

НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ “ЛЬВІВСЬКА ПОЛІТЕХНІКА”

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

УДК 541.64; 544.777; 541.69/.697

Паюк Олена Леонідівна



**СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНИХ  
БЛОЧНО-ГРЕБЕНЕПОДІБНИХ КОПОЛІМЕРІВ НА ОСНОВІ ПЕГ-  
ТА ФТОРОВМІСНИХ МЕТАКРИЛАТІВ**

02.00.06 – хімія високомолекулярних сполук

**АВТОРЕФЕРАТ**

дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата хімічних наук

Львів – 2019

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Національному університеті “Львівська політехніка”  
Міністерства освіти і науки України.

Науковий керівник: доктор хімічних наук  
**Заїченко Олександр Сергійович**,  
Національний університет  
«Львівська політехніка» МОН України, м. Львів,  
провідний науковий співробітник  
кафедри органічної хімії.

Офіційні опоненти: доктор хімічних наук, професор  
**Желтоножська Тетяна Борисівна**,  
Інститут хімії високомолекулярних сполук  
НАН України, м. Київ,  
старший науковий співробітник  
відділу фізики полімерів.

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

Захист відбудеться «16» грудня 2019 р. о 14<sup>00</sup> годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.052.01 у Національному університеті “Львівська політехніка” за адресою 79013, м. Львів, пл. Св. Юра <sup>3</sup>/<sub>4</sub>, корпус 8, аудиторія 240.

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

Автореферат розісланий «14» листопада 2019 р.

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

*Будішевська О.Г.*

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**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 систем зумовлений тим, що, з одного боку, 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 параметрів. Такі системи цікаві з точки зору розробки різноманітних 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 наночастинок, конструювання наповнених композитів та біосумісних, біодеградабельних полімерних матеріалів; модифікування природних речовин. Дисертація виконана в межах науково-дослідних робіт: ДБ/МТН “Теоретичні засади синтезу нових поліфункціональних реагентів для

конструювання магніто-, термочувливих носіїв лікарських субстанцій та біополімерів” (2013-2015р., № держреєстрації 0113U001352), ДБ/МПК “Нові біологічно активні мінерал-полімерні композиції для кісткової пластики та пункційної вертебропластики” (2016-2017р., № держреєстрації 0116U004137), ДБ/АМФ “Методи молекулярного конструювання амфифільних 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 блочно-гребенеподібної будови з бічними поліетиленгліколевыми (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 блочно-гребенеподібними 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 ПЕГ-вмісних макромерів в присутності функціональних пероксидо-, аміно- або епоксидовмісного передавачів ланцюга (1-ізопропіл-4-[1-(трет-бутилперокси)-1-метилетил]бензену (монопероксин, МП), (4-ізопропілбензил)амін (кумін амін, КА) або 2-[[4-ізопропіл бензил)окси]метил}оксиран (кумін гліцидиловий етер, КГЕ) 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 з білком, нуклеїною кислотою, отримання блочно-гребенеподібних 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 (NВП) та N,N-диметиламіноетил метакрилату (DMAEM) 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  $^1\text{H}$  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 криоелектронна мікроскопія (ТЕМ та криоТЕМ відповідно), малокутове рентгенівське розсіювання (МКРР), кондуктометрія, турбідиметрія. Токсичність та терапевтичну дію водних систем доставки протипухлинних препаратів, лізоциму (ЛІЗ) та нуклеїнових кислот досліджували *in vitro*<sup>1</sup>.

#### **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 фтороалкілними 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 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-

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

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 раковій клітині 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. Заїченком та д.х.н., старшим науковим співробітником Н.Є. Мітіною. Спектральні та 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. Шермолевичем (Інститут органічної хімії НАН України, м. Київ). Мікроскопічні дослідження проводили у співпраці з проф. М. Слоуфом (Інститут Макромолекулярної хімії Чеської АН, м. Прага, Чеська Республіка) та В. О. Глазуною (Донецький фізико-технічний інститут імені О. О. Галкіна). Дослідження морфології міцелярних структур методами рентгеноструктурного аналізу проведено у Центрі бережливих 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: ІХ 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-2017) (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 науково-технічна 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 (Lviv, 2018), Conference of young scientists at East West Chemistry Conference – 2018 (Lviv, 2018); IX Міжнародна науково-технічна конференція «Хімія та сучасні технології» (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.

## **ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

У **вступі** обґрунтовано актуальність напрямку дисертаційних досліджень, сформульовано мету та завдання, показано новизну отриманих експериментальних результатів.

**Перший розділ** містить детальний аналіз літературних джерел, присвячений синтезу кополімерів комплексної архітектури, зокрема графт-полімерів з бічними фтороалкільними або поліетиленгліколевіми ланцюгами, та шляхам практичного використання матеріалів на їх основі.

