

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
Національний університет "Львівська політехніка"

НАГОРНЯК МИХАЙЛО ІГОРОВИЧ



УДК 541.64; 544.773.432; 66.095.26-922.3

**Синтез та дослідження властивостей поліестерів на основі N-
похідних глютамінової кислоти та полісахаридів**

02.00.06 - хімія високомолекулярних сполук

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Львів-2017

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі органічної хімії Національного університету "Львівська політехніка" Міністерства освіти і науки України.

Науковий керівник: доктор хімічних наук, старший науковий співробітник
Самарик Володимир Ярославич,
Національний університет "Львівська політехніка",
провідний науковий співробітник кафедри органічної хімії.

Офіційні опоненти: доктор хімічних наук, професор
Рябов Сергій Володимирович
Інститут хімії високомолекулярних сполук
НАН України,
завідувач відділу модифікації полімерів;

доктор хімічних наук, професор
Аксіментьєва Олена Ігорівна
Львівський національний університет імені І.Франка,
головний науковий співробітник кафедри фізичної та колоїдної хімії.

Захист відбудеться 22 травня о 16:00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.052.01 у Національному університеті "Львівська політехніка" (79013, м. Львів, пл. Св. Юра 3/4, корпус 8, аудиторія 240).

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

Автореферат розісланий «21» квітня 2017 р.

Учений секретар спеціалізованої
вченої ради Д 35.052.01



Будішевська О.Г.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Дисертаційна робота присвячена модифікації полісахаридів за реакцією Стегліха та створенню їх нових похідних з розгалуженою та просторово-структурованою будовою макроланцюга. У зв'язку із збільшенням інтересу до відновлювальних джерел сировини хімія полісахаридів в останні десятиріччя набула особливої ваги в дослідженнях наукових груп різного профілю. Значна увага приділяється створенню полімерних матеріалів медичного та біомедичного призначення на основі полісахаридів природного та мікробіологічного походження через їх хімічну модифікацію. Створення нового методу модифікації полісахаридних ланцюгів з метою одержання полімерів з розгалуженою та/або просторово-структурованою природою макромолекул є актуальною задачею хімії високомолекулярних сполук. N-похідні глутамінової кислоти, як модифікуючі агенти дозволяють, одночасно із структуруванням полісахаридних ланцюгів надавати продуктам реакції необхідні, наперед визначені властивості. Зокрема, в літературі описано використання, як замісників, алкільних або поліоксіетиленових фрагментів, що дозволяє регулювати поверхнево-активні властивості та гідрофільно-ліпофільний баланс модифікатив і надавати їм здатність до утворення самостабілізованих водних дисперсій. Крім того, використання глутамінової кислоти та її похідних забезпечує відсутність токсичності продуктів модифікації і продуктів біодеструкції, що є важливою умовою створення полімерних матеріалів медичного призначення, які використовують у вигляді водних дисперсій.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Тема дисертації відповідає науковому напрямку кафедри органічної хімії „Розробка реакційноздатних і ініціюючих систем для функціоналізації (пероксидації) міжфазних поверхонь та формування на них спеціальних полімерних наносхарів і конструювання наповнених композитів та біосумісних, біодеградабельних полімерних матеріалів, модифікації природних речовин”. Дисертація виконана в межах науково-дослідної роботи: «Конструювання тераностиків на основі макромолекул псевдополіамінокислот для моніторингу доставки та вивільнення терапевтичних препаратів» (2013-2014) № держреєстрації 0113U003183. «Конструювання нано- і мікрочастинок ад'ювантів на основі блок-кополімерів природних амінокислот та поліетердіолів для створення вакцин» (2015-2017) № держреєстрації 0115U000442. Автор дисертаційної роботи є одним з виконавців цих тем.

Мета та завдання дослідження. Метою даної роботи є синтез нових біосумісних та біодеградабельних поліестерів на основі N-похідних глутамінової кислоти та декстрину або декстрану з розгалуженою та просторово-структурованою будовою макроланцюга, дослідження їхніх властивостей та властивостей створених на їх основі водних дисперсій.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

- дослідити особливості взаємодії N-похідних глутамінової кислоти різної природи з гідроксильними групами полісахаридів за реакцією Стегліха; встановити структуру та склад продуктів цієї реакції;
- створити методику одержання похідних декстрину та декстрану – поліестерів з розгалуженою та просторово-структурованою будовою макроланцюга, придатних до формування у водному середовищі самостабілізованих дисперсій та мікрогідрогелів;
- на основі досліджень колоїдно-хімічних властивостей одержаних полімерних матеріалів розробити методику одержання самостабілізованих водних дисперсій та дисперсій мікрогідрогелів;
- дослідити колоїдні та термохімічні властивості одержаних водних дисперсій та дисперсій мікрогідрогелів та оцінити можливість використання їх як полімерних матеріалів медичного та біомедичного призначення.

Об'єкт дослідження. Процеси одержання поліестерів на основі N-похідних глутамінової кислоти та полісахаридів за реакцією Стегліха, склад, структура та властивості продуктів даної реакції та створених на їх основі водних дисперсій та дисперсій мікрогідрогелів.

Предмет дослідження. Предметом дослідження є N-похідні глутамінової кислоти (N-стеароїл-, N-лауреїлглутамінова кислота, N-поліоксіетилензаміщена глутамінова кислота з поліоксіетиленовими фрагментами різної молекулярної маси), які виступають як кислотний компонент у реакції Стегліха; декстрин і декстран, що використовуються як спиртові компоненти та властивості естерних та поліестерних продуктів їх взаємодії.

Методи дослідження. ІЧ-, ПМР- та мас-спектрометрія, динамічне світлорозсіювання (DLS), фотоколориметрія, визначення поверхневого натягу, функціональний аналіз, елементний аналіз, термогравіметричний аналіз, диференційно-сканувальна калориметрія, рідинна та гель-проникна хроматографія, об'ємні методи аналізу, електро-хімічні та реологічні дослідження.

Наукова новизна отриманих результатів. Основні наукові результати, висунуті на захист, полягають у тому, що:

- вперше досліджено модифікацію макроланцюгів полісахаридів дикарбоновими кислотами за реакцією Стегліха, досліджено склад та структуру одержаних продуктів;
- вперше показано, що в результаті модифікування макромолекулу полісахаридів N-стеароїлглутаміновою та N-лауреїлглутаміновою кислотами одержано поліестери з розгалуженою будовою макроланцюга, які проявляють поверхнево-активні властивості, а також продукти модифікації з просторово-структурованою будовою макроланцюга, які формують у водних розчинах мікрогідрогелі;
- одержано водні самостабілізовані дисперсії на основі модифікованих полісахаридів з розгалуженою будовою макроланцюга та досліджено їх колоїдно-хімічні властивості, солюбілізацію нерозчинних у воді органічних сполук та сорбцію водорозчинних білків плазми крові;

- досліджено формування мікрогідрогелів на основі просторово-структурованих макромолекул полісахаридів з різним ступенем структурування;

Практичне значення отриманих результатів. В роботі показано можливість використання одержаних продуктів як полімерів медичного призначення. Це проілюстровано створенням на їх основі полімерних препаратів есенціальних мікроелементів, таурину, йоду. Проведено ряд токсикологічних та медико-біологічних досліджень які показали їх ефективність та відсутність токсичності. На основі здійснених досліджень розроблені полімерні матеріали для формування препаратів мікронутрієнтів.

Особистий внесок здобувача Полягає в аналізі літературних джерел, постановці та проведенні експериментів із синтезу розгалужених і просторовозшитих поліестерів та дослідженні їх властивостей. Обговорення, узагальнення експериментального матеріалу та формулювання висновків проводилось автором з д.х.н., с.н.с. Самариком В.Я., д.х.н., проф. Вороновим С.А. та д.х.н., с.н.с. Варваренком С.М. Біохімічні дослідження та оцінка цитотоксичної активності проводились в інституті біології тварин НААН та обговорювались з д.с-г.н., с.н.с. Остапівим Д.Д.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертаційної роботи доповідались на 3-ох вітчизняних та 8-и міжнародних конференціях, а саме: 16th JCF-Frühjahrssymposium (spring symposium), VIII Ukrainian-Polish Conference "Polymers of special applications", International Scientific Congress "Modern directions in chemistry, biology, pharmacy and biotechnology", 17th JCF-Frühjahrssymposium, 18th JCF-Frühjahrssymposium (spring symposium) Всеукраїнська науково-практична конференція «Концепція сталого розвитку та її реалізація», XV наукова конференція «Львівські хімічні читання – 2015», II Міжнародна наукова конференція «Актуальні проблеми хімії та технології органічних речовин» (APCTOS2), , XXIV Українська конференція з органічної хімії, Міжнародна науково-технічна конференція «Сучасні технології одержання та переробки полімерних матеріалів», III Міжнародна науково-практична конференція «Хімічна технологія: наука, економіка та виробництво».

