.2-17.

30. Tillet G., De Leonardis P., Alaaeddine A., Umeda M., Mori S., Shibata N., Aly S.

M., Fortin D., Harvey P. D., Ameduri B. Design and photonic properties of novel fluorinated copolymers bearing phthalocyanine side groups. *Macromolecular Chemistry and Physics*. 2012. Vol. 213, No. 15. P. 1559-1568.

31. Çanak T. Ç., Serhatlı İ. E. Synthesis of fluorinated urethane acrylate based UVcurable coatings. *Progress in Organic Coatings*. 2013. Vol. 76. No. 2-3. – P. 388-399. 32. Serkhacheva N. S., Smirnov O. I., Tolkachev A. V., Prokopov N. I., Plutalova A. V., Chernikova E. V., Kozhunova E. Yu., Khokhlov A. R. Synthesis of amphiphilic copolymers based on acrylic acid, fluoroalkyl acrylates and n-butyl acrylate in organic, aqueous–organic, and aqueous media via RAFT polymerization. *RSC Advances*. 2017. Vol. 7, No. 39. P. 24522-24536.

33. Skrabania K., Berlepsch H. V., Böttcher C., Laschewsky A. Synthesis of ternary, hydrophilic– lipophilic– fluorophilic block copolymers by consecutive RAFT polymerizations and their self-assembly into multicompartment micelles. *Macromolecules*. 2009. Vol. 43, No. 1. P. 271-281.

34. Kaberov L. I., Verbraeken B., Riabtseva A., Brus J., Radulescu A., Talmon Y., Stepanek P., Hoogenboom R., Filippov S. K. Fluorophilic–lipophilic–hydrophilic poly(2-oxazoline) block copolymers as MRI contrast agents: from synthesis to self-assembly. *Macromolecules*. 2018. Vol. 51, No. 15. P. 6047-6056.

35. Bader R. A., Putnam D. A. Engineering polymer systems for improved drug delivery / edited by R. A. Bader, D. A. Putnam. Hoboken, New Jersey: JohnWiley&Sons Inc., 2014. 634 p.

36. Knop K., Hoogenboom R., Fischer D., Schubert U. D. Poly(ethylene glycol) in drug delivery: pros and cons as well as potential alternatives. *Angewandte Chemie*. 2010. Vol. 49, No. 36. P. 6288–6308.

37. Lutz J. F. Polymerization of oligo(ethylene glycol) (meth)acrylates: toward new generation of smart biocompatible materials. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*. 2008. Vol. 46, No. 11. P. 3459–3470.

38. Liu J., Ran Q., Miao C., Zhou D. Synthesis and characterization of comb-like copolymer dispersant with methoxy poly(ethylene oxide) side chains. *Polymer-Plastics Technology and Engineering*. 2011. Vol. 50. P. 59-66.

39. Uhrig D., Mays J. Synthesis of well-defined multigraft copolymers. *Polymer Chemistry*. 2011. Vol. 2, No. 1. P. 69-76.

40. Paturej J., Sheiko S. S., Panyukov S., Rubinstein M. Molecular structure of bottlebrush polymers in melts. *Science advances*. 2016. Vol. 2, No. 11. P. e1601478.

41. Uchida S. Graft Copolymer Synthesis. *Encyclopedia of Polymeric Nanomaterials*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2013.

42. Malshe V. C., Sangaj N. S. Fluorinated acrylic copolymers: Part I: Study of clear coatings. *Progress in Organic Coatings*. 2005. Vol. 53, No. 3. P. 207-211.

43. Giles M. R., Griffiths R. M. T., Aguiar-Ricardo A., Silva M. M. C. G., Howdle S. M. Fluorinated graft stabilizers for polymerization in supercritical carbon dioxide: the effect of stabilizer architecture. *Macromolecules*. 2001. Vol. 34, No. 1. P. 20-25.

44. Riabtseva A., Mitina N., Grytsyna I., Boiko N., Garamus V. M., Stryhanyuk H., Stoika R., Zaichenko A. Functional micelles formed by branched polymeric surfactants: Synthesis, characteristics, and application as nanoreactors and carriers. *European Polymer Journal*. 2016. Vol. 75. P. 406-422.

45. Poe G. D., Jarrett W. L., Scales C. W., McCormick C. L. Enhanced coil expansion and intrapolymer complex formation of linear poly(methacrylic acid) containing poly(ethylene glycol) grafts. *Macromolecules*. 2004. Vol. 37, No. 7. P.2603-2612.

46. Zhu L. P., Yi Z., Liu F., Wei X. Z., Zhu B. K., Xu Y. Y. Amphiphilic graft copolymers based on ultrahigh molecular weight poly (styrene-alt-maleic anhydride) with poly(ethylene glycol) side chains for surface modification of polyethersulfone membranes. *European Polymer Journal*. 2008. Vol. 44, No. 6. P. 1907-1914.

47. Song L., Nie W., Zhou Y. Preparation of hairy particles by grafting PEG onto the poly (styrene - co - maleic anhydride) surface and PEG effect on SiO₂ nanoparticles adsorption. *Journal of Applied Polymer Science*. 2013. Vol. 129, No. 6, P. 3650-3655.

48. San A., Biçer A., Alkan C. Thermal energy storage characteristics of poly(styrene-co-maleic anhydride)-graft-PEG as polymeric solid–solid phase change materials. *Solar Energy Materials and Solar Cells*. 2017. Vol. 161. P. 219-225.

49. Liu H., Zhang S., Feng C., Li Y., Lu G., Huang X. Synthesis and self-assembly of a fluorine-containing amphiphilic graft copolymer bearing a perfluorocyclobutyl aryl ether-based backbone and poly(acrylic acid) side chains. *Polymer Chemistry*. 2015. Vol. 6, No. 23. P. 4309-4318.

50. Lu G., Liu H., Gao H., Feng C., Li Y., Huang X. Construction of semifluorinated amphiphilic graft copolymer bearing a poly(2-methyl-1,4bistrifluorovinyloxybenzene) backbone and poly(ethylene glycol) side chains via the grafting-onto strategy. *RSC Advances*. 2015. Vol. 5, No. 50. P. 39668-39676.

51. Durmaz Y. Y., Sahkulubey E. L., Yagci Y., Martinelli E., Galli G. A novel poly (p - phenylene) containing alternating poly (perfluorooctylethyl acrylate - co - methyl methacrylate) and polystyrene grafts by combination of atom transfer radical polymerization and Suzuki coupling processes. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*. 2012. Vol. 50, No. 23. P. 4911-4919.

52. Ying L., Wang P., Kang E. T., Neoh K. G. Synthesis and characterization of poly(acrylic acid)-graft-poly(vinylidene fluoride) copolymers and pH-sensitive membranes. *Macromolecules*. 2002. Vol. 35, No. 3. P. 673-679.

53. Chen Y., Ying L., Yu W., Kang E. T., Neoh K. G. Poly(vinylidene fluoride) with grafted poly(ethylene glycol) side chains via the RAFT-mediated process and pore size control of the copolymer membranes. *Macromolecules*. 2003. Vol. 36, No. 25. P.9451-9457.

 Choi K. M., Choi M. C., Han D. H., Park T. S., Ha C. S. Plasticization of poly (lactic acid) (PLA) through chemical grafting of poly (ethylene glycol) (PEG) via in situ reactive blending. *European Polymer Journal*. 2013. Vol. 49, No. 8. P.2356-2364.
Zhao J., Schlaad H. Controlled anionic graft polymerization of ethylene oxide directly from poly(N-isopropylacrylamide). *Macromolecules*. 2011. Vol. 44, No. 15. P. 5861-5864.