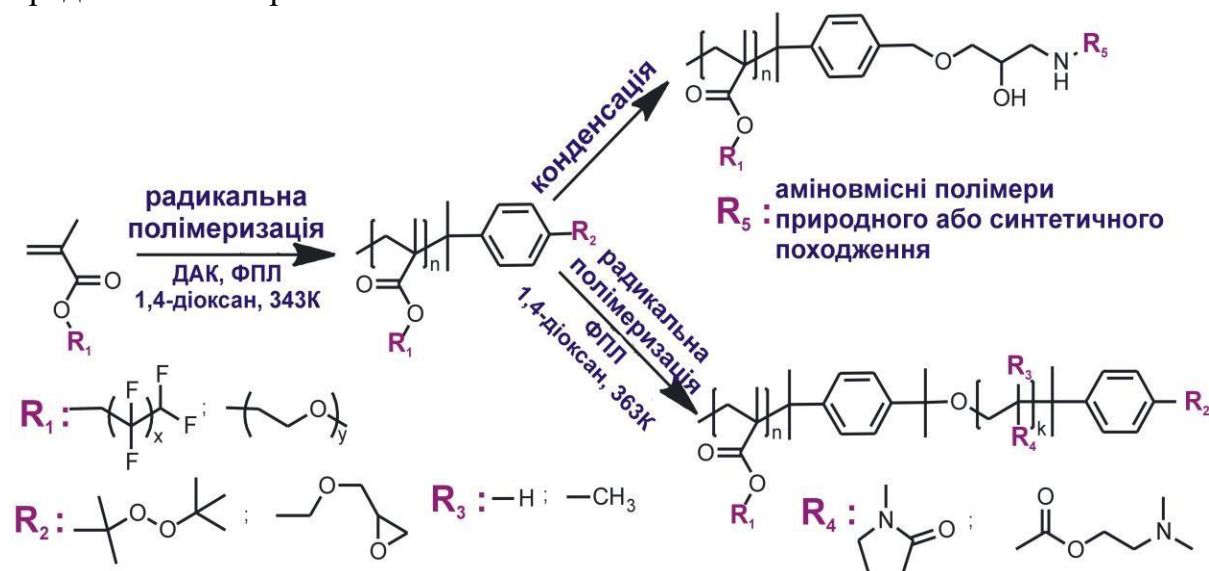
У **другому розділі** подано інформацію про використані реагенти, експериментальні методики синтезу, методики кінетичних досліджень, очищення та характеризувannya полімерів та систем доставки ліків та нуклеїнових кислот.

В роботі використано наступні ПЕГ- або фторовмісні макромери - ПЕГ метил метакрилати з різною довжиною ПЕГ замісника (ПЕГМА246, ПЕГМА475, ПЕГМА950, ПЕГМА1100), фторалкіл метакрилати з різною

довжиною фтороалкільного замісника (4 ланки  $-\text{CF}_2-$  для 2,2,3,3,4,4,5,5-октафторопентил метакрилату (F8MA), 6 ланок – для 2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7-додекафторогептил метакрилату (F12MA), 8 ланок – для 2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9-гексадекафтороніл метакрилату (F16MA).

Пероксидо-, аміно- та епоксидовмісні похідні ізопропілбензену (ІПБ) 1-ізопропіл-4[1-(трет-бутилперокси)-1метил]бензен (монопероксин, МП), (4-ізопропілбензил)амін (кумін амін, КА) та 2-(4-ізопропілбензилокси)метилоксиран (кумінгліцидиловий етер, КГЕ) були використані в якості функціональних передавачів кінетичних та матеріальних ланцюгів.

**Третій розділ** присвячено дослідженню полімеризації та кополімеризації макромерів з ПЕГ або фтороалкільними замісниками, полімеризації функціональних мономерів, ініційованої гребенеподібними полімерами з кінцевим пероксидним фрагментом. Загальну схему цільового синтезу гребенеподібних (ГПП) та отриманих на їх основі блочно-гребенеподібних кополімерів (БГП) з кінцевими реакційними фрагментами представлено на рис. 1.



Стратегія синтезу складається з двох основних стадій – 1) синтезу ГПП полімеризацією макромерів в присутності функціональних передавачів ланцюга (ФПЛ), та 2) синтезу БГП шляхом використання кінцевих груп ГПП для ініціювання радикальної полімеризації НВП або ДМАЕМ в присутності ФПЛ або приєднання гідроксил або аміновмісних сполук синтетичного або природного походження.

Полімеризація макромерів в присутності ФПЛ суттєво відрізняється від встановлених раніше<sup>[2]</sup> закономірностей слабоінгібованої полімеризації вінільних мономерів в присутності МП, для якої характерними є зменшення швидкості полімеризації та молекулярних мас з ростом концентрації ФПЛ у реакційній суміші.

<sup>2</sup> Zaichenko A., Mitina N., Shevchuk O., Rayevska K., Lobaz V., Skorokhoda T., Stoika R. Development of novel linear, block, and branched oligoelectrolytes and functionally targeting nanoparticles. *Pure and Applied Chemistry*. 2008. Vol. 80, No. 11. P. 2309-2326.