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 6 статей у фахових виданнях України, у тому числі одна в журналі, що входить до наукометричних баз. Опубліковано 16 тез доповідей на українських та міжнародних конференціях, а також патент України на корисну модель.

Структура та об'єм дисертації. Дисертація викладена на 157 сторінках друкованого тексту та складається зі вступу, 6 розділів, що включають 63 рисунків, 24 схеми та 18 таблиць, висновків і списку використаних літературних джерел.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У вступі обґрунтована актуальність теми дослідження, визначено тему, об'єкти та предмет дисертаційної роботи, сформульовано наукову новизну та практичне значення одержаних результатів, визначено особистий внесок здобувача.

Перший розділ присвячений літературному огляду хімії полісахаридів, зокрема, способам їх модифікації. Зроблено огляд сучасних методів одержання полімерів медичного та біомедичного призначення. На основі зробленого літературного огляду сформовано мету дослідження.

В другому розділі описано методики досліджень, та характеристики речовин, які використовуються у роботі.

Третій розділ присвячений дослідженню основних закономірностей перебігу реакції Стегліха за участю гідроксильних груп у складі полісахаридів та карбоксильних груп N-похідних глутамінової кислоти. Розглянуто особливості структури продуктів реакцій в залежності від умов одержання.

У четвертому розділі викладено результати досліджень з розроблення методу одержання поліоксіетиленових N-похідних глутамінової кислоти з поліоксіетиленовими фрагментами різної молекулярної маси. Також розглянуто можливість використання одержаних продуктів, як мономерів для реакції поліконденсації за реакцією Стегліха.

У п'ятому розділі описані дослідження колоїдно-хімічних властивостей одержаних модифікованих поліестерів полісахаридів. Вивчено залежність поверхнево-активних властивостей отриманих поліестерів від їх структури та досліджено особливості формування у водних середовищах самостабілізованих дисперсій. В розділі представлено результати досліджень агрегатної стійкості одержаних водних дисперсних систем, їхньої здатності до солюбілізації Судану (Ш), а також здатності до вивільнення його в олеофазу.

Шостий розділ присвячений пошукам шляхів практичного застосування одержаних полімерних матеріалів. Детально описано дослідження токсичності поліестерів та їх вплив на фізіологічну активність живих організмів.

Основною метою даної роботи є дослідження закономірностей модифікації полісахаридів N-похідними глутамінової кислоти за реакцією Стегліха. Даний процес (схема 1) полягає у приєднанні кислоти за активованої незворотної естерифікації за реакцією Стегліха. Активація відбувається завдяки взаємодії карбоксильної групи з N,N-дициклогексилкарбодімідом (DCC) з утворенням проміжного активованого комплексу. Взаємодія активованого комплексу з гідроксильною групою в присутності N,N-диметиламінопіридну (DMAP) приводить до утворення естеру в м'яких умовах з виділенням N,N-дициклогексилсечовини (DCU).

В літературних джерелах мало висвітлена інформація про закономірності перебігу реакції Стегліха за участю гідроксильних груп цукрів. Тому дослідження естерифікації декстрину і декстрану за реакцією Стегліха, яка може бути ускладнена рядом факторів, які супроводжують полімер-аналогічні перетворення, досліджували на моделях з використанням низькомолекулярних сполук.

З огляду на це, у третьому розділі дисертаційної роботи викладені результати досліджень особливостей взаємодії гідроксильних груп у складі сахарози з оцтовою, стеариною та глутаровою кислотами.

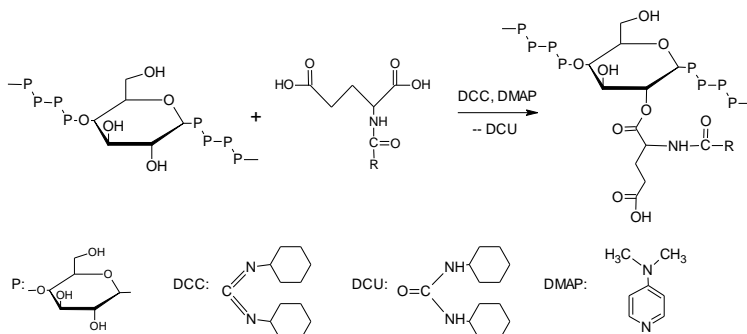


Схема 1. Взаємодія N-заміщеної похідної глутамінової кислоти з глюкопіранозною ланкою за реакцією Стегліха на першій стадії.

Кожна з цих кислот дозволяє вивчити той чи інший аспект перебігу реакції модифікації. Використання оцтової кислоти дозволило дослідити основні напрями перебігу процесу та реакційну здатність вторинних гідроксильних груп цукрів. Зокрема, було встановлено, що крім основного продукту – ацетилюваної сахарози в реакційному середовищі унаслідок побічної реакції нагромаджується N-циклогексил-N-(циклогексилкарбомойл)ацетамід (РА), який є результатом перегрупування активованої форми карбоксильної групи в пасивний амід.

Таблиця.1. Характеристика перебігу процесу ацетилювання сахарози (С) оцтовою кислотою (ОК) за реакцією Стегліха і результати ПМР досліджень складу продуктів реакції. Мольне співвідношення ОК : DCC = 1: 1,1.

Співвідношення		Температура, °С	Вихід DCU, %	Вихід РА на ОК, %	Вихід ацетилюваної сахарози на С, %	Кількість ацетильних залишків на молекулу С	Ефективність *	Заміщення по первинних -ОН групах, %
С : ОК (мол.)	ОН : СООН							
2 : 1	16 : 1	12-15	--	--	33,4	1,3	0,86	27,2
1 : 2	4 : 1		92,1	13,5	76,0	2,0	0,76	17,5
1 : 4	2 : 1	15	93,6	11,1	83,5	3,2	0,67	13,7
		30	87,1	18,5	65,0	2,4	0,39	
		50	85,2	27,6	55,6	1,3	0,18	

* відношення кількості ацетильних груп до теоретично можливих

За даними таблиці 1 основним фактором, що впливає на вихід побічного продукту РА та селективність перебігу основної реакції є температура. Підвищення понад 15°C приводить до значного пониження селективності.

Оптимальним температурним діапазоном проведення реакції можна вважати 12÷15°C. При температурі менше 12 °C відбувається суттєве зниження конверсії, навіть при значному збільшенні часу реакції. У вказаному температурному діапазоні досягається вихід (з врахуванням побічної реакції) більше 95%. На склад продуктів реакції (таб. 1), вагомий вплив має співвідношення реагентів. Зокрема, збільшення карбоксильних груп приводить до збільшення ступеня заміщення і при співвідношенні 4 молекули кислоти на одну молекулу сахарози досягається ацетилювання 3,2.

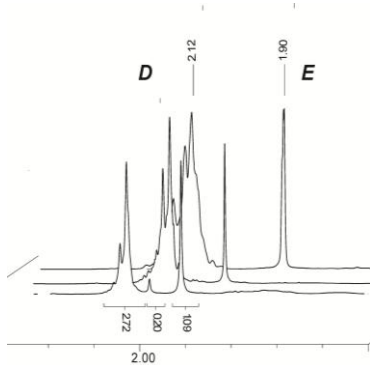


Рис.1. Фрагменти ПМР спектрів продуктів ацетилювання сахарози в області сигналів від метильних груп залишків оцтової кислоти.

Збільшення співвідношення (ОН : COOH), понад 4 хоча і приводить до певного збільшення ступеня ацетилювання але непропорційного.

Якщо під ефективністю ацетилювання розуміти відношення кількості заміщень до їх теоретично можливої кількості, тоді при мольному співвідношенні до 4 : 1 (ОН : COOH) спостерігається ефективність 86 ÷ 67%. Збільшення карбоксильних груп або збільшення температури приводить до суттєвого пониження цього значення.