56. Zhao J., Mountrichas G., Zhang G., Pispas S. Amphiphilic polystyrene-b-poly (p-hydroxystyrene-g-ethylene oxide) block– graft copolymers via a combination of conventional and metal-free anionic polymerization. *Macromolecules*. 2009. Vol. 42, No. 22. P. 8661-8668.

57. Zhao J., Mountrichas G., Zhang G., Pispas S. Thermoresponsive Core – Shell Brush Copolymers with poly(propylene oxide)-block-poly(ethylene oxide) side chains via a "grafting from" technique. *Macromolecules*. 2010. Vol. 43, No. 4. P. 1771-1777.
58. Meijs G. F., Rizzardo E. Reactivity of macromonomers in free radical polymerization. *Journal of Macromolecular Science—Reviews in Macromolecular Chemistry and Physics*. 1990. Vol. 30, No. 3-4. P. 305-377.

59. Rempp P. F., Franta E. Macromonomers: Synthesis, characterization and applications. *Polymerization Reactions*. Springer. Berlin, Heidelberg, 1984. pp. 1 – 53. 60. Казанский К. С., Кубиса П., Пенчек С. Синтез и полимеризация макромономеров. *Успехи химии*. 1987. Т. 56, № 8. С. 1360-1386.

61. Capek I., Akashi M. On the kinetics of free radical polymerization of macromonomers. *Journal of Macromolecular Science, Part C: Polymer Reviews*. 1993. Vol. 33, No. 4. P. 369-436.

62. Ito K., Tsuchida H., Hayashi A., Kitano T., Yamada E., Matsumoto T. Reactivity of poly(ethylene oxide) macromonomers in radical copolymerization. *Polymer journal*. 1985. Vol. 17, No. 7. P. 827.

63. Liu J., Chew C. H., Wong S. Y., Gan L. M. Copolymerization of styrene with nonionic surfactants: Poly(ethylene oxide) macromonomers. *Journal of Macromolecular Science, Part A: Pure and Applied Chemistry*. 1996. Vol. 33, No. 9. P. 1181-1197.

64. Wang Y., Huang J. Controlled radical copolymerization of styrene and the macromonomer of PEO with a methacryloyl end group. *Macromolecules*. 1998. Vol. 31, No. 13. P. 4057-4060.

65. Capek I., Riza M., Akashi M. On the kinetics of polymerization and copolymerization of poly(oxyethylene) macromonomers and styrene. *Die Makromolekulare Chemie: Macromolecular Chemistry and Physics*. 1992. Vol. 193, No. 11. P. 2843-2860.

66. Driva P., Bexis P., Pitsikalis M. Radical copolymerization of 2-vinyl pyridine and oligo(ethylene glycol) methyl ether methacrylates: Monomer reactivity ratios and thermal properties. *European Polymer Journal*. 2011. Vol. 47, No. 4. P. 762-771.

67. Smith B. L., Klier J. Determination of monomer reactivity ratios for copolymerizations of methacrylic acid with poly(ethylene glycol) monomethacrylate. *Journal of applied polymer science*. 1998. Vol. 68, No. 6. P. 1019-1025.

68. Emaldi I., Hamzehlou S., Sanchez-Dolado J., Leiza J. R. Kinetics of the aqueousphase copolymerization of MAA and PEGMA macromonomer: Influence of monomer concentration and side chain length of PEGMA. *Processes*. 2017. Vol. 5, No. 2. P. 19.

69. Krivorotova T., Vareikis A., Gromadzki D., Netopilík M., Makuška R. Conventional free-radical and RAFT copolymerization of poly(ethylene oxide) containing macromonomers. *European Polymer Journal*. 2010. Vol. 46, No. 3.P.546-556.

70. Chenal M., Mura S., Marchal C., Gigmes D., Charleux B., Fattal E., Couvreur P., Nicolas J. Facile synthesis of innocuous comb-shaped polymethacrylates with PEG side chains by nitroxide-mediated radical polymerization in hydroalcoholic solutions. *Macromolecules*. 2010. Vol. 43, No. 22, P. 9291-9303.

71. Pollock J. F., Healy K. E. Mechanical and swelling characterization of poly(N-isopropyl acrylamide-co-methoxy poly(ethylene glycol) methacrylate) sol–gels. *Acta biomaterialia*. 2010. Vol. 6, No. 4. P. 1307-1318.

72. Quiñonez-Angulo P., Ruiz-Villegas J., Licea-Claveríe Á., Ramirez-Jiménez A., Miranda-Soto, V., Zapata-González I. A Kinetic Study, Thermal Analysis and Kinetic Modeling on Homo and Copolymerization of 2-(N,N-diethylamino)ethyl methacrylate and PEGMA. *European Polymer Journal*. 2018. Vol. 109. P. 347 - 359.

73. Kawaguchi S., Winnik M. A., Ito K. 1H NMR study of dispersion copolymerization of n-butyl methacrylate with poly(ethylene oxide) macromonomer in deuterated methanol–water. *Macromolecules*. 1996. Vol. 29, No. 13. P. 4465–4472.

74. García F., García J. M., Rubio F., De la Pena J. L., Guzmán J., Riande E. Synthesis and radical polymerization of hydrophilic methacrylates with oxyethylene units in the pendant chain. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*. 2003. Vol. 41, No. 11. P. 1567-1579.

75. García F., García J. M., Rubio F., De la Pena J. L., Guzmán J., Riande E. Reaction kinetics and gel effect on the polymerization of 2 - ethoxyethyl methacrylate and 2 (2-ethoxyethoxy) ethyl methacrylate. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*. 2002. Vol. 40, No. 22. P. 3987-4001.

76. Smolne S., Weber, S., Buback M. Propagation and termination kinetics of poly(ethylene glycol) methyl ether methacrylate in aqueous solution. *Macromolecular Chemistry and Physics*. 2016. Vol. 217, No. 21. P. 2391-2401.

77. Ito K., Tanaka K., Tanaka H., Imai G., Kawaguchi S., Itsuno S. Poly(ethylene oxide) macromonomers. 7. Micellar polymerization in water. *Macromolecules*. 1991. Vol. 24, No. 9. P. 2348-2354.

78. Najafi V., Ziaee F., Kabiri K., Mehr M. J. Z., Abdollahi H., Nezhad P. M., Jalilian S. M., Nouri A. Aqueous free-radical polymerization of PEGMEMA macromer: kinetic studies via an on-line ¹H NMR technique. *Iranian Polymer Journal*. 2012. Vol. 21, No. 10. P. 683–688.

79. Ameduri B., Boutevin B. Well-architectured fluoropolymers: synthesis, properties and applications: scientific book. Amsterdam: Elsevier, 2004. 508 p.

80. Lobert M., Thijs H. M., Erdmenger T., Eckardt R., Ulbricht C., Hoogenboom R., Schubert U. S. Synthesis, microwave-assisted polymerization, and polymer properties of fluorinated 2-phenyl-2-oxazolines: a systematic study. *Chemistry–A European Journal*. 2008. Vol. 14, No. 33. P. 10396-10407.

81. Çanak T. Ç., Ünsal C., Serhatlı İ. E., Sarac A. S. Superhydrophobic fluorinated acylonitrile coatings via electrospraying. *Progress in Organic Coatings*. 2017. Vol. 105. P. 342-352.

82. Indulekha K., Behera P. K., Rajeev R. S., Gouri C., Ninan K. N. Polyfluoroalkyl siloxanes with varying trifluoropropyl content: Synthesis, characterization and solvent resistance studies. *Journal of Fluorine Chemistry*. 2017. Vol. 200. P. 24-32.

83. Jiang B., Du C. C., Li M. J., Gao K., Kou L., Chen M., Liu F., Russel T. P.,
Wang H. Synthesis of fluorinated diphenyl-diketopyrrolopyrrole derivatives as new
building blocks for conjugated copolymers. *Polymer Chemistry*. 2016. Vol. 7, No. 19.
P. 3311-3324.