Так, гель-ефект, який спостерігається при полімеризації алкілакрилатів (ААК) та фторалкілметакрилатів (FMA), при їх полімеризації в присутності

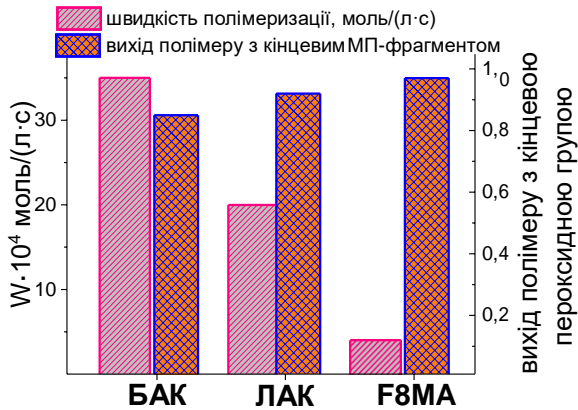


Рис.2. Залежність швидкості полімеризації та виходу полімерів, що містять кінцеві пероксидні групи, від природи акрилатних мономерів ( $[мономер]=1,5$  моль/л,  $[МП]=0,38$  моль/л,  $[ДАК]=0,1$  моль/л, 343 К, 1,4-діоксан)

функціонального передавача ланцюга МП відсутній<sup>[2]</sup>. Зменшення швидкості полімеризації та збільшення виходу цільових полімерів з кінцевим пероксидним фрагментом у ряді бутил акрилат (БАК) < лаурил акрилат (ЛАК) < F8MA при їх полімеризації в присутності МП вказує на зростання в цьому ряді внеску реакцій обриву кінетичних ланцюгів внаслідок утворення малоактивних радикалів в результаті відриву атомів Водню з молекули МП (рис. 2).

Це пояснюється різним впливом алкільних та фторалкільних замісників у досліджуваному ряді акрилатів на реакційну здатність утворюваних ними первинних та полімерних радикалів. Характерною особливістю полімеризації FMA в присутності ФПЛ є залежність механізму обриву радикалів, що ростуть, і молекулярно-масових характеристик отриманих полімерів від довжини замісника. Якщо для F8MA порядок швидкості реакції за концентрацією ініціатора свідчить про переважно лінійний обрив радикалів в результаті передачі на ФПЛ, то при полімеризації F12MA помітно зростає внесок квадратичного обриву, що обумовлює збільшення молекулярних мас та зменшення виходу полімерів з кінцевим пероксидним фрагментом (табл.1).

Таблиця 1.

Кінетичні характеристики полімеризації FMA макромерів в присутності МП ( $[FMA]=1,5$  моль/л,  $[МП]=0,15$  моль/л, 1,4-діоксан, 343К)

Макромер	$[ДАК] \cdot 10^2$ , моль/л	$W \cdot 10^4$ , моль/(л·с)	$K_{пол} \cdot 10^3$ , л/(моль·с)	$a^*$	$M_n$ , кДа	$k_p/k_o^{0.5}$	$[МП]$ в полімері % мас	F(МП) **
F8MA ( $M_n \sim 300$ г/моль)	3,0	3,84	6,16	0,81	11,6	0,140	1,85	0,86
	6,0	5,81			10,5		2,1	0,88
	8,0	7,55			9,15		2,6	0,95
	10,0	10,7			7,78		3,2	0,99
F12MA ( $M_n \sim 400$ г/моль)	3,0	3,60	2,27	0,60	39,2	0,095	0,24	0,37
	6,0	5,13			32,5		0,38	0,49
	8,0	6,03			25,0		0,44	0,44
	10,0	6,90			16,0		1,61	1,03

\*  $a$  - порядок швидкості за концентрацією ініціатора;  $F(МП)$  - вихід полімеру з кінцевої функціональної групою ( $F(МП)=[МП_{експ}]/[МП_{теор}]$ , де  $МП_{експ}$  - % МП-фрагментів в полімері, визначений експериментально,  $МП_{теор}$  - %МП-фрагментів для випадку, коли всі макромолекули мають кінцеву функціональну групу)

Видно (табл. 1), що із збільшенням довжини фторовмісного замісника в молекулі FMA значення розрахованих з кінетичних досліджень

співвідношень  $k_p/k_t^{0.5}$  при полімеризації зменшуються, що, на нашу думку, пояснюється збільшенням константи швидкості квадратичного обриву.