Дослідження проведені на прикладі сахарози і оцтової кислоти дозволили, оцінити відносну реакційну здатність гідроксильних груп. На рис. 1 наведені у співставленні фрагменти ПМР-спектрів в області сигналів від протонів метильних груп залишків оцтової кислоти. Приведені фрагменти ПМР-спектру (рис. 1) ілюструють, що за даними ПМР-спектроскопії розрізняються заміщення ацетильних залишків за первинними гідроксильними групами (сигнал E зі зміщенням 1,92 м.д.) і вторинними гідроксильними групами (група сигналів D зі зміщенням 2 до 2,2 м.д.). Співвідношення інтегралів цих сигналів демонструє, що лише 14÷30% заміщень проти 37,5% можливих відбувається за участі первинних груп. Одержаний результат демонструє, що в системі яка досліджується, не спостерігається більшої реакційної здатності первинної гідроксильної групи у порівнянні з вторинною.

Дослідження ацилювання сахарози стеариновою кислотою за реакцією Стегліха в аналогічних умовах показали, що використання стеаринової кислоти приводить до зменшення ступеня ацилювання і його ефективності. У цьому випадку, при співвідношенні реагентів 4 : 1 (ОН : COOH) і температурі 15°C спостерігається ступінь заміщення лише 1,3, що є значно нижчим ніж у випадку з оцтовою кислотою в цих же умовах.

Дослідження естерифікації з використанням глутарової кислоти показали, що дана кислота за ступенем та ефективністю заміщення займає проміжне положення між стеариновою і оцтовою. Але більш вагомим результатом дослідження за участю двоосновної кислоти є той факт, що спостерігається

перебіг даної реакції за обома карбоксильними групами. При цьому можлива взаємодія обох карбоксильних груп глутарової кислоти з гідроксильними групами однієї молекули сахарози.

У порівнянні з ацилюванням низькомолекулярних сахаридів оцтовою та стеариною кислотами при ацилюванні полісахаридів N-похідними

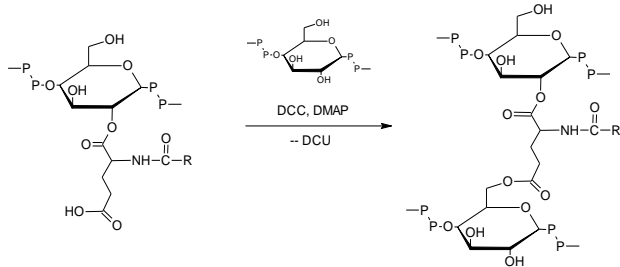


Схема 2. Утворення поліестеру з розгалуженим макроланцюгом.

глутамінової кислоти окрім взаємодії, яка наведена на схемі 1, паралельно відбуваються ще дві реакції. Це реакція перехресного зшивання двох макромолекул полісахариду (схема 2), що приводить до розгалуження ланцюга та реакція перехресного зшивання макромолекул полісахариду (схема 3), які уже були між собою зшиті безпосередньо, або через одну чи декілька макромолекул. З точки зору хімізму, ці дві реакції не відрізняються одна від одної. Але вони приводять до принципово різних за властивостями продуктів реакції. В результаті перебігу реакції за схемою 2 утворюється полімер з розгалуженою (деревовидною) структурою макроланцюга. Такий полімер необмежено набрякає в воді та деяких органічних розчинниках. З огляду на це полімер даної структури далі будемо умовно називати зразками «золь-» фракції.

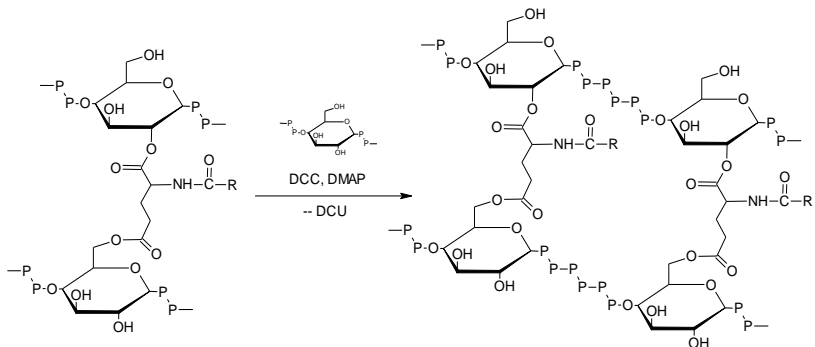


Схема 3. Утворення поліестеру з просторово-структурованою природою макроланцюга.

Перебіг реакції за схемою 3 приводить до утворення полімерного матеріалу з просторово-структурованою будовою макроланцюга. Основною особливістю полімерів цього типу є обмежене набрякання в N,N-

диметилформаміді та воді. З огляду на цю властивість далі полімер такої будови будемо називати «гель-» фракцією.

Таблиця 2. Умови проведення реакції декстрину з N-стеароїлглутаміною кислотою, значення виходу DCU, гель- та золь- фракцій та їх характеристики. Температура 15°C. Загальна концентрація реагентів 12%. Час реакції 22-24 години.

Зразок	Співвідношення ОН : COOH груп	Кількість реагентів на моль декстрину, моль		Вихід, %			Характеристика		
		Кислота	DCC	DCU	Гель-фракція	Золь-фракція	Гель- фракція (H)		Золь-фракція (Z)
							Максималь- на ступінь набрякання у воді **, %	Йодна проба	Йодна проба
DS2*	2:1	0,75	1,65	102	81,8	18,2	нз	-	
DS3	3:1	0,5	1,1	96	66,7	33,3	нз	-	+
DS4	4:1	0,375	0,83	111	65,9	34,1	нз	-	+
DS6	6:1	0,25	0,55	92	70,6	29,4	нз	-	+
DS8	8:1	0,188	0,41	97	69,7	30,3	нз	-	+
DS10	10:1	0,15	0,33	82	73,3	26,7	<5	-	+
DS15	15:1	0,1	0,22	87	82,1	17,9	382	+/-	+
DS20	20:1	0,075	0,17	80	65,1	13,9	~700/д	+	+
DS30	30:1	0,05	0,11	115	55,7	12,4	д	+	+
DS40	40:1	0,038	0,083	110	42,1	9,1	д	+	

*DS2 – синтез декстрину (D) з N-стеароїлглутаміною кислотою (S) при співвідношенні ОН : COOH = 2:1
 ** нз – не змочується водою; д – диспергується

Перетворення карбоксильної групи, яка знаходиться в залишку N-похідної глутамінової кислоти прищепленої до макроланцюга полісахариду (схема 1) не обмежується перетвореннями за схемами 2 та 3. Непродуктивне перегрупування активованої форми карбоксильної групи приводить до утворення фрагменту пасивного аміду у макроланцюгу (схема 4).

В таблиці 2 наведено умови проведення реакції ацилювання декстрину з молярною масою 6800 ÷ 7200 Да N-стеароїлглутаміною кислотою (Glu(St)) в середовищі N,N-диметилформаміду при 15°C та значення виходу продуктів реакції. З наведених даних можна побачити, що за всіх умов в реакційному середовищі присутня як золь- так і гель- фракції. Зі зміною співвідношення реагентів в доволі широких межах змінюється співвідношення між цими фракціями. При цьому, до співвідношення 15 : 1 (ОН : COOH), яке приблизно

відповідає 0,1 молям Glu(St) на моль декстрину спостерігається збільшення частки гель- фракції від 65 до 85%. При тому сумарний вихід золь- та гель- фракцій близький до 100%. При подальшому збільшенні частки декстрину спостерігається зменшення виходу як гель- так і золь- фракцій за рахунок того, що не весь декстрин вступає в реакцію. При співвідношенні 30:1 (OH : COOH), при якому приблизно на моль декстрину припадає 0,05 моль кислоти, кількість декстрину, який не вступив в реакцію становить не менше 30%. Попри те що в реакційній суміші присутній декстрин в значній кількості, в ній же нагромаджується гель- фракція, з виходом не менше 60%. Необхідною умовою утворення гель- фракції є ступінь ацилювання близько двох для значної частини макромолекул декстрину.

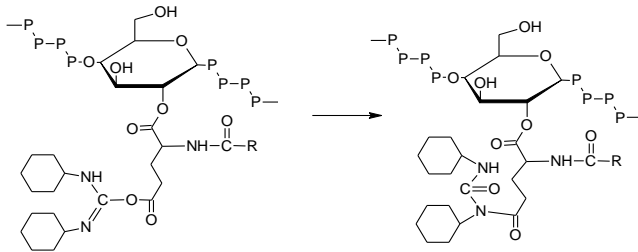


Схема 4. Перегрупування активованої форми карбоксильної групи в пасивну.