84. Stansbury J. W., Antonucci J. M. Dimethacrylate monomers with varied fluorine contents and distributions. *Dental Materials*. 1999. Vol. 15, No. 3. P. 166-173.

85. Buruiana T., Melinte V., Aldea H., Pelin I. M., Buruiana E. C. A new fluorinated urethane dimethacrylate with carboxylic groups for use in dental adhesive compositions. *Materials Science and Engineering: C.* 2016. Vol. 62, No.1. P. 96-104.

86. Koda Y., Terashima T., Sawamoto M., Maynard H. D. Amphiphilic/fluorous random copolymers as a new class of non-cytotoxic polymeric materials for protein conjugation. *Polymer Chemistry*. 2015. Vol. 6, No. 2. P. 240-247.

87. Guo T. Y., Tang D., Song M., Zhang B. Copolymerizations of butyl methacrylate and fluorinated methacrylates via RAFT miniemulsion polymerization. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*. 2007. Vol. 45, No. 22. P. 5067-5075.

88. Kárpátyová A., Bartoň J., Paleta O. Contribution to the study of the kinetics of radical homo-and copolymerization of fluoroalkyl methacrylates, 2,2,2,3,4,4,4-hexafluorobutyl methacrylate and 2,2,3,3,4,4,5,5-octafluoropentyl methacrylate. *Die Makromolekulare Chemie: Macromolecular Chemistry and Physics*. 1990. Vol. 191, No. 12. P. 2901-2903.

89. Van De Grampel R. D., Van Geldrop J., Laven J., Van Der Linde R. $P[CF_3(CF_2)_5CH_2MA$ -co-MMA] and $P[CF_3(CF_2)_5CH_2MA$ -co-BA] copolymers: Reactivity ratios and surface properties. *Journal of applied polymer science*. 2001. Vol. 79, No. 1. P. 159-165.

90. Zhang Q., Wang Q., Jiang J., Zhan X., Chen F. Microphase structure, crystallization behavior, and wettability properties of novel fluorinated copolymers poly(perfluoroalkyl acrylate-co-stearyl acrylate) containing short perfluorohexyl chains. *Langmuir*. 2015. Vol. 31, No. 16. P. 4752-4760.

91. Atlas S., Raihane M., Hult A., Malkoch M., Lahcini M., Ameduri B. Radical copolymerization of acrylonitrile with 2,2,2-trifluoroethyl acrylate for dielectric materials: Structure and characterization. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*. 2013. Vol. 51, No. 18. P. 3856-3866.

92. Liu Z. T., Chen J. G., Liu Z. W., Lu J. New process for synthesizing fluorinated polymers in supercritical carbon dioxide. *Macromolecules*. 2008. Vol. 41, No. 19. P. 6987-6992.

93. Boschet F., Kostov G., Ameduri B., Yoshida T., Kawada K. Kinetics of the radical copolymerization of 2,2,2-trifluoroethyl methacrylate with tert-butyl α-trifluoromethacrylate. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*. 2010. Vol. 48, No. 5. P. 1029-1037.

94. Chen S., Binder W. H. Controlled copolymerization of n-butyl acrylate with semifluorinated acrylates by RAFT polymerization. *Polymer Chemistry*. 2015. Vol. 6, No. 3. P. 448-458.

95. Ozbay S., Erbil H. Y. Solution copolymerization of perfluoroalkyl ethyl methacrylate with methyl methacrylate and butyl acrylate: synthesis and surface properties. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. 2014. Vol. 452. P. 9-17.

96. Narita T., Hagiwara T., Hamana H. Polymerization of fluorine-containing vinyl monomers, 1. Monomer reactivity ratios and Q, e-values of fluoroalkyl acrylates and methacrylates. *Die Makromolekulare Chemie, Rapid Communications*. 1985. Vol. 6, No. 1. P. 5-7.

97. Narita T. Anionic polymerization of fluorinated vinyl monomers. *Progress in polymer science*. 1999. Vol. 24, No. 8. P. 1095-1148.

98. Man'ko K. I., Mel'nichenko V. I., Bovkunenko O. P., Shendrik A. N., Fedoseeva A. A., Goncharov E. N. Radical copolymerization of fluoroalkyl methacrylates with methyl methacrylate. *Russian journal of applied chemistry*. 2005. Vol. 78, No.5. P.802-805.

99. Szwarc M. Anionic polymerization of styrene. *Nature*. 1956.Vol.178. P.1168-1178.

100. Liu C., He J., Zhao Q., Zhang M., Ni P. Well-defined poly[(dimethylamimo) ethyl methacrylate]-b-poly(fluoroalkyl methacrylate) diblock copolymers: Effects of different fluoroalkyl groups on the solution properties. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*. 2009. Vol. 47, No. 10. P. 2702-2712.

101. Xu J., Ni P., Mao J. Synthesis and characterization of a novel triblock copolymer containing double-hydrophilic blocks and poly(fluoroalkyl methacrylate) block via oxyanioninitiated polymerization. *e-Polymers*. 2006. Vol. 6, No. 1.

102. Matsumoto K., Mazaki H., Matsuoka H. Fluorinated amphiphilic vinyl ether block copolymers: Synthesis and characteristics of their micelles in water. *Macromolecules*. 2004. Vol. 37, No. 6. P. 2256-2267.

103. Hwang H. S., Kim H. J., Jeong Y. T., Gal Y. S., Lim K. T. Synthesis and properties of semifluorinated copolymers of oligo(ethylene glycol) methacrylate and ¹H,¹H,²H,²H-Perfluorooctyl Methacrylate. *Macromolecules*. 2004. Vol. 37, No. 26. P. 9821-9825.

104. Hwang H. S., Heo J. Y., Jeong Y. T., Jin S. H., Cho D., Chang T., Lim K. T. Preparation and properties of semifluorinated block copolymers of 2-(dimethylamino) ethyl methacrylate and fluorooctyl methacrylates. *Polymer*. 2003. Vol. 44, No. 18. P. 5153-5158.

105. Theodosopoulos G. V., Bitsi S. L., Pitsikalis M. Complex brush-like macromolecular architectures via anionic and ring opening metathesis polymerization: Synthesis, characterization, and thermal properties. *Macromolecular Chemistry and Physics*. 2018. Vol. 219, No. 1. P. 1700253.

106. Discekici E. H., Anastasaki A., Kaminker R., Willenbacher J., Truong N. P., Fleischmann C., Oschmann B., Lunn D. J., Read de Alaniz J., Davis T. P., Bates C. M., Hawker C. J. Light-mediated atom transfer radical polymerization of semi-fluorinated (meth)acrylates: Facile access to functional materials. *Journal of the American Chemical Society*. 2017. Vol. 139, No. 16. P. 5939–5945.

107. Lim K. T., Lee M. Y., Moon M. J., Lee G. D., Hong S.-S., Dickson J. L., Johnston K. P. Synthesis and properties of semifluorinated block copolymers containing poly (ethylene oxide) and poly (fluorooctyl methacrylates) via atom transfer radical polymerisation. *Polymer*. 2002. Vol. 43. No. 25. P. 7043-7049.

108. Sun Y., Liu W. Synthesis and characterization of a new fluorinated macroinitiator and its diblock copolymer by AGET ATRP. *Journal of Fluorine Chemistry*. 2011. Vol. 132. No. 1. P. 9-14.

109. Lei Q., Peng B., Ma K. K. Y., Zhang Z., Wang X., Luo J., Tam K. C. ARGET ATRP of triblock copolymers (PMMA-b-PEO-b-PMMA) and their microstructure in aqueous solution. *ACS Omega*. 2018. Vol. 3, No. 11. P. 15996-16004.

110. Qu J., Luo X., Wang Z. Fluorinated star-shaped block copolymers: Synthesis and optical properties. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*. 2016. Vol. 54, No. 13. P. 1969-1977.