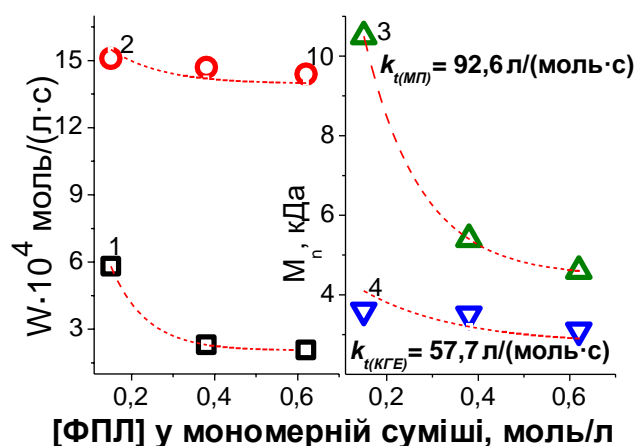


Рис.3. Залежність швидкості полімеризації (1,2) та величини молекулярної маси полімерів (3,4) від концентрації ФПЛ у мономерній суміші. ФПЛ: МП (1,3) та КГЕ (2,4) ( $[F8MA]=1,5$  моль/л  $[ДАК]=0,06$  моль/л, 343 К, 1,4 – діоксан) ( $k_t$  – константа передачі на ФПЛ)

Збільшення концентрації ФПЛ в реакційній системі обумовлює збільшення кількості елементарних актів передачі полімерних радикалів на МП або КГЕ, з молекул яких утворюються малоактивні радикали що в подальшому рекомбінують зі зростаючими полімерними ланцюгами. Як наслідок, зменшується швидкість полімеризації та молекулярна маса (рис. 3) та, відповідно, збільшується вихід полімерів з кінцевим фрагментом ФПЛ. Збільшення

порядку швидкості полімеризації за концентрацією ініціатора при збільшенні вмісту ФПЛ в реакційній суміші підтверджує лінійний обрив полімерних радикалів в результаті передачі на ФПЛ. Це спричиняє збільшення кількості молекул полімеру, які містять кінцевий функціональний фрагмент.

Видно (табл. 2), що збільшення вмісту ФПЛ в реакційній суміші спричиняє зменшення швидкості полімеризації ПЕГМА, що зумовлено зростанням кількості елементарних актів передачі на ФПЛ та утворенням в результаті менш активних радикалів з молекул передавача.

Таблиця 2.

Кінетичні характеристики полімеризації ПЕГМА в присутності МП та молекулярно-масові характеристики полімерів ( $[ДАК]=0,06$  моль/л, 343 К, 1,4 – діоксан)

Макромер	[ФПЛ] моль/л	$W \cdot 10^4$ моль/(л·с)	Вміст кінцевих фрагментів МП, %.	$F(МП)^*$	$M_n$ , кДа	Відносна константа передачі на ФПЛ $c_{TP}$	Константа передачі на ФПЛ $k_t$ , л/(моль·с)**
ПЕГМА246 [M]=1,5 моль/л	0,15	4,18	0,73	0,53	18,0	0,024	16,0
	0,38	2,79	1,26	0,67	13,8		
	0,81	2,21	2,33	0,97	10,5		
ПЕГМА475 [M]=1,0 моль/л	0,10	2,96	0,62	0,97	40,0	0,068	39,5
	0,25	1,57	0,95	0,93	24,7		
	0,50	1,35	1,65	0,98	15,0		
ПЕГМА1100 [M]=0,2 моль/л	0,02	-	0,45	0,74	41,1	0,14	63,0
	0,05	-	0,59	0,90	38,0		
	0,10	-	0,81	0,95	35,5		

\*  $F(МП)$  - вихід полімеру з кінцевою функціональною групою. \*\* 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) [3].

<sup>3</sup> 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.

На користь висуненого припущення свідчать також зменшення молекулярних мас полімерів та збільшення виходу цільових полімерів з кінцевим функціональним фрагментом. Однак, при полімеризації ПЕГМА в присутності МП не лише не спостерігається збільшення порядку швидкості полімеризації за концентрацією ініціатора, на відміну від встановленого раніше для низькомолекулярних вінільних мономерів<sup>[2]</sup> та фторметакрилатів, а навпаки помітно зменшення.

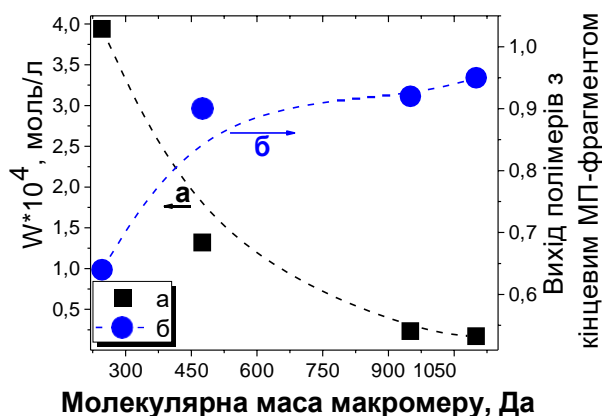


Рис. 4. Залежність швидкості полімеризації ПЕГМА (а) та виходу полімерів з кінцевим МП-фрагментом (б) від довжини ПЕГ замісника ( $[ПЕГМА] = 0,2$  моль/л,  $[МП] = 0,1$  моль/л,  $[ДАК] = 0,06$  моль/л, 343 К, 1,4 – діоксан)

Якщо ефективність ініціювання при полімеризації ПЕГМА246 становить 0,5-0,7, то при полімеризації ПЕГМА1100 - 0,2-0,5. (рис. 5). Незважаючи на зменшення ефективності ініціювання в просторово обмежених зонах, полімерні радикали є доступними для низькомолекулярних ФПЛ, що сприяє підвищеному виходу полімерів з кінцевими функціональними фрагментами.