В роботі розроблена методика розділення золь- та гель- фракцій, яка ґрунтується на здатності золь- фракції розчинятись в метанолі, а гель- фракції – осаджуватись цим розчинником з водної фази. Дана методика розділення та очистки продуктів реакції передбачає також стадію очистки гель- фракції від декстрину, який не вступив реакцію і осаджується метанолом з водної фази.

Крім виходу золь- та гель- фракцій співвідношенням реагентів визначається не лише вихід продуктів реакції, а і їх склад. В цьому можна переконатись за здатністю зразків гель-фракції до набрякання в воді та проявляти характерну для декстрину позитивну пробу на йод. Зразки DS2H ÷ DS10H практично не набрякають у воді та не проявляють йодної проби. В зразках, які отримані при більшому початковому вмісті декстрину здатність до набрякання у воді стрімко зростає. У зразків DS30H та DS40H вона настільки висока, що її значення не вдається визначити. Під час набрякання ці зразки самовільно диспергуються у воді, при цьому їх набрякання залишається обмеженим. Зрозуміло, що така зміна властивостей зразків гель-фракції може бути пояснена різним ступенем структурування, який закономірно змінюється зі зміною співвідношення реагентів. Слід відмітити, що зразки золь- фракції при всіх співвідношеннях необмежено набрякають в воді і дають позитивну йодну пробу.

Залежність складу поліестерів та їх властивостей від співвідношення реагентів є важливим фактом в ході дослідження даної реакції. Тому було проведено ряд ПМР досліджень складу зразків золь- та гель- фракцій.

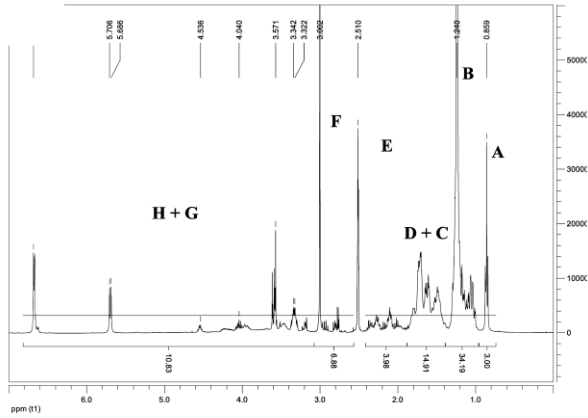


Рис.2. ПМР-спектр зразка DS2Z в дейтерованому диметилсульфоксиді.

На рис. 2. приведений характерний ПМР-спектр на прикладі зразка золь-фракції DS2Z. В роботі показано, що віднесення спектрів повністю підтверджує перебіг реакції ацилювання декстрину Glu(St). По співвідношенню інтегралів сигналів від протонів метильної групи алкільного фрагменту Glu(St) (A) та протонів глюкопіранозних фрагментів (G) можна, розрахувати середню кількість прищеплених фрагментів Glu(St) до однієї молекули декстрину.

Таблиця 3. Характеристика взаємодії декстрину і Glu(St) при температурі 15°C та загальній концентрації реагентів 12% за даними ПМР –спектроскопії та за даними матеріального балансу.

Зразок	Співвідношення при завантаженні		Золь-фракція			Гель-фракція			Ефективність* %	
			Кількість прищеплених молекул Glu(St) до молекул декстрину		Відсоток прищеплених Glu(St) за двома групами	Кількість прищеплених молекул Glu(St) до молекули D				
	OH : COOH	Glu(St):D	Загальна	За двома групами		Загальна (за даними ПМР спектроскопії)	Оцінено за балансом			
					Загальна		За двома групами	Загальна		
DS20	20:1	3,24	5,7	4,3	75,4		3,8	2,8	94,9	81,6
DS10	10:1	6,48	8,7	7,7	88,5	6,5	5,7	5,0	94,3	88,5
DS6	6:1	10,8	12,2	11,1	91,2	9,2	10,2	9,3	95,6	91,2
DS3	3:1	21,6	8,5	1,3	14,9		28,2	4,2	57,4	14,9
DS2	2:1	32,4	16,5	2,4	14,5		35,9	5,2	57,3	14,5

* відсоток прищеплених карбоксильних груп від загальної кількості

Завдяки тому, що непродуктивне перетворення карбоксильної групи (схема 4) приводить до включення в макромолекулу певної кількості циклогесанових фрагментів (сигнал С) вдається провести оцінку частки фрагментів Glu(St), які приєднані за одною карбоксильною групою і не прийняли участі в розгалуженні ланцюга. Результати цих досліджень, разом з відповідними розрахунками, які зроблено на основі матеріального балансу та елементного аналізу (аналіз вмісту нітрогену) дозволили розрахувати параметри структурування макромолекул декстрину (таб. 3). З цих даних можна зробити наступні висновки. Ефективність ацилювання Glu(St) є високою при співвідношеннях OH : COOH груп більших від 6 : 1 та становить вище 95%. При збільшенні кількості карбоксильних груп на одну молекулу декстрину, ефективність різко зменшується. Закономірно, що ефективність заміщення за двома карбоксильними групами Glu(St) завжди менша за ефективність заміщення за однією групою, але особливо це зменшення помітне якщо реакцію проводили при співвідношенні менше як 6:1 (OH : COOH). Мала ефективність заміщення за двома групами (14÷16%) при відносно значній ефективності заміщення (57÷58 %) означає, що до макромолекули полісахариду прищеплюється фрагмент Glu(St), який не приводить до розгалуження макроланцюга (схема 4), але в макромолекулу, при цьому, вноситься сильно олеофільний фрагмент. Закономірно (таб.3), що зменшення кількості кислоти по відношенню до декстрину приводить до зменшення загальної кількості прищеплених залишків Glu(St). В умовах, які досліджувались, для гель- фракції, кількість прищеплених залишків Glu(St) зменшувалась від 40 до 3 на одну молекулу декстрину, та від 17 до 5, у випадку золь- фракції. При аналізі значень прищеплення за двома групами Glu(St) такої закономірності не спостерігали. З даних таблиці 3 видно, що для заміщення за двома групами спостерігається максимум при співвідношенні 6 : 1 (OH : COOH). Важливо відмітити, що хоча кількість заміщення за двома групами у золь- та гель- фракціях не відрізняється, полімер цих двох фракцій проявляє принципово різні властивості. Це зумовлено тим, що макромолекули гель- фракції, в основному, формуються за схемою 3, а формування макромолекули золь-фракції, в основному, обмежується перебігом реакції за схемою 2. При високому вмісті в реакційній суміші кислоти відносно декстрину в формуванні макромолекули вагомий вклад також має реакція перегрупування за схемою 4, а в реакційних сумішах із меншим вмістом кислоти вклад реакції по схемі 4 не є вагомим.

В роботі також описані дослідження з використанням як полісахариду декстрану. Крім того, представлені дослідження у яких замість Glu(St) використовували N-лауреїлглутамінову кислоту (Glu(L)). Показано, що основні закономірності перебігу реакцій, які спостерігались для декстрину і Glu(St) відтворюються також і з використанням вищеназваних реагентів.

Крім вивчення впливу умов проведення реакції естерифікації Стегліха на структуру і склад продуктів описані ряд досліджень її динаміки та впливу основних факторів на швидкість реакції.

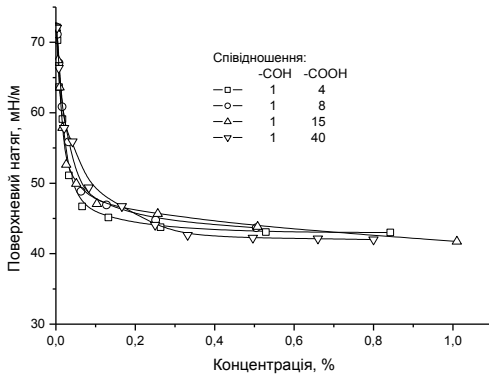


Рис. 3. Ізотерми поверхневого натягу для зразків золь-фракції, які одержані при різному співвідношенні між декстрином та GluSt на стадії одержання.