111. Fliervoet L. A. L., Najafi M., Hembury M., Vermonden T. Heterofunctional Poly(ethylene glycol) (PEG) macroinitiator enabling controlled synthesis of ABC triblock copolymers. *Macromolecules*. 2017. Vol. 50, No. 21. P. 8390-8397.

112. Terzic I., Meereboer N. L., Loos K. CuAAC click chemistry: a versatile approach towards PVDF-based block copolymers. *Polymer Chemistry*. 2018. Vol. 9, No. 27. P. 3714-3720.

113. Lutz J. F., Börner H. G., Weichenhan K. Combining ATRP and "click" chemistry: a promising platform toward functional biocompatible polymers and polymer bioconjugates. *Macromolecules*. 2006. Vol. 39, No. 19. P. 6376-6383.

114. Schumers J. M., Gohy J. F., Fustin C. A. A versatile strategy for the synthesis of block copolymers bearing a photocleavable junction. *Polymer Chemistry*. 2010. Vol. 1, No. 2. P. 161-163.

115. Кінаш Н.І., Паюк О.Л., Долинська Л.В., Надашкевич З.Я., Гевусь О.І. Синтез нових функціональних похідних кумінового спирту. Вісник Національного університету «Львівська політехніка», серія «Хімія, технологія речовин та їх застосування». 2017, № 868. С. 40 – 44.

116. Спосіб отримання полімерів з кінцевими пероксидними групами: пат. 50391 Україна. №2002010011; заявл. 03.01.2002; опубл. 15.10.2002; Бюл. № 10. 3 с.

117. Хильгетаг В. Методы эксперимента в органической химии: учебн. пособие / под ред. Суворова Н. Н. Москва: Химия, 1968. С. 489. (стор. 416).

118.Рябцева А. О. Синтез полімерних носіїв ліків з поліетиленгліколевими та поліелектролітними бічними ланцюгами на основі епоксидовмісних поліпероксидів : дис. ...канд. хім. наук : 02.00.06. Львів, 2013. 170 с.

119. Lee S. J., Shim Y. H., Oh J. S., Jeong Y. I., Park I. K., Lee H. C. Folic-acidconjugated pullulan/poly (DL-lactide-co-glycolide) graft copolymer nanoparticles for folate-receptor-mediated drug delivery. *Nanoscale research letters*. 2015. Vol. 10, No. 1. P. 43. **120.**Sambrook J., Fritsch E., Maniatis T. Molecular cloning: a laboratory manual. New York: Cold Spring Harbor Lab. Press, 1989. pp. 488–512.

121. Finiuk N., Buziashvili A., Burlaka O., Zaichenko A., Mitina N., Miagkota O., Lobachevska O., Stoika R., Blume Y., Yemets A. Investigation of novel oligoelectrolyte polymer carriers for their capacity of DNA delivery into plant cells. *Plant Cell, Tissue and Organ Culture*. 2017. Vol.131, No. 1. P. 27–39.

122. Oliveira M., Andrade Go., Guerra M., Bernardo F. Development of a fluorescent in situ hybridization protocol for the rapid detection and enumeration of Listeria monocytogenes in milk. *Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias*. 2003. Vol. 98, No. 547. P. 119-124.

123. Кантов М. Фракционирование полимеров. Москва: Мир, 1971. 444 с.

124. Braun D., Cherdron H., Ritter H., Voit B. Polymer Synthesis: Theory and practice: Fundamentals, methods, experience. Berlin: Springer Science & Business Media, 2013. 333 p.

125. Matyjaszewski K., Davis T. P. Handbook of Radical Polymerization. New York: John Wiley & Sons, Inc, 2002. 936 p.

126. Oudian G. Principles of Polymerization, Fourth Edition. Hoboken: JohnWiley&Sons, 2004. 832 p.

127. Хэм Д. Сополимеризация / перев. с англ. под ред. Кабанова В.А. Москва: Химия, 1971. с. 616.

128. Зильберман Е. Н. Параметры микроструктуры многомпонентных сополимеров. *Высокомолекулярные соединения*. 1979. Т. 21Б, №1. С. 33-36.

129. Васильев В. П. Гомолитический распад алкеналкильного пероксидного мономера и егополимеров: дис. ... канд. хим. наук: 02.00.03, 02.00.04. Львов, 1990. 156 с.

130. Nozaki K., Bartlett P. D. The Kinetics of Decomposition of Benzoyl Peroxide in Solvents. *Journal of the American chemical society*. 1946. Vol. 68. P. 1686–1692.

131. Торопцева А. М., Белогородская К. В, Бондаренко В. М. Лабораторный практикум по химии и технологии высокомолекулярных соединений: учебное пособие. Ленинград: Химия, 1972. 416 с.

132. Черонис Н. Д., Ма Т. С. Микро- и полумикрометоды органического функционального анализа / пер. с англ. Либермана А. Л. под ред. Климовой В. А. Москва: Химия, 1973. 576 с.

133. Козицина Л. А., Кулецкая Н. Б. Использование УФ-, ИК- и ЯМРспектроскопии в органической химии: учебное пособие. Москва: Высшая Школа, 1971. 264 с.

134. Fainermanand V., Miller R. Maximum bubble pressure tensiometry: Theory, analyzes of experimental constrains and applications. *Bubble and Drop Interfaces /* edited by Miller R., Liggieri L. Boca Raton: Taylor & Francis Group, 2011. P. 75-118. 135. Lowry R. R., Tinsley I. J. Rapid colorimetric determination of free fatty acids. *Journal of the American oil chemists society*. 1976. Vol. 53, No. 7. P. 470 – 472.

136. Tehrani-Bagha A. R., Holmberg K. Solubilization of hydrophobic dyes in surfactant solutions. *Materials*. 2013. Vol. 6. No. 2. P. 580-608.

137. Dumont M., Regula G., Coulet M. V., Beaufort M. F., Ntsoenzok E., Pichaud B. Growth and migration of nanocavities in He+ multi-implanted Si measured by in situ small-angle X-ray scattering. *Materials Science and Engineering: B.* 2014. Vol. 182. P. 45-51.

138. Franke D., Petoukhov M. V., Konarev P. V., Panjkovich A., Tuukkanen A., Mertens H. D. T., Kikhney A. G., Hajizadeh N. R., Franklin J. M., Jeffries C. M., Svergun D. I. ATSAS 2.8: a comprehensive data analysis suite for small-angle scattering from macromolecular solutions. *Journal of applied crystallography*. 2017. Vol. 50, No. 4. P. 1212-1225.

139. Sayle R. A., Milner-White E. J. RASMOL: biomolecular graphics for all. *Trends in biochemical sciences*. 1995. Vol. 20, No. 9. P. 374-376.

140. Fu C., Sun X., Liu D., Chen Z., Lu Z., Zhang N. Biodegradable tri-block copolymer poly(lactic acid)-poly(ethylene glycol)-poly(L-lysine) (PLA-PEG-PLL) as a non-viral vector to enhance gene transfection. *International journal of molecular sciences*. 2011. Vol. 12, No. 2. P. 1371-1388.

141. Wang H., Cheng H., Wang F., Wei D., Wang X. An improved 3-(4, 5dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium bromide (MTT) reduction assay for evaluating the viability of *Escherichia coli* cells. *Journal of microbiological methods*. 2010. Vol. 82, No. 3. P. 330-333.

142. Tanasienko I., Yemets A., Blume Y. Estimation of the callus formation and regeneration efficiency in spring varieties of barley zoned in Ukraine. *Cytology and genetics*. 2009. Vol. 43, No. 4. P. 230-236.