Кополімеризація ПЕГ-МА з функціональними мономерами розширює

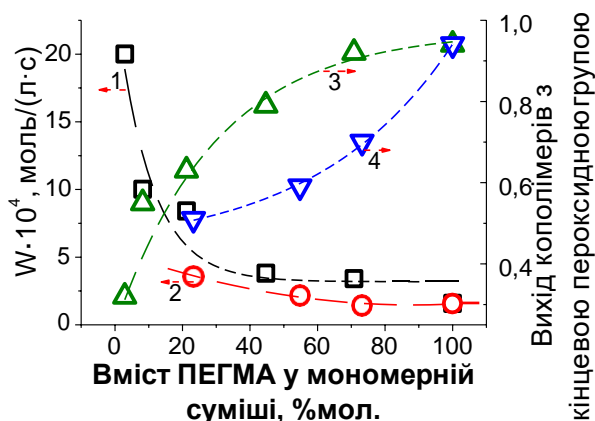


Рис. 5. Залежність швидкості (1,2) та виходу пероксидовмісного полімеру при кополімеризації (3,4) ПЕГМА і БАК (1,3) та ПЕГМА і ДММ (2,4) ( $[мономер] = 1$  моль/л,  $[МП] = 0,25$  моль/л,  $[ДАК] = 0,06$  моль/л, 343 К, 1,4 – діоксан)

Зменшення швидкості (рис.4, табл. 2) та ефективності ініціювання зі збільшенням довжини ПЕГ замісника в молекулі макромеру, а також збільшення виходу макромолекул з кінцевим пероксидним фрагментом та молекулярних мас телехелатних полімерів зі зростанням довжини ПЕГ замісника ПЕГМА свідчать про дифузійний контроль утворення та обриву полімерних радикалів, який є результатом підвищеної в'язкості розчинів макромерів. [4].

діапазон їх практичного застосування. Збільшення вмісту більш активного ПЕГМА475 у реакційній суміші (рис. 5) обумовлює зменшення швидкості кополімеризації з БАК та ДММ в присутності МП, збільшення виходу кополімерів з кінцевим МП фрагментом та молекулярних мас кополімерів. Це підтверджує проходження полімеризації

ПЕГМА в колоїдних зонах, в яких здійснюється дифузійний контроль перебігу елементарних стадій полімеризації. Кополімеризація ПЕГМА з БАК та ДММ призводить

<sup>4</sup>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.

до подрібнення блоків з макромерних ланок в полімерному ланцюзі, а при певному вмісті ДММ у реакційній суміші мікроструктура кополімеру наближається до альтернантної.

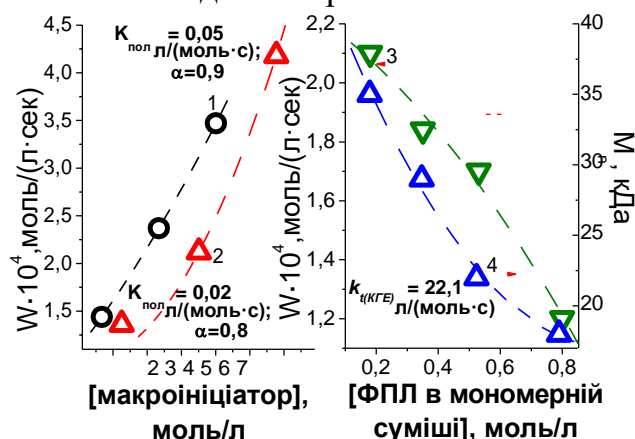


Рис. 6. Залежність швидкості полімеризації NBП від концентрації полі(F8MA)-МП з  $M_n = 5500$  г/моль (1) та 4300 г/моль (2), а також швидкості полімеризації (3) та молекулярної маси блок-кополімеру (4) від концентрації КГЕ у реакційній суміші ( $[NBП] = 1,75$  моль/л, 363 К, 1,4-діоксан)

макромолекулярна природа ініціатора спричиняє суттєве збільшення константи швидкості полімеризації NBП, ініційованої макроініціатором з більшою молекулярною масою внаслідок перебігу полімеризації у колоїдних зонах, що спричиняє дифузійний контроль реакції обриву. В той же час, залежності швидкостей полімеризації, ініційованої макроініціатором, значень порядків швидкостей за концентрацією ініціатора та молекулярних мас блоків полі(NBП) від концентрації передавача ланцюга КГЕ (рис. 6, кр.3 та 4) свідчать про підпорядкування полімеризації NBП закономірностям слабоінгібованої полімеризації в результаті передачі ланцюга на ФПЛ.