В роботі проведено дослідження властивостей одержаних зразків золь- та гель-фракцій. Зокрема, було вивчено їх поверхнево-активні властивості. На рис. 3 приведені ізотерми поверхневого натягу водних дисперсій зразків золь- фракції одержаних при різних співвідношеннях. Аналіз цих кривих дозволяє зробити висновок, що полімери золь-фракції мають доволі значні поверхнево-активні властивості. При цьому спостерігаються дві особливості. По-перше, поверхнево активні властивості практично не залежать від умов

отримання зразка, хоча за даними таб. 3 зразки мають суттєво різну ступінь структурування. По-друге, на кривих спостерігається, більш менш виражений злам, який у випадку класичних йоногенних або нейоногенних поверхнево-активних речовин, можна було б трактувати як критичну концентрацію міцелотворення (ККМ). Таким чином, в роботі показано, що поверхнево-активні властивості зразків золь- фракції практично не залежать від ступеня їх структурування. Разом з тим в роботі показано, що здатність понижати поверхневий натяг на межі розділу вода-повітря для зразків золь- фракції суттєво залежить від молекулярної маси алкільного фрагменту замісника в глутаміновій кислоті. Зразки золь- фракції, які були одержані з використанням Glu(L), як структуруючого реагенту продемонстрували пониження поверхневого натягу до 38-40 мН/м, що значно менше, ніж у зразків, одержаних з використанням Glu(St).

Аналогічні дослідження по визначенню поверхневої активності було проведено для зразків гель- фракції. Було встановлено, що дані зразки практично не мають поверхнево-активних властивостей. Поверхневий натяг водних дисперсій гель- фракції понижався тільки до 58 мН/м проти 43÷46 мН/м для відповідних зразків золь- фракції. Статистично значиме пониження поверхневого натягу спостерігалось лише у зразків гель- фракції, які були одержані при співвідношеннях 6 : 1 (OH : COOH) і більше, тобто для зразків, для яких спостерігалось набрякання в воді.

Наявність у зразків золь- фракції поверхнево-активних властивостей зумовлює їх здатність до формування в водних середовищах самостабілізованих агрегатно-стійких водних дисперсій з концентрацією дисперсної фази до 3 %.

В роботі описано дослідження розподілу частинок дисперсної фази методом DLS. На рис. 4 представлені гістограми розподілів частинок дисперсної фази за розміром для зразків золь- фракції, які отримані при різних

співвідношеннях реагентів. На рис.4.а представлені гістограми, які були одержані при концентрації дисперсної фази 0,03 %. Ці концентрації є меншими за концентрацію, при якій спостерігається злам на ізотермі поверхневого натягу (рис.3). Слід відмітити, що не всі зразки золь- фракції формують частинки дисперсної фази в даному діапазоні концентрацій.

Полімери, які одержані при співвідношеннях $\text{ОН} : \text{COOH}$, менших за 6 : 1 здатні формувати частинки дисперсної фази. За даними гістограми гідродинамічний радіус таких частинок становить 70÷170 нм. При цьому спостерігається залежність радіусу частинок від природи зразка. Полімери, які одержані при більшому співвідношенні мають менший радіус. На рис. 4 б приведені гістограми розподілу частинок за розміром при концентрації, яка перевищує концентрацію, при якій на ізотермі поверхневого натягу спостерігається злам. Всі зразки золь- фракції при цих концентраціях формують самостабілізовані частинки. Аналіз гістограм показує, що гідродинамічний радіус частинок для всіх отриманих дисперсій знаходиться в діапазоні 160÷500 нм. Разом з тим, не спостерігається залежності розмірів частинок дисперсної фази від умов одержання зразків, але завжди розмір частинок дисперсної фази при вищих концентраціях значимо більший за розмір частинок того ж зразка при нижчих концентраціях.

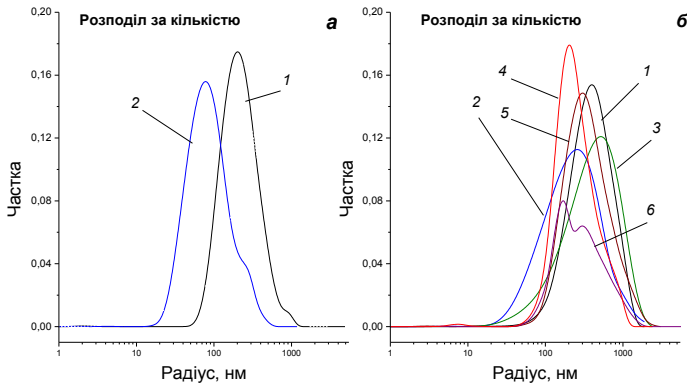


Рис.4. Розподіл розмірів частинок дисперсної фази золь-фракції. а) - частинок дисперсної фази для концентрації до ККМ; б) - частинок при концентраціях більших за ККМ (1 – DS3Z, 2 – DS4Z, 3 – DS6Z, 4 – DS8Z, 5 – DS10Z, 6 – DS20Z)

Аналогічні залежності формування частинок дисперсної фази спостерігаються для зразків золь- фракції у яких як агент структурування використано Glu(L). Таким чином можна стверджувати, що золь- фракція в водних середовищах формує самостабілізовану агрегатно-стійку дисперсію, але механізм формування відрізняється в залежності від способу одержання. В тому випадку, коли синтез зразка проводився при співвідношеннях гідроксильних до карбоксильних груп 8 : 1 і більше, частинки дисперсії формуються за механізмом

гомогенної нуклеації з розчину близького до істинного. При перевищенні концентрації понад $0,025 \div 0,05\%$, що відповідає зламу на ізотермі поверхневого натягу, з розчину формуються частинки дисперсної фази. У тому випадку, коли зразки були одержані при співвідношенні, меншому за $8 : 1$ (ОН : COOH) частинки дисперсної фази присутні у всьому концентраційному діапазоні і формуються в ході диспергування полімеру в водному середовищі. При концентраціях до зламу на ізотермі поверхневого натягу формуються частинки з меншим діаметром. Злам на кривій для цих зразків слід розцінювати як масову перебудову частинок дисперсної фази для зменшення загальної площі дисперсної фази. Така закономірність при формуванні дисперсної фази може бути пояснена особливістю перебігу реакції структурування. Як було показано вище, при високих ступенях заміщення спостерігається значний перебіг побічної реакції (схема 4), яка вводить в структуру макромолекули сильно олеофільні фрагменти, а це в свою чергу зумовлює пониження розчинності макромолекул в воді та сприяє формуванню дисперсної фази в водних середовищах.

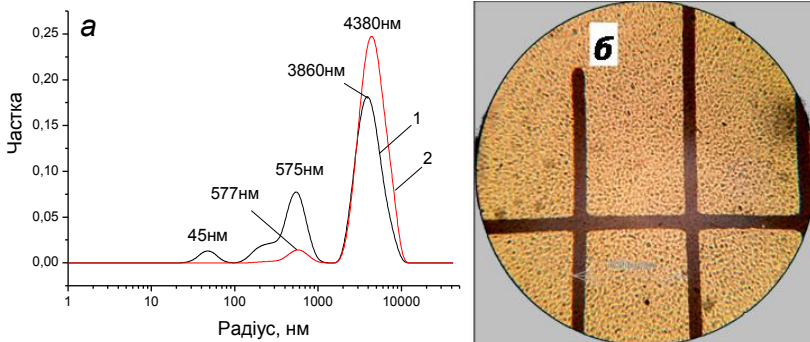


Рис. 5. Гістограма розподілу за розміром (1- по числу, 2- по об'єму) (а) та мікрофотографія частинок дисперсної фази гель-фракції DS15H (б).

По при те, що зразки гель- фракції не мають поверхнево-активних властивостей, частина з них, які були отримані при співвідношенні ОН : COOH більшому за $15 : 1$, здатні формувати в водному середовищі стабільну дисперсію. На рис.5.а наведена гістограма розподілу частинок дисперсної фази водної дисперсії для зразка DS15H, який був одержаний структуруванням декстрину Glu(St) при співвідношенні $15 : 1$ (ОН : COOH). За даними гістограми, основна маса частинок має значний розмір (гідродинамічний радіус $3800 \div 4400$ нм). На рис.5.б представлена мікрофотографія цих частинок в полі зору оптичного поляризаційного мікроскопа, яка підтверджує дані гістограми про формування частинок такого розміру. Слід відмітити, що зразки гель- фракції, які одержані при співвідношеннях гідроксильних до карбоксильних груп від $6 : 1$ до $15 : 1$ при диспергуванні у воді, стабільної в часі дисперсії не утворюють. А зразки, які отримані при ще нижчих співвідношеннях взагалі не диспергуються у воді. Здатність до утворення стабільних дисперсій у воді для цих зразків пов'язана з спроможністю до набрякання в ній. Це підтверджується даними про

набрякання зразків у воді, які наведені в таблиці 2. Таким чином, седиментаційна стабільність частинок золь- фракції такого розміру в водному середовищі визначається їх набряканням, та вирівнюванням густини дисперсної фази та дисперсійного середовища. Виходячи з цього, дисперсії гель- фракції в воді можна вважати мікрогідрогелями.