143. Filyak Ye., Finiuk N., Mitina N., Bilyk O., Titorenko V., Hrydzhuk O., Zaichenko A., Stoika R. A novel method for genetic transformation of yeast cells using oligoelectrolyte polymeric nanoscale carriers. *BioTechniques*. 2013. Vol. 54, No. 1. P. 35–43.

144. Багдасарьян Х. С. Теория радикальной полимеризации. Москва: Наука, 1966. 297 с.

145. Steacie E. W. R. Reactions of radicals in gaseous systems. *Journal of the Chemical Society*. 1956. P. 3986–3996.

146. Скорохода Т. В. Поверхнево-активні α-аралкілпероксидовмісні телехелатні олігоелектроліти та блок-кополімери на їхній основі: дис. … канд. хім. наук: 02.00.06. Львів, 2009. 156 с.

147. М'ягкота О. С. Синтез та властивості поверхнево-активних полімерів з третбутилпероксиалкільними фрагментами та інтерполіелектролітних комплексів на їх основі: дис. ... канд. хім. наук: 02.00.06. Львів, 2016. 166 с.

148. Dikyy M. A. et al. Synthesis and some reactions of peroxide monomers – derivatives of isopropenyl benzene. *Russian Journal of Organic Chemistry*. 1981. Vol.17. P. 353.

149. Signori F., Lazzari M., Castelvetro V., Chiantore O. Copolymers of isopropenyl alkyl ethers with fluorinated acrylates and fluoroacrylates: Influence of fluorine on their thermal, photochemical, and hydrolytic stability. *Macromolecules*. 2006. Vol. 39, No. 5. P. 1749-1758.

150. Jiang G., Tuo X., Wang D., Li Q. Preparation, characterization, and properties of fluorinated polyurethanes. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*. 2009. Vol. 47, No. 13. P. 3248-3256.

151. Schutzius T. M., Bayer I. S., Tiwari M. K., Megaridis C. M. Novel fluoropolymer blends for the fabrication of sprayable multifunctional superhydrophobic nanostructured composites. *Industrial & engineering chemistry research*. 2011. Vol. 50, No. 19. P. 11117-11123.

152. Chen J., Li J. J., Luo Z. H. Synthesis, surface property, micellization and pH responsivity of fluorinated gradient copolymers. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*. 2013. Vol. 51, No. 5. P. 1107-1117.

153. Лачинов М.Б., Гулиашвили Т.Г., Чхеидзе Н.Р., Лекишвили Н.Г. Кинетические закономерности радикальной полимеризации мономеров фторалкилметакрилатового ряда в массе. *Высокомолекулярные соединения, Серия А.* 1998. Т.40, №2, С. 215 – 220.

154. Siegmann R., Beuermann S. Individual rate coefficients for ¹H,¹H,²H,²H-tridecafluorooctyl methacrylate radical polymerizations. *Macromolecules*. 2010. Vol. 43, No. 8. P. 3699-3704.

155. Cui X., Koujima Y., Seto H., Murakami T., Hoshino Y., Miura Y. Inhibition of bacterial adhesion on hydroxyapatite model teeth by surface modification with PEGMA-phosmer copolymers. *ACS Biomaterials Science & Engineering*. 2016. Vol.2, No. 2. P. 205-212.

156. Hadjichristidis N., Pitsikalis M., Iatrou H., Pispas S. The strength of the macromonomer strategy for complex macromolecular architecture: molecular characterization, properties and applications of polymacromonomers. *Macromolecular rapid communications*. 2003. Vol. 24, No. 17. P. 979-1013.

157. Deng Y., Zhang S., Lu G., Huang X. Constructing well-defined star graft copolymers. *Polymer Chemistry*. 2013. Vol. 4, No. 5. P. 1289-1299.

158. Ward J. H., Furman K., Peppas N. A. Effect of monomer type and dangling end size on polymer network synthesis. *Journal of applied polymer science*. 2003. Vol. 89, No. 13. P. 3506-3519.

159. Nomura E. Ito K., Kajiwara A., Kamachi M. Radical polymerization kinetics of poly(ethylene oxide) macromonomers. *Macromolecules*. 1997. Vol. 30, No. 10. P. 2811-2817.

160. Ito K., Kawaguchi S. Poly(macromonomers): homo-and copolymerization. *Branched Polymers I* / edited by Roovers J. Berlin, Heidelberg: Springer, 1999. P. 129-178.

161. Xiao H., Pelton R., Hamielec A. Preparation and kinetic characterization of copolymers of acrylamide and poly(ethylene glycol)(meth) acrylate macromonomers. *Polymer*. 1996. Vol. 37, No. 7. P. 1201-1209.

162. Kim S. Y., Lee K., Jung H., Shim S. E., Lee B. H., Choe S. Macromonomers having different molecular weights of polyethylene glycol and end group functionalities in dispersion polymerization of styrene. *Polymer*. 2005. Vol. 46, No. 19. P. 7974-7981.

163. O'Shaughnessy B. Effect of concentration on reaction kinetics in polymer solutions. *Macromolecules*. 1994. Vol. 27, No. 14. P. 3875-3884.

164. Иванчев С. С., Павлюченко В. Н. Кинетическая неоднородность процессов радикальной полимеризации. *Успехи химии*. 1994. Т. 63, №. 8. С. 700-718.

165. Иванчев С.С. Новые взгляды на инициирование радикальной полимеризации в гомогенных и гетерогенных системах. Обзор. *Полимерная наука СССР*. 1978. Т. 20, №. 9. С. 2157-2181.

166. Tsuchida E., Tomono, T. Discussion on the mechanism of alternating copolymerization of styrene and maleic anhydride. *Die Makromolekulare Chemie: Macromolecular Chemistry and Physics*. 1971. Vol. 141, No. 1. P. 265-298.

167. Агасандян В. А., Гроссман Е. А., Багдасарьян Х. С. Определение абсолютных констант скоростей роста и обрыва цепей при полимеризации Nвинилпирролидона. *Высокомолекулярные соединения*. 1966. Vol. 8, No.9. P. 1580. 168. Zhang M., Xu T. Y., Cui Y., Sun D. H. Study on preparation and sensitive properties of polyethylene glycol (PEG)/polyvinyl alcohol (PVA) thermo-sensitive hydrogel. *Advanced Materials Research. Trans Tech Publications*. 2011. Vol. 306. P.41-45.

169. Bailey Jr F. E., Callard R. W. Some properties of poly (ethylene oxide)¹ in aqueous solution. *Journal of applied polymer science*. 1959. Vol. 1, No. 1. P. 56-62.

170. Hu Z., Cai T., Chi C. Thermoresponsive oligo(ethylene glycol)-methacrylatebased polymers and microgels. *Soft Matter*. 2010. Vol. 6, No. 10. P 2115-2123.

171. Becer C. R., Hahn S., Fijten M. W. M., Thijs H. M. L., Hoogenboom R., Schubert U. S. Libraries of methacrylic acid and oligo(ethylene glycol) methacrylate copolymers with LCST behavior. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*. 2008. Vol. 46, No. 21. P. 7138-7147.

172. Neugebauer D., Zhang Y., Pakula T., Sheiko S. S., Matyjaszewski K. Densely-Grafted and Double-Grafted PEO brushes via ATRP. A route to soft elastomers. *Macromolecules*. 2003. Vol. 36. P. 6746–6755.

173. Авдеев М. В., Аксенов В. Л. Малоугловое рассеяние нейтронов в структурных исследованиях магнитных жидкостей. *Успехи физических наук*. 2010. Т. 180, № 10. С. 1009-1034.

174. Schmidt P. W. Some fundamental concepts and techniques useful in small-angle scattering studies of disordered solids. *Modern aspects of small-angle scattering* / edited by Blumberger H. Dordrecht: Springer, 1995. P. 1-56.

175. Schmidt P. W. Small-angle scattering studies of disordered, porous and fractal systems. *Journal of Applied Crystallography*. 1991. Vol. 24, No. 5. P. 414-435.