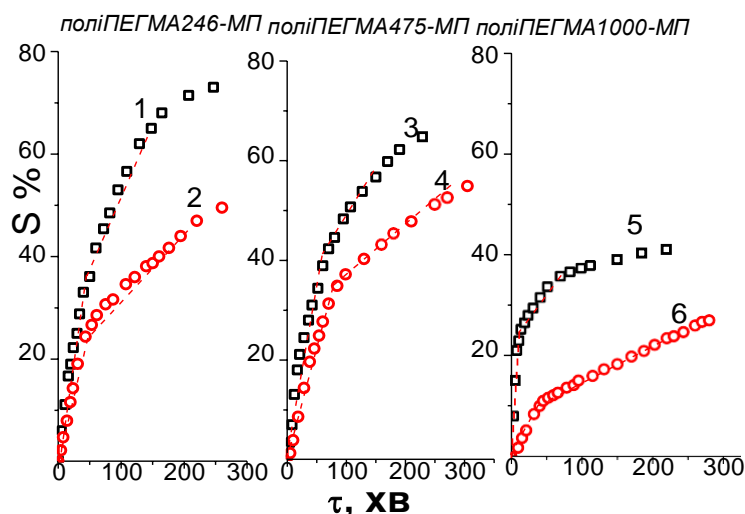


Рис. 7. Залежність ступеня перетворення ДМАЕМ при полімеризації, ініційованій: 1,2 полі(ПЕГМА246)-МП; 3,4 полі(ПЕГМА475)-МП; 5,6 полі(ПЕГМА246)-МП ( $[M] = 1,0$  моль/л (1,3,5), 2,0 моль/л (2,4,6),  $[MI] = 1,7\%$ , 363 К, 1,4-діоксан).

Полімеризація, ініційована гребенеподібними пероксидними макроініціаторами в присутності ФПЛ, обумовлює отримання функціональних блок-кополімерів, здатних до подальших перетворень за радикальними та нерадикальними реакціями. Полімеризація NBП, ініційована полі(FMA)-МП в присутності КГЕ, підпорядковується відомим закономірностям радикальної полімеризації в розчині. Однак, видно (рис. 6, кр. 1 та 2), що

Високе значення константи передачі полі(NBП) радикалів на КГЕ (22,1 л/моль·с) підтверджує переважно лінійний обрив. Важливим наслідком цього є входження в структуру макромолекули блок-кополімеру кінцевих епоксидних груп.

На користь дифузійно-контрольованого перебігу полімеризації в колоїдних зонах, утворених макроініціатором, свідчить визначальний вплив молекулярних мас макроініціаторів на швидкість

полімеризації ДМАЕМ, яка симбатно збільшується із збільшенням молекулярної маси макроініціатора. Кінетичні параметри полімеризації, структурні та молекулярно-масові характеристики блок-кополімерів, отриманих полімеризацією ДМАЕМ, ініційованої гребенеподібними полі(ПЕГМА)-МП, підпорядковуються закономірностям дифузійно-контрольованого перебігу полімеризації в колоїдних зонах, утворених макроініціаторами в розчині в результаті їх самоорганізації, що є властивою для поверхнево-активних полімерів. Турбидиметричні дослідження підтверджують наявність зон світлорозсіювання в розчинах гребенеподібних макроініціаторів, мутність в яких зростає із збільшенням довжини бічного ПЕГ ланцюга. Наявність двох ділянок на кінетичних кривих (рис. 7) з різними швидкостями свідчить про перебіг полімеризації в двох зонах. Перша ділянка з більшою швидкістю відповідає полімеризації в колоїдних зонах, в яких здійснюється дифузійний контроль полімеризації, а друга з меншою швидкістю - полімеризації в розчині, де процес підпорядковується звичайним закономірностям.

У четвертому розділі проаналізовано колоїдно-хімічні властивості амфифільних гребенеподібних кополімерів з бічними ПЕГ-ланцюгами та блок-кополімерів на їх основі, а також блок-кополімерів з гідрофобним фторовмісним блоком.

Чинниками, які визначають поверхневу активність полі(ПЕГМА)-МП, отримуваних в присутності передавача ланцюга, є довжини основного та, особливо, бічних ПЕГ ланцюгів і відносний вміст кінцевого гідрофобного фрагменту (табл. 3).