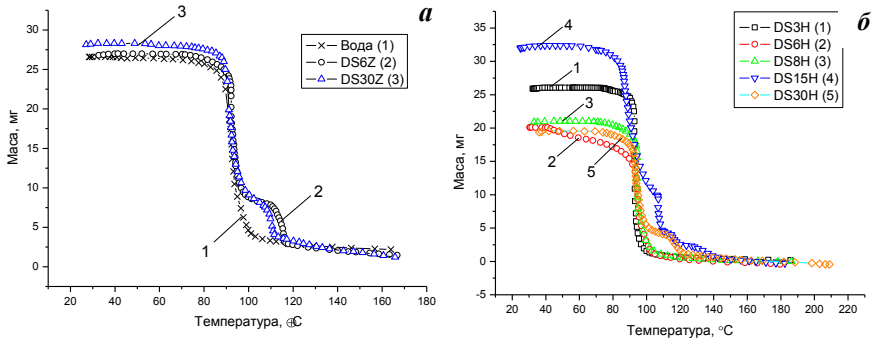


Рис. 6. Термогравіметричні криві втрати води з концентрованих дисперсій зразків (а) золь-, (б) гель-фракцій.

Оскільки взаємодія з водою має вагомe значення в стабілізації частинок дисперсної фази як золь- так і гель- фракції одержаних полімерів, в роботі представлені термогравіметричні дослідження «зв'язаної» сольватаційною взаємодією води з макромолекулами одержаних поліестерів. На рис. 6.а наведені криві втрати маси, що отримані для дисперсій зразків золь- фракції у порівнянні з кривою випаровування води. Аналіз характеру цих кривих дозволяє зробити висновок, що зразки золь- фракції проявляють значну здатність до сольватації її макромолекул водою в широкому діапазоні умов одержання. Кількісні оцінки цих залежностей показують, що сольватується 0,18÷0,21 г води на грам полімеру. Ця кількість становить 82÷94 % від кількості води, яка зв'язується макромолекулами декстрину. Такі результати дозволяють стверджувати, що у зразках золь- фракції практично всі фрагменти декстрину є доступними до гідратації. Слід вважати, що гідратація водою фрагментів декстрину є основою формування структурно-механічного бар'єру, завдяки якому відбувається стабілізація дисперсної фази золь- фракції.

У випадку гель- фракції (рис. 6.б) термогравіметричні криві демонструють, що не всі зразки мають здатність до сольватаційної взаємодії з водою. Серед зразків які тестувались, лише в зразків, які одержані при співвідношенні більше за 15 : 1 (ОН : COOH) спостерігається певна частка «зв'язаної» води. Кількісні оцінки показують, що зразок DS15H зв'язує 54,7 % води від кількості, яку може зв'язувати еквівалентна кількість декстрину. У зразка DS30H ця величина зростає до 84,3 %. Даний факт демонструє, що у випадку гель- фракції, через особливості структури макромолекул, є обмеження сольватаційної взаємодії води з фрагментами декстрину. Відсутність здатності полімеру до такої взаємодії пояснює нездатність частини зразків гель-фракції до

набрякання та формування у водному середовищі мікрогідрогелів через значну ступінь структурування і включення сильно олеофільних фрагментів.

В роботі приведені результати дослідження по солюбілізації частинками дисперсної фази водних дисперсій золь- та гель- фракцій водонерозчинних сполук на прикладі судану (III). Показано, що дисперсні фази як золь- так і гель- фракцій здатні солюбілізувати судан (III) в кількості $0,1 \pm 0,12$ г на грам полімеру. Раніше було показано, що лінійні поліестери на основі Glu(St)/Glu(L) та поліоксіетилену формують дисперсну фазу, яка солюбілізує до 3,5 г судану (III) на грам полімеру за рахунок компактного упакування в їх частинках алкільних фрагментів замісника. З огляду на це можна стверджувати, що структуровані полісахариди з використанням як структуруючих агентів тих самих Glu(St) та Glu(L) не формують відповідних структур за рахунок алкільних фрагментів.

Частинки дисперсної фази водних дисперсій гель- фракції спроможні локалізувати в своєму об'ємі значну кількість водорозчинних білків плазми крові. За даними електрофоретичних досліджень та досліджень осцилометричного титрування водних дисперсій розчином бичачого сивороткового альбуміну показано, що коефіцієнт перерозподілу між розчиненою кількістю альбуміну і кількістю альбуміну, локалізованого в об'ємі дисперсної фази становить 57,9. Для частинок, сформованих на основі золь- фракції ця величина практично втричі менша і становить 21,2. Це означає, що вони проявляють високу здатність до зв'язування альбуміну

Крім вище описаних досліджень в роботі представлені результати досліджень термічної стійкості синтезованих поліестерів одержаних термогравіметричним методом та методом диференційно-скануючої калориметрії.

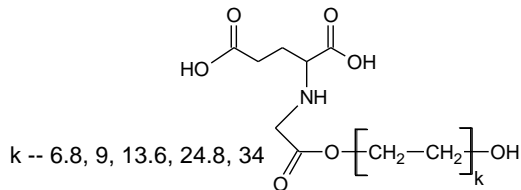


Схема 5. Загальна структурна формула моно заміщеної N-поліоксіетиленової похідної глутамінової кислоти

Окремим розділом в дисертаційній роботі викладено дослідження реакції одержання N-поліоксіетиленових похідних глутамінової кислоти та їх здатності приймати участь в реакціях поліконденсації та структурування за реакцією Стегліха. Неспроможність формувати дисперсію на основі полімеру гель- фракції, що був отриманий при співвідношеннях менших за 15 до 1 (ОН : COOH) спричинила необхідність внесення в продукти реакції гідрофільних елементів з підвищеною здатністю до формування структурно-механічного стабілізаційного бар'єру, якими є фрагменти поліоксіетилену. Для цього проведено дослідження методу одержання N-поліоксіетильованих похідних глутамінової кислоти (схема 5).

Одержання таких похідних розроблено за реакцією N-алкілювання глутамінової кислоти поліоксіетиленовими естерами монохлороцтової кислоти (схема 6). В результаті перебігу даної реакції разом з монозаміщеною N-

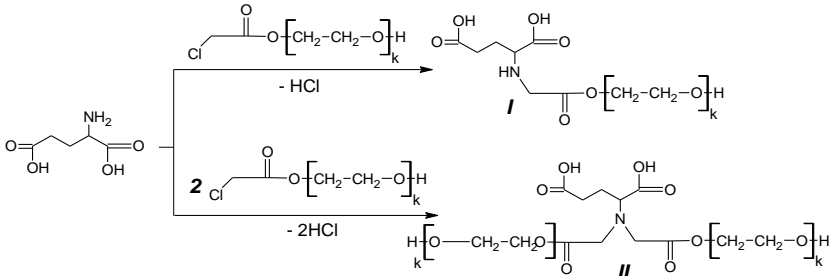


Схема 6. Схема перебігу реакції N-алкілювання глутамінової кислоти поліоксіетиленовим естером хлороцтової кислоти

похідною утворюється, в результаті послідовної реакції, дизаміщений продукт (схема 6). Розроблено методику розділення моно- (*I*) та ди- (*II*) заміщених N-поліоксіетиленових похідних глутамінової кислоти та проведено оптимізацію умов перебігу реакції (час та температура реакції і співвідношення реагентів) з метою збільшення виходу монозаміщеної похідної. Показано, що в оптимальних умовах (температура 80°C, час реакції 20÷25 годин при 3 разовому мольному надлишку глутамінової кислоти) утворюються обидва продукти реакції. Збільшення молярної маси поліоксіетиленгліколю приводить до збільшення виходу дизаміщеного продукту (рис.7).

Завдяки розробленій методиці розділення екстракцією метилетилкетонем, було виділено як моно- так і ди- заміщені похідні глутамінової кислоти. В роботі описано дослідження по взаємодії одержаних N-поліоксіетиленових похідних глутамінової кислоти з полісахаридами за реакцією Стегліха.