176. Nystrom B., Walderhaug H., Hansen F. K. Dynamic crossover effects observed in solutions of a hydrophobically associating water-soluble polymer. *The Journal of Physical Chemistry*. 1993. Vol. 97, No. 29. P. 7743-7752.

177. Riabtseva A., Mitina N., Boiko N., Garasevich S., Yanchuk I., Sroika R., Slobodyanyuk O., Zaichenko A. Structural and colloidal-chemical characteristics of nanosized drug delivery systems based on pegylated comb-like carriers. *Chemistry and Chemical technology*. 2012. Vol. 6, No. 3. P. 291-295.

178. Василенок Ю. И., Давыдов Б. Э., Кренцель Б. А., Сажин Б. И. О донорноакцепторномм взаимодействии галоидов с полистиролом, поливинилтолуолом и сополимерами стирола с α-метилстиролом и β-винилфталином. *Высокомолекулярные соединения*. 1965. Т. 7, №. 4. С. 626-633 179. Cassimatis D., Bonnin J. P., Theophanides T. Donor–acceptor interactions in Friedel–Crafts systems. The CH3COCI• AlCl3 addition compound. *Canadian Journal of chemistry*. 1970. T. 48, №. 24. C. 3860-3871.

180. Nonlinear Optics of Organic Molecules and Polymers / edited by Nalwa H. S., Miyata S. Boca Raton: CRC Press, 1996. 896 p.

181. Advances in Kinetics and Mechanism of Chemical Reactions / edited by ZaikovG. E., Valente A. J. M., Iordanskii A. L. CRC Press, 2013. 238 p.

182. Beyene H. D., Tadesse E. Study of solvent effect on UV-visible spectra of a newly synthesized Azo-Dye, 2-(3-Carboxyl-4-Hydroxylphenyl)-1-(4-Nitrophenyl) diazene (PNASA). *Inter J Tech Enhancements Emerg Eng Res (IJTEEE)*. 2014. Vol. 2, No. 12. P. 23-29.

183. Sohn E. H., Ha J. W., Lee S. B., Park I. J. Tuning surface properties of poly(methyl methacrylate) film using poly(perfluoromethyl methacrylate)s with short perfluorinated side chains. *Langmuir*. 2016. Vol. 32, No. 38. P. 9748-9756.

184. Kondinskaia D. A., Gurtovenko A. A. Supramolecular complexes of DNA with cationic polymers: The effect of polymer concentration. *Polymer*. 2018. Vol. 142. P.277-284.

185. Schmaljohann D. Thermo-and pH-responsive polymers in drug delivery. *Advanced drug delivery reviews.* 2006. Vol. 58, No. 15. P. 1655-1670.

186. Stuart M. A. C., Huck W. T. S., Genzer J., Müller M., Ober C., Stamm M., Sukhorukov G. B., Szleifer I., Tsukruk V. V., Urban M., Winnik F., Luzinov I., Minko S. Emerging applications of stimuli-responsive polymer materials. *Nature materials*. 2010.Vol. 9, No. 2. P. 101 – 113.

187. Kayitmazer A. B., Seeman D., Minsky B. B., Dubin P. L., Xu Y. Protein– polyelectrolyte interactions. *Soft Matter*. 2013. Vol. 9, No. 9. P. 2553-2583.

188. Becker A. L., Henzler K., Welsch N., Ballauff M., Borisov O. V. Proteins and polyelectrolytes: A charged relationship. *Current Opinion in Colloid & Interface Science*. 2012. Vol. 17, No. 2. P. 90-96.

189. Silva R. A., Urzúa M. D., Petri D. F. S., Dubin P. L. Protein adsorption onto polyelectrolyte layers: effects of protein hydrophobicity and charge anisotropy. *Langmuir*. 2010. Vol. 26, No. 17. P. 14032-14038.

190. Papagiannopoulos A., Vlassi E., Pispas S., Jafta C. J. Tuning the solution organization of cationic polymers through interactions with bovine serum albumin. *Physical Chemistry Chemical Physics*. 2017. Vol. 19, No. 28. – C. 18471-18480.

191. Cousin F., Gummel J., Ung D., Boué F. Polyelectrolyte– protein complexes: structure and conformation of each specie revealed by SANS. *Langmuir*. 2005. Vol. 21, No. 21. P. 9675-9688.

192. Wilson L.J., Adcock-Downey L., Pusey M. L. Monomer concentrations and dimerization constants in crystallizing lysozyme solutions by dialysis kinetics, *Biophysical Journal*. 1996. Vol. 71, No. 4. P. 2123-2129.

193. Ding F., Zhao G., Huang J., Sun Y., Zhang L. Fluorescence spectroscopic investigation of the interaction between chloramphenicol and lysozyme. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2009. Vol. 44, No. 10. P. 4083–408.

194. Qin P., Sub B., Liu R. Probing the binding of two fluoroquinolones to lysozyme: a combined spectroscopic and docking study. *Molecular BioSystems*. 2012. Vol. 8. P. 1222–1229.

195. Basha M. Nanotechnology as a promising strategy for anticancer drug delivery. *Current drug delivery*. 2018. Vol. 15, No. 4. P. 497-509.

196. Pérez-Herrero E., Fernández-Medarde A. Advanced targeted therapies in cancer: drug nanocarriers, the future of chemotherapy. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*. 2015. Vol. 93. P. 52-79.

197. Andonova V. Synthetic Polymer-Based Nanoparticles: Intelligent Drug Delivery Systems. *Acrylic Polymers in Healthcare* / edited by Reddy B.: IntechOpen, 2017. P.101-125.

198. Bogdanenko E. V., Ibragimova, M. Y., Zinnatullina, E. T., Shakirova, R. I., Khramova, A. Y., Zhdanov, R. I. Gene transfer to mice organs using non-viral systems for targeted delivery with different hydrophobicity and with lactose addressing group. *Cellular Transplantation & Tissue Engineering*. 2012. Vol. 7, No. 3. P. 29-33.

199. Рибалка О., Поліщук С., Кірдогло Є., Моргун Б. Генетичні та селекційні критерії створення сортів голозерного ячменю харчового напряму. *Фізіологія та біохімія культурних рослин*. 2013. Vol.45, № 3. С. 187-204.

200. Ільїчов О., Ільїчов Ю., Чигрин А. Сирійські зразки голозерного ячменю як джерело нового вихідного матеріалу для селекції в лісостепу України. *Вісник Полтавської державної академії*. 2011. Т. 3. С. 30-36.

201. Ibrahim H. R., Kato A., Kobayashi K. Antimicrobial effects of lysozyme against gram-negative bacteria due to covalent binding of palmitic acid. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 1991. Vol. 39, No. 11. P. 2077-2082.

202. Декина С. С., Романовская И. И., Громовой Т. Ю. Влияние полимеров на процессы ассоциации молекул лизоцима. *Biopolymers and Cell*. 2011. Т. 27, № 6. С. 442 – 445.

203. Lesnierowski G., Kijowski J., Cegielska-Radziejewska R. Ultrafiltrationmodified chicken egg white lysozyme and its antibacterial action. *International journal of food science & technology*. 2009. Vol. 44, No. 2. P. 305-311

204. Ganguli S., Yoshimoto K., Somita T., Sakuma H., Matsuoka T., Shiraki K., Nagasaki Y. Regulation of lysozyme activity based on thermotolerant protein/smart polymer complex formation. *Journal of the American Chemical Society*. 2009. Vol. 131, No. 18. P. 6549-6553.

205. Lucius M., Falatach R., McGlone C., Makaroff K., Danielson A., Williams C., Berberich J. Investigating the impact of polymer functional groups on the stability and activity of lysozyme–polymer conjugates. *Biomacromolecules*. 2016. Vol. 17, No. 3. P. 1123-1134.