Таблиця 3

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

Кополімер	$M_n$ , кДа	$P_n^*$	$KKM \cdot 10^4$ , моль/л	$\sigma_{KKM}$ , мН/м	$\Gamma_\infty \cdot 10^6$ , моль/м <sup>2</sup>	$S_0$ , Å <sup>2</sup>	$D_n^*$ , нм
полі(ПЕГМА246)-МП ( $M_n$ ПЕГМА =246 Да)							
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 ( $M_n$ ПЕГМА =475 Да)							
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(ПЕГМА1100)-МП ( $M_n$ ПЕГМА =1100 Да)							
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 (табл. 3), що величини гідродинамічних розмірів міцелярних структур, утворених полі(ПЕГМА), переважно визначає довжина бічних ПЕГ ланцюгів макромолекули. Зменшення розмірів міцелярних структур в розчині зі зростанням довжини бічних ПЕГ ланцюгів, на нашу думку, спричинено просторовими утрудненнями для агрегації та меншою

поверхневою активністю макромолекул. Розрахована кількість молекул полі(ПЕГМА)-МП у міцелярних структурах, утворених з них в розчинах (рис. 8), підтверджує різну здатність макромолекул до агрегації, яка зростає із збільшенням поверхневої активності та зменшенням просторових утруднень при зменшенні довжини бічного ланцюга.

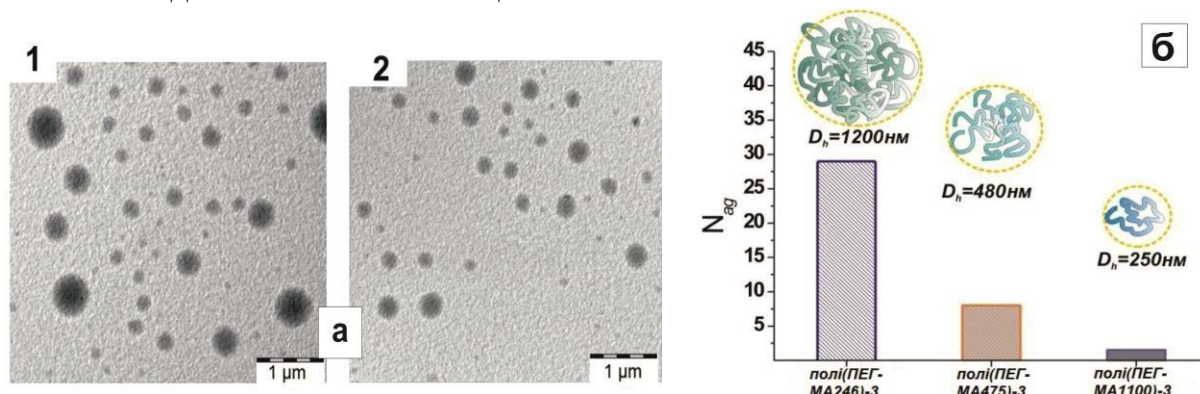


Рис. 8. TEM зображення міцелярних структур полі(ПЕГМА)-МП: 1 ПЕГМА475-3 ( $M_n = 15,0$  кДа), 2 – ПЕГМА1100-3 ( $M_n = 35,5$  кДа) (а) та залежності чисел агрегації  $N_{ag}$  міцел з полі(ПЕГМА)-МП в розчині від довжини ПЕГ ланцюга (б)

Здатність до гідратації поліетиленгліколів та їх похідних внаслідок утворення водневих зв'язків з молекулами води обмежена концентраційним та температурним діапазонами, що обумовлює їх температурну чутливість та особливості утворення міцелярних структур. Важливим наслідком здатності до самоорганізації гомополімерів ПЕГМА з бічними ПЕГ замісниками, розташованими на короткій відстані один від одного вдовж основного ланцюга, є утворення міцелярних структур в результаті внутрішньо- і міжмолекулярних взаємодій між ними. Це обумовлює їх щільне пакування в утворених полімерних міцелах, яке обмежує доступ молекул води до етерних атомів Кисню і уповільнює гідратацію та розчинення полімерів.

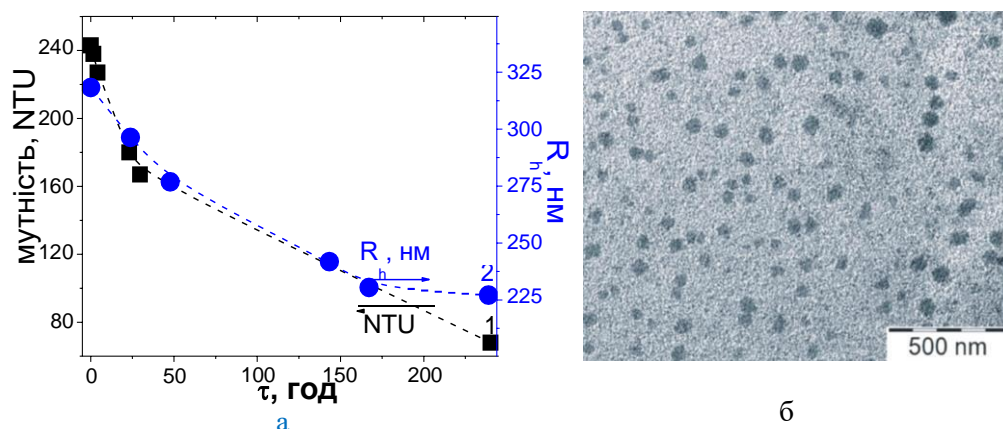


Рис. 9. Залежність мутності (1а) та гідродинамічних радіусів міцел (2а), утворених полі(ПЕГМА475)-МП ( $M_n = 24,7$  кДа), від часу ([полі(ПЕГМА475)-МП] = 2,5 мг/мл,  $T = 293$  К) (а) та TEM зображення міцелярних структур (б), що утворюють полі(ПЕГМА475-ко-ДММ)-МП (миттєва сушка зразків на підкладці)