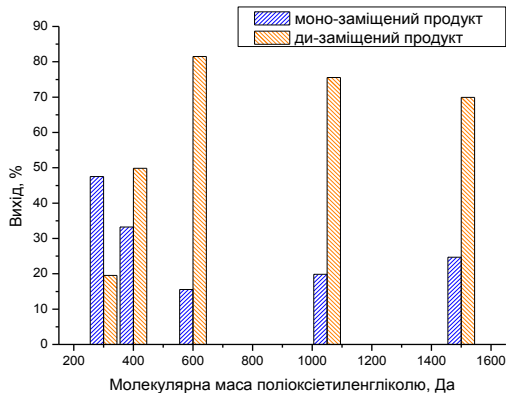


Рис.7. Залежність виходів моно- та ди- N-поліоксіетиленових похідних в залежності від молярної маси поліоксіетиленгліколю

В останньому розділі дисертаційної роботи описані дослідження, спрямовані на пошук шляхів практичного застосування одержаних в межах даної роботи продуктів модифікації полісахаридів N-похідними глутамінової кислоти. Основні зусилля були спрямовані на формування на основі одержаних водних дисперсій препаратів медичного та біомедичного використання. З огляду на це важливим було в'яснити токсичність одержаних полімерних дисперсій. Для дослідження цитотоксичності синтезованих поліестерів вивчали їх вплив на виживання спермій бугаїв. Для цього на 1 мл розбавлених спермій вносили 10, 25 або 50 мкл 1%-ої дисперсії полімеру та фіксували виживання в порівнянні з контрольним зразком спермії. Дві характерні серії спостережень з шести наведені в таблиці 4, з яких можна зробити висновок, що час виживання спермій, при введенні в середовище водних дисперсій одержаних полімерів залишаються на рівні контролю або при підвищених дозах, навіть дещо його переважають. Ці дослідження дозволяють вважати, що одержані полімери не є токсичними, принаймні, на рівні цитотоксичності.

Таблиця 4. Дослідження залежності часу виживання спермії бугаїв від дози введеної в живильне середовище 1% дисперсії зразку DS6Z.

№	Об'єм дисперсії	Час виживання, г	Відсоток від контролю
1	0	120	100 (контроль)
2	10	96	80
3	25	144	120
4	50	168	140
5	0	96	100 (контроль)
6	10	96	100
7	25	120	125
8	35	96	100

На основі одержаних N-поліоксіетиленових похідних глутамінової кислоти розроблено методику одержання комплексних солей есенціальних мікроелементів (Cu, Fe(II), Zn, Mn) (схема 7). Комплексну природу даних солей підтверджено серією досліджень методом УФ-спектроскопії за зсувом полоси поглинання. Одержані комплекси було досліджено як джерела есенціальних мікроелементів для корекції харчування тварин.

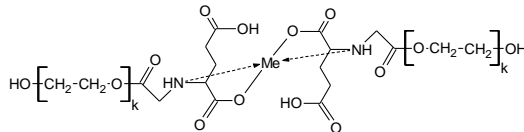


Схема 7. Загальна структурна формула комплексних солей N-поліоксіетиленових похідних глутамінової кислоти.

Для підтвердження їх ефективності було проведено серію досліджень їх впливу на біохімічні характеристики культури живих клітин (спермії бугаїв). Ці дослідження показали, що дози, при яких досягаються нормальні фізіологічні функції клітин є на 2 порядки меншими, ніж дози препаратів, які

використовуються на даному етапі. Крім досліджень на живих культурах клітин, було виготовлено дослідну партію кормів, яку згодовували лабораторним щурам протягом 2 місяців, що дозволяло відслідкувати вплив добавки на їх фізіологію. Цими дослідженнями було показано, що нормальні фізіологічні показники в досліджених тварин забезпечувались при дозі мікроелементів, що менша від аналогів в $10 \div 50$ раз.

Враховуючи одержані дані про фізіологічну активність одержаних препаратів есенціальних добавок в роботі запропоновано препарат пролонгованої доставки Fe^{2+} для подолання його дефіциту при вирощуванні молодняка свиней. Для цього було проведено формування тривимірної сітки при взаємодії декстрину з Glu(St) при співвідношенні 6 : 1 (ОН : COOH) в присутності комплексної солі Fe^{2+} . Виділена гель- фракція такого синтезу вміщує в собі іони Fe^{2+} у вигляді комплексної солі та утворює стабільну в часі водну дисперсію. Після введення в організм такої дисперсії відбувається її біодеструкція з поступовим вивільненням препарату заліза. На даний час препарат пролонгованої доставки Fe^{2+} пройшов цитологічні дослідження, які показали відсутність токсичної дії та високу його фізіологічну активність.

Таблиця 5. Вживання сперміїв та активність сукцинатдегідрогенази за додавання таурину в середовище розрідження еякулятів бугаїв

Дози препарату таурину (мл) у 100 мл розріджувача	n	Вживання, год	n	СДГ, од/год $\times 0,1$ мл сперми
10,0	8	174,0 \pm 13,91	4	70,0 \pm 7,91
5,0	8	174,0 \pm 13,25	4	60,0 \pm 3,54
1,0	8	165,0 \pm 13,71	4	65,0 \pm 7,50
Контроль	8	140,4 \pm 12,88	4	39,0 \pm 6,12

Використовуючи здатність частинок водних дисперсій до перерозподілу між дисперсною фазою та розчинною формою водорозчинних препаратів, на основі золь- фракції зразка DS6Z був створений препарат таурину. Результати частини цитологічних досліджень цього препарату представлені в таблиці 5. Зокрема, введення препарату в середовище розрідження еякулятів продовжує час вживання спермії та значно підвищує активність сукцинатдегідрогенази. На основі цих досліджень подана заявка на винахід «Спосіб підвищення якості та запліднювальної здатності сперміїв бугаїв». Висока фізіологічна активність таурину може бути пояснена збільшенням його проникливості в клітину за рахунок транспортних властивостей полімерних частинок.

Аналогічно до препарату таурину на основі водних дисперсій золь фракції зразка DS15Z та гель-фракції DS30H розроблено препарат йоду, який призначається для компенсації його дефіциту в організмі тварин. На даний час проведені цитологічні дослідження даних препаратів, які показали відсутність їх цитотоксичної дії та фізіологічну ефективність в процесах регулювання дихальної активності клітин через вплив на каскад реакцій вільно-радикального окислення в клітині.

Сукупність цитологічних досліджень на культурах живих клітин та біохімічних досліджень тканин тварин показали, що одержані поліестери можуть бути використані як полімери медичного та біомедичного призначення у вигляді водних дисперсій.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі вирішено наступні науково-практичні завдання:

1. Показано, що в результаті модифікації декстрану та декстрину N-похідними глутамінової кислоти за реакцією Стегліха в м'яких умовах утворюються поліестери з розгалуженою та просторово-структурованою природою макроланцюга.
2. Встановлено, що співвідношення кількості поліестерів з розгалуженою та просторово-структурованою будовою макроланцюга, визначається природою полісахариду та молекулярною масою алкільного фрагменту в N-заміщеній глутаміновій кислоті та співвідношенням реагентів. Використання в синтезі декстрану та N-лауреїлглутамінової кислоти сприяє утворенню поліестерів з розгалуженою структурою макромолекули, вихід яких становить 80÷95%, використання в синтезі декстрину та N-стеароїлглутамінової кислоти сприяє утворенню поліестерів з перехресно-структурованою природою макроланцюга, вихід якого становить 60÷70%.
3. Досліджено особливості перебігу реакції Стегліха за участю гідроксильних груп у складі цукрів. На основі модельних синтезів показано, що вторинні гідроксильні групи у глюкопіранозному фрагменті мають співрозмірну з первинними реакційну здатність в реакції Стегліха. Досліджено ефективність перебігу реакції і показано, що основним чинником, що її визначає є співвідношення реагентів.
4. Показано, що продукти модифікації полісахаридів N-стеароїл- та N-лауреїлглутаміновими кислотами з розгалуженою будовою макроланцюга мають поверхнево-активні властивості та здатні до формування самостабілізованих водних дисперсій. Досліджено залежність розміру дисперсної фази від складу полімеру та умов одержання дисперсії.
5. Показано, що поліестери з перехресно-структурованою природою макромолекул не мають поверхнево-активних властивостей, але, при визначеному ступені структурування, здатні до набрякання у воді та формувати у водному середовищі агрегатно-стійкі дисперсії мікрогідрогелів.
6. Показано, що водні дисперсії поліестерів здатні до сорбції водорозчинних білків плазми крові, встановлено що у випадку бичачого сировоткового альбуміну коефіцієнт перерозподілу в залежності від структури макромолекули становить від 60 до 20; досліджено здатність до сольобілізації нерозчинних в воді органічних речовин.
7. На основі досліджень впливу одержаних дисперсій на виживання клітин спермії бугаїв показана відсутність їх токсичної дії.
8. Біохімічні дослідження на живих клітинах та фізіологічні дослідження на тваринах (лабораторних щурах) показали, що одержані продукти з успіхом можуть бути використані як полімерні основи препаратів мікронутрієнтів.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ ДИСЕРТАЦІЇ ВИКЛАДЕНО В ТАКИХ ПУБЛІКАЦІЯХ:

1. **Nagornyak M.** Modification of polysaccharides by N-derivates of glutamic acid using Steglich reaction / **M. Nagornyak**, N. Figurka, V. Samaryk, S. Varvarenko, M. Ferens, V. Oleksa // Chemistry and Chemical Technology .-2016.-Vol. 10.- No. 4.- P.23-27.