206. Cegielska-Radziejewska R., Leśnierowski G., Kijowski J. Antibacterial activity of lysozyme modified by the membrane technique. *Electronic Journal of Polish Agricultural Universities*. 2003. Vol. 6, No. 2.

207. Romanovskaya I. I., Davidenko T. I., Dekina S. S., Pashkin I. I., Andronati S. A. Immobilization of biologically active substances with an aim of potential diagnostic and medicinal means creation. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*. 2009. Vol. 3, No. 27. P. 69–78.

Додаток

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

Статті у наукових фахових виданнях України:

1. Антимікробні природно-синтетичні кополімери на основі ксантанової камеді / О. Л. Паюк, О. С. М'ягкота, З. Я. Надашкевич, О. З. Комаровська-Порохнявець, О. С. Заіченко // Вісник Національного університету «Львівська політехніка». Серія: Хімія, технологія речовин та їх застосування. 2016. № 841. С. 410–418. (Особистий внесок: синтез та дослідження полімерів на основі полісахаридів та систем доставки антимікробних ліків, обговорення результатів, написання статті).

2. Синтез нових функціональних похідних кумінового спирту / Н. І. Кінаш, О. Л. Паюк, Л. В. Долинська, З. Я. Надашкевич, О. І. Гевусь // Вісник Національного університету «Львівська політехніка». Серія: Хімія, технологія речовин та їх застосування. 2017. № 868. С. 40–44. (Особистий внесок: дослідження реакційної здатності похідних кумінового спирту у реакціях передачі на зростаючий полімерний ланцюг, обробка експериментального матеріалу, обговорення результатів та участь у написанні статті).

3. Телехелатні олігопероксиди з бічними поліетилен гліколевими ланцюгами та сурфактанти блочно-розгалуженої будови на їх основі / О. Л. Паюк, Н. Є. Мітіна, З. Я. Надашкевич, Н. І. Кінаш, О. С. Заіченко // Вісник Національного університету «Львівська політехніка». Серія: Хімія, технологія речовин та їх застосування. 2018. № 886. С. 213–219. (Особистий внесок: синтез телехелатних олігомерів з кінцевою пероксидною групою, дослідження їх властивостей, написання статті).

4. Гребенеподібні поліетиленглікольвмісні олігомерні сурфактанти з кінцевими реакційноздатними групами / О. Л. Паюк, Н. Є. Мітіна, Н. І. Кінаш, А. Б. Якимович, О. І. Гевусь, О. С. Заіченко // Український хімічний журнал. 2018. Т. 84, № 10. С. 98 – 106. (Особистий внесок: синтез амфіфільних

гребенеподібних ПЕГ-вмісних макромолекул з кінцевою функціональною групою, дослідження їх властивостей, обробка результатів експериментів, написання статті).

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

5. Fluorine-containing polyamphiphiles of block structure constructed from synthetic and biopolymer blocks / **O. L. Paiuk**, N. Ye. Mitina, O. S. Myagkota, K. A. Volianiuk, N. Musat, G. Z. Stryganyuk, A. S. Zaichenko // Biopolymers & Cell. 2018. Vol. 34, N_{2} 3. P. 207–217. (Особистий внесок: синтез фторовмісних амфіфільних кополімерів, дослідження їх колоїдно-хімічних характеристик, одержання триблок-кополімерів з олігонуклеотидним блоком, обробка експериментальних даних, написання статті).

6. Структура та колоїдно-хімічні властивості полімерних поверхневоактивних речовин на основі поліетиленгліколь-вмісних макромерів / О. Л. Паюк, Н. Є. Мітіна, А. О. Рябцева, В. М. Гарамус, Л. В. Долинська, З. Я. Надашкевич, О. С. Заіченко // Вопросы химии и химической технологии. 2018. № 6. С. 63-71. (Особистий внесок: синтез ПЕГ-вмісних гребенеподібних полімерів різної мікроструктури, дослідження їх колоїдно-хімічних властивостей, обробка експериментальних даних, написання статті).

7. Target synthesis of functional biocompatible nanocomposites with "coreshell" sturcture / Zaichenko A., Mitina N., Miagkota O., Hevus O., Bilyi R., Stoika R., **Payuk O.**, Nadashkevych Z., Voloshinovskii A. // Chemistry & Chemical Technology. 2018. Vol. 12, N° 1. P. 29–42. (Особистий внесок: дослідження колоїдно-хімічних характеристик водних дисперсій люмінесцентних частинок з прищепленою гідрофільною оболонкою, участь у написанні статті).

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

8. Fluorine-containing block/branched polyamphiphiles forming bioinspired complexes with biopolymers / **O. Paiuk**, N. Mitina, M. Slouf, E. Pavlova, N. Finiuk, N. Kinash, A. Karkhut, N. Manko, T. Gromovoy, O. Hevus, Yu. Shermolovich, R.

Stoika, A. Zaichenko // Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. 2019. Vol. 174. P. 393-400. (Особистий внесок: синтез амфіфільних диблок-кополімерів з фторалкіл метакрилатним блоком та дослідження їх колоїдно-хімічних властивостей, особливостей формування комплексів з біополімерами, написання статті).

Статті у інших наукових періодичних виданнях України:

9. Histomorphology of organs activity of some enzymes in mice after immunization with polymer based on acrylic acid or aluminium hydroxide as adjuvants / M. R. Kozak, Yu.V. Martyn, A. V. Oliynyk, N. V. Kuzmina, D. D. Ostapiv, **O. L. Pajuk**, N. E. Mitina, O. S. Zaichenko, V. V. Vlizlo // Біологія тварин = The Animal Biology. 2018. Vol. 20, №1. Р. 54 – 59. (Особистий внесок: синтез та дослідження колоїдно-хімічних характеристик систем доставки біологічно-активних речовин, участь у написанні статті).

Заявка на винахід:

10. Етери та естери кумінового спирту як передавачі кінетичного ланцюга в радикальній полімеризації / О. І. Гевусь, Н. І. Кінаш, О. С. Заіченко, Н. Є. Мітіна, О. С. М'ягкота, О. Л. Паюк // Заявка на винахід а 201706626 від 26.06.2017. (Особистий внесок: дослідження реакцій передачі кінетичних та матеріальних полімерних ланцюгів на функціональні передавачі ланцюга, аналіз отриманих результатів).

Апробація основних результатів дисертації:

11. Волянюк К. А., **Паюк О. Л.**, М'ягкота О. С. Фтор- та ПЕГ- вмісні полімери блочно-гребенеподібної будови: синтез, структурні та колоїдно-хімічні властивості // ІХ Українська наукова конференція студентів, аспірантів і молодих вчених «Хімічні проблеми сьогодення». – Вінниця, 2016. С. 220. (Особистий внесок: синтез та дослідження властивостей блочно-гребенеподібних кополімерів, подання повідомлення).

12. М'ягкота О. С., Волянюк К.А., **Паюк О.Л.**, Мітіна Н.Є., Кінаш Н.І., Решетняк О.В., Заіченко О.С. Синтез та властивості поверхнево-активних полімерів блочно-розгалуженої будови на основі ПЕГ- та фторовмісних

макромерів // VIII Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання - 2016». – Харків, 2016. С. 142. (Особистий внесок: синтез та дослідження властивостей блочно-гребенеподібних кополімерів, подання повідомлення).

13. **Paiuk O.L.,** Volianiuk K.A., Miagkota O.S., Mitina N.Ye., Zaichenko A.S. Synthesis and properties of amphiphilic block polymers with F- and PEG-contained side chains // Book of Abstracts International research and practice conference "Nanotechnology and nanomaterials" (NANO-2016).— Lviv, 2016. P. 189. (Особистий внесок: синтез та дослідження властивостей блочно-гребенеподібних кополімерів, подання повідомлення).

14. Miagkota O., Supruniuk P., **Paiuk O.**, Nadashkevich Z., Hevus O., Mitina N., Zaichenko A. Kinetic properties of radical polymerization initiated by Ce⁴⁺ - aliphatic alcohol redox system // Міжнародна науково-технічна конференція «Сучасні технології одержання та переробки полімерних матеріалів». – Львів, 2016. – С. 70. (Особистий внесок: синтез та дослідження полімерів, подання повідомлення).

15. Паюк О. Л., Волянюк К. А., Фінюк Н. С., М'ягкота О. С., Надашкевич 3. Я., Мітіна Н. Є., Заіченко О. С. Нові невірусні полімерні носії нуклеїнових кислот на основі полі(ПЕГ-метакрилат) - блок-полі(ДМАЕМ) // VIII Міжнародна науково-технічна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених "Хімія та сучасні технології". – Дніпро, 2017. – Т. 3, С. 19. (Особистий внесок: синтез полікатіонвмісних блок-кополімерів та дослідження їх властивостей, подання повідомлення).

16. **Paiuk O. L.,** Volianiuk K. A., Finiuk N. S. Miagkota O. S., Nadashkevych Z. Ya., Mitina N. Ye., Zaichenko A. S. Block/comb-like copolymers of perfluorochemical and dimethyl amino ethyl methacrylates as vectors for DNA delivery // Book of Abstracts VI International research and practice conference "Nanotechnology and nanomaterials" (NANO-2017). – Chernivtsi, Ukraine, 2017. – P. 640. (Особистий внесок: синтез полікатіонвмісних блок-кополімерів та дослідження їх властивостей, написання тез та представлення доповіді).

17. Zaichenko A. S., Mitina N. E., **Paiuk O. L**., Volianiuk K. A., Stoika R. S., Shermolovich Y. G., Hevus O. I., Grygorchak I. I. Designing and controlled assemblage of block and branched polymeric surfactants and supramolecular structures in liquids and on surfaces: potentials of application // Book of Abstracts International conference "Italian-Nordic Polymer Future". – Pisa, Italy, 2017. – P. 57. (*Особистий внесок: синтез кополімерів*).

18. Волянюк К. А., **Паюк О. Л.**, Мітіна Н. Є., Заіченко О. С., Решетняк О. В. Фторвмісні кополімери блочно-розгалуженої будови для біомедичного застосування // VII Міжнародна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених з хімії та хімічної технології. – Київ, 2018. - С. 74. (Особистий внесок: синтез кополімерів, написання повідомлення).

19. Paiuk O., Volianiuk K., Finiuk N., Sobko I., Shermolovich Yu., Mitina N., Stoika R., Zaichenko A. Block/comb-like copolymers with fluoroalkyl side chains for biomedical application // Book of Abstracts International research and practice conference "Frühjahrssymposium FJS – 2018". – Konstanz, Germany, 2018. – P. 167. (Особистий внесок: синтез та дослідження кополімерів, написання тез та представлення доповіді).

20. Волянюк К. А., Паюк О. Л., Мітіна Н. Є., Заіченко О. С., Решетняк О. В. Гетеротелехелатні полімери на основі N-вінілпіролідону з фторованим та епоксидним фрагментами // XIII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії. – Харків, 2018. – С. 33. (Особистий внесок: синтез кополімерів та дослідження їх властивостей, подання повідомлення).

21. **Paiuk O.,** Volianiuk K., Sobko I., Nadashkevych Z., Mitina N., Zaichenko A. Synthesis, properties and application of amphiphilic copolymers based on poly(fluoroalkylmethactylate)s with terminal peroxide group // Book of Abstracts 7th International youth science forum "LITTERIS ET ARTIBUS". - Lviv, Ukraine, 2017. – P. 50. (*Особистий внесок: синтез та дослідження кополімерів, написання тез та представлення доповіді*).

22. Zaichenko A., Mitina N., Harhay K., **Paiuk O.**, Kinash N., Hevus O. Molecular assemblage of block/comb-like polyamphiphils and self-assemblies in

liquids and on surfaces // IX Міжнародна науково-технічна конференція «Поступ в нафтогазопереробній та нафтохімічній промисловості». – Львів, 2018. – С. 159 - 160. (Особистий внесок: синтез кополімерів та дослідження їх властивостей, подання повідомлення).

23. Zaichenko A., Mitina N., Harhay K., **Paiuk O.**, Kinash N., Hevus O. Molecular "LEGO-like" assemblage of functional polyamphiphils of block/branched structures // Міжнародна наукова конференція «Молекулярна інженерія та комп'ютерне моделювання для нано- і біотехнологій: від наноелектроніки до біополімерів». – Черкаси, 2018. – С. 130 - 132. (Особистий внесок: синтез кополімерів та дослідження їх властивостей).

24. **Paiuk O.,** Volianiuk K., Mitina N., Riabtseva A., Haramus V., Dolynska L., Nadashkevych Z., Zaichenko A. Structure and colloidal-chemical properties of comblike polyethylene glycol-containing amphiphiles // Book of Abstracts Conference of young scientists at East West Chemistry Conference – 2018.– Lviv, Ukraine, 2018. – P. 77. (Особистий внесок: синтез та дослідження кополімерів, написання тез та представлення доповіді).

25. Paiuk O., Mitina N., Slouf M., Pavlova E., Finiuk N., Kinash N., Manko N., Gromovoy T., Hevus O., Shermolovich Yu., Stoika R., Zaichenko A. Fluorinecontaining block/branched polyamphiphils forming bioinspired complexes with biopolymers // Book of Abstracts International conference "East West Chemistry Conference – 2018". – Lviv, Ukraine, 2018. – P. 102. (Особистий внесок: синтез фторовмісних кополімерів та дослідження їх властивостей, написання та представлення доповіді).

26. Zaichenko O., Mitina N., **Paiuk O**., Hevus O., Harhay K., Kinash N., Finyuk N., Stoika R. Functional Block, Comb-like and Block/Branched Polyamphiphils: Combined Radical and Non-radical Routes of Controlled Synthesis // Book of Abstracts International conference "East West Chemistry Conference – 2018". – Lviv, Ukraine, 2018. – P. 49. (Особистий внесок: синтез кополімерів та дослідження їх властивостей, подання повідомлення).

27. Mitina N., Paiuk O., Riabtseva A., Finiuk N., Miagkota O., Skorohyd N.,

Harhay N., Kinash N., Stoika R., Zaichenko A. Bioactive Drug and DNA Bearing Functional Self-Assemblies Formed by Block, Branched and Block/Branched Polymeric Surfactants // Book of Abstracts International conference "East West Chemistry Conference – 2018".– Lviv, Ukraine, 2018. – P. 88. (Особистий внесок: синтез кополімерів, подання повідомлення).

28. Zaichenko A., Mitina N., **Paiuk O.**, Volianiuk K., Kinash N., Harhay K., Kit Yu., Finyuk N., Hevus O., Stoika R. Bio-Inspired Functional Polymeric Amphiphils and Self-Assemblies Formed with Drugs, Peptides, Oligonucleotides and Nucleic Acids // Book of Abstracts International conference "East West Chemistry Conference – 2018".– Lviv, Ukraine, 2018. – P. 100. (Особистий внесок: синтез кополімерів, подання повідомлення).

29. Паюк О. Л., Волянюк К. А., Мітіна Н. Є., Кінаш Н. І., Гевусь О. І., Заіченко О. С. Нові підходи до синтезу блок-кополімерів: дизайн та контрольована збірка полімерів комплексної архітектури // ІХ Міжнародна науково-технічна конференція «Хімія та сучасні технології». – Дніпро, 2019. Т. ІІ. – С. 25. (Особистий внесок: синтез кополімерів комплексної архітектури, подання повідомлення).