(Особистий внесок здобувача полягає в постановці задачі на дослідження, одержанні експериментального матеріалу, його обробці та написанні статті).

2. **Нагорняк М.І.** Реакційна здатність гідроксильних груп зі складу сахарози в реакції Стегліха / **М.І. Нагорняк**, В.Я. Самарик, М.В. Ференс, І.А. Дронь, С.А. Воронов // Вісник Національного університету «Львівська політехніка», серія «Хімія, технологія речовин та їх застосування» – 2015. – № 812. – С. 69-73.

(Особистий внесок здобувача полягає в одержанні експериментального матеріалу, його обробці та написанні статті).

3. Тарас Р.С. Синтез магнітонаповнених перехресно-зшитих частинок поліестеру на основі похідних глутамінової кислоти, двохатомних спиртів та гліцерину / Р.С. Тарас, В.Я. Самарик, З.Я. Надашкевич, В.В. Ільчук, **М.І. Нагорняк** // Вісник Національного університету „Львівська політехніка”, серія «Хімія, технологія речовин та їх застосування» – 2015. - № 812. – С. 460-464.

(Особистий внесок здобувача полягає в одержанні частини експериментального матеріалу, обробці результатів досліджень, написанні статті).

4. Тарас Р.С. Кополімеризація похідних α - амінокислот з діолами в присутності гліцерину / Р.С. Тарас, **М.І. Нагорняк**, В.О. Ільчук, В.Я. Самарик, С.А. Воронов // Вісник НУ “Львівська політехніка”, Хімія, технологія речовин та їх застосування.- 2014.– №.787.– С. 409-413.

(Особистий внесок здобувача полягає у одержанні експериментального матеріалу та його обробці).

5. Смут А.Б. Гідрогелеві композиції на основі полі-N-гідроксиметилакриламід у модифікованого глутаміновою кислотою / А.Б. Смут, **М.І. Нагорняк**, І.А. Дронь, С.І. Винницька, Н.Г. Носова // Вісник Національного університету “Львівська політехніка”, серія « Хімія, технологія речовин та їх застосування». – 2016. – № 741. – С. 433 – 439.

(Особистий внесок здобувача полягає у одержанні експериментального матеріалу, його обробці та написанні статті).

6. Варваренко С.М. Флуоресцеїновмісні тераностики на основі псевдополіамінокислот для моніторингу доставки та вивільнення лікарських засобів / С.М. Варваренко, В.Я. Самарик, В.В. Влізло, Д.Д. Остапів, Н.Г. Носова, І.Т. Тарнавчик, Н.В. Фігурка, М.В. Ференс, **М.І. Нагорняк** // Полімерний журнал. – 2015. – Т. 37, №2. – С. 193-199.

(Особистий внесок здобувача полягає в одержанні частини експериментального матеріалу та його обробці)

7. Пат. 98749 Україна (на корисну модель), МПК C08G 63/12, C08G 63/668, C08G 77/46, C08G 63/685, C08G 63/66. Спосіб одержання кополіестерів природних двоосновних α -амінокислот та поліетерів гліколів / С. М. Варваренко, В.Я. Самарик, А.С. Воронов, Н.Г. Носова, І.Т. Тарнавчик, Н.В. Фігурка, Р.С.

Тарас, І.А. Дронь, М.В. Ференс, **М.І. Нагорняк**, С.А. Воронов; – № u201411139
заявл. 13.10.14; опубл. 12.05.2015; Бюл. № 9, 4с.

(Особистий внесок здобувача полягає в синтезі зразків кополієстерів)

АНОТАЦІЯ

Нагорняк М.І. Синтез та дослідження властивостей полієстерів на основі N-похідних глутамінової кислоти та полісахаридів.– 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, 2017.

Дисертаційна робота присвячена модифікації полісахаридів за реакцією Стегліха та створенню їхніх нових похідних з розгалуженою та просторово-структурованою будовою макроланцюга. Основна увага приділена опису особливостей взаємодії N-похідних глутамінової кислоти з декстраном та декстрином. Встановлено, що одержані продукти з розгалуженою та просторово-структурованою будовою макроланцюга здатні формувати водні самостабілізовані дисперсії та дисперсії мікрогідрогелів, дисперсність яких залежить від природи полісахариду та ступеню структурування.

Показано, що утворені дисперсії володіють поверхнево-активними властивостями, є нетоксичними, здатні до зв'язування білків, солюбілізації олеофільних речовин та утворювати комплекси з іонами металів. Сукупність властивостей дозволяє використання одержаних продуктів в медичних та біомедичних цілях.

Ключові слова: модифікація полісахаридів, реакція Стегліха, поверхнева активність, дисперсія, декстрин, декстрин, глутамінова кислота.

АННОТАЦИЯ

Нагорняк М.И. Синтез и исследование свойств полиэфиров на основе N-производных глутаминовой кислоты и полисахаридов.– На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.06 - химия высокомолекулярных соединений. - Национальный университет "Львовская политехника", Министерство образования и науки Украины, Львов, 2017.

Диссертация посвящена модификации полисахаридов за реакцией Стеглича и созданию их новых производных с разветвленным и пространственно-структурированным строением макроцепи. В работе отражены особенности протекания данной реакции с ди- и полисахаридами. В основном внимание уделено описанию особенностей взаимодействия N-производных глутаминовой кислоты с декстраном и декстрином. Установлено, что полученные продукты с разветвленным и пространственно-структурированным строением макроцепи способны формировать водные самостабилизированные дисперсии и дисперсии микрогидрогелей, дисперсность которых зависит от природы полисахарида и степени структурирования.

Показано, что полученные дисперсии обладают поверхностно-активными свойствами, являются нетоксичными и способны к связыванию белка плазмы крови. Описанная совокупность свойств позволяет использование полученных продуктов в медицинских и биомедицинских целях.

Ключевые слова: модификация полисахаридов, реакция Стеглиха, поверхностная активность, дисперсия, декстрин, декстрин, глутаминовая кислота.

SUMMARY

Nagorniak M.I. Synthesis and investigation of properties of polyesters based on N-derivatives of glutamic acid and polysaccharides. – On the rights of manuscript..

Thesis for a PhD degree in Chemical Sciences, specialty 02.00.06 – Chemistry of macromolecular compounds. – Lviv Polytechnic National University, Ministry of education and science of Ukraine, Lviv, 2017.

Thesis is devoted to the modification of the polysaccharides by the Steglich reaction and to the creation of their new derivatives with branched and spatially-structured molecular chain. Investigated the Steglich reaction with hydroxyl groups related to the saccharides.

Based on the model synthesis is shown that secondary hydroxyl groups in glucopyranose fragment has the same reactivity of primary and secondary hydroxyl groups. Studied the efficiency of the reaction and shown that the main factor that defines it is the ratio of the reagents. The paper highlights the peculiarities of this reaction with di- and polysaccharides.

The main attention is given to description of the interaction of N-derivatives of glutamic acid with dextran and dextrin. Established that received products with branched and spatially-structured molecular chain are able to form self-stabilized aqueous dispersions and dispersions of micro-hydrogels, dimension of which depends on the nature of saccharide and degree of structuring.

Described the synthesis of N-polyoxyethylene derivatives of glutamic acid and their ability to participate in the reaction of polycondensation and structuring using Steglich reaction.

Biochemical studies on living cells and physiological studies on animals (laboratory rats) shows that the resulting product can be successfully used as a polymer-based applications of micronutrients.

It is shown that the formed dispersions have surface-active properties, are non-toxic and are able to bind proteins. The set of properties allows the use of obtained products in medical and biomedical application.

Keywords: modified saccharides, Steglich reaction, surface activity, dispersion, dextran, dextrin, glutamic acid.