З рис. 9а видно, що мутність розчинів та гідродинамічні радіуси структур, утворених полі(ПЕГМА475) у воді, помітно змінюються лише за достатньо великий час, який потрібний для проникнення молекул води до етерних атомів Кисню та гідратації бічних ланцюгів ПЕГ. Зменшення мутності розчину на два порядки у кополімерів ПЕГМА475 з гідрофобними

ланками ДММ (2,65 NTU) та ще більше - у кополімерів, отриманих взаємодією монозаміщених ПЕГ з бічними епоксидними групами статистичного кополімеру полі(5-трет-бутилперокси-5-метил-1-гексен-3-ін)-ко-(гліцидил метакрилат)) (полі(ВЕР-ко-ГМА)) (0,62 NTU) <sup>[5]</sup>, що апріорі унеможлиблює знаходження поряд двох бічних ланцюгів ПЕГ, в порівнянні з полі(ПЕГМА475), свідчить на користь запропонованого вище пояснення. Утворення в результаті кополімеризації ПЕГМА з ДММ полімерного ланцюга із переважно альтернантним розташуванням макромерних ланок утруднює взаємодії бічних ланцюгів ПЕГ та, як наслідок, унеможлиблює утворення ними щільно упакованих структур. Це обумовлює доступність молекул води та зростання розчинності полімеру. Важливим наслідком цього є помітне зменшення розмірів утворюваних міцелоподібних структур та звуження їх розподілу за розміром (рис.9 а).

Гребенеподібні кополімери полі(ПЕГМА475-ко-БАК)-МП, в яких ланки БАК утворюють гідрофобні блоки, на відміну від кополімерів з ДММ, мають підвищену здатність до агрегації та за своїми колоїдними характеристиками є ближчими до гомополімерів полі(ПЕГМА475)-МП. Однак, розміри утворюваних ними агрегатів, є меншими ніж у агрегатів з молекул полі(ПЕГМА475)-МП та зменшуються із збільшенням вмісту ланок БАК у кополімері (рис. 10 а), очевидно, внаслідок зростання при цьому гнучкості основного ланцюга та меншого розміру їх конформаційних структур в розчині. Результати мало-кутового рентгенівського розсіювання (МКРР) (рис.10б) свідчать про утворення молекулами полі(ПЕГМА475)-МП та полі(ПЕГМА475-ко-БАК)-МП ланцюгових структур із значеннями фрактальних клас-терів  $\alpha(\text{ПЕГМА475})$  1,06 та  $\alpha(\text{ПЕГМА475-БАК})$  1,24 відповідно.

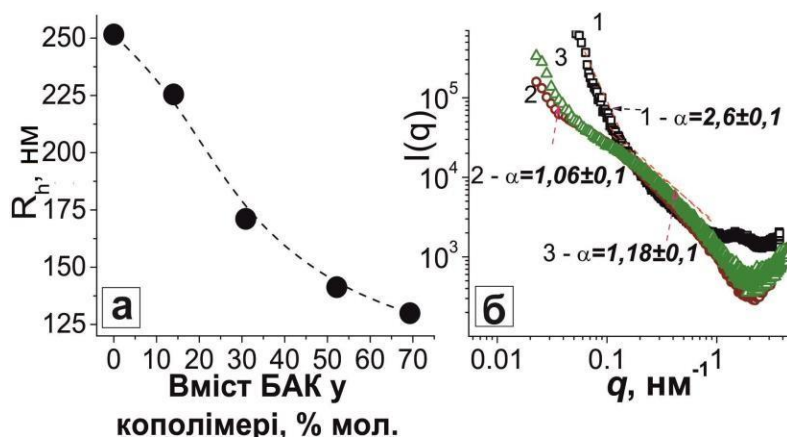


Рис.10. Залежність гідродинамічних радіусів структур, утворюваних полі(ПЕГМА475-ко-БАК)-МП в воді, від вмісту ланок ПЕГМА475 ([зразок]=10 мг/мл, 298 К)(а) та МКРР дифрактограми полі(ВЕР-ко-ГМА (5:95%))-графт-ПЕГ750 ( $M_n \sim 90$  кДа) (1), полі(ПЕГМА475)-МП ( $M_n \sim 15$  кДа) (2) та полі(ПЕГМА475-ко-БАК)-МП ( $M_n \sim 16,5$  кДа) (3) (полімер - 0,01 г/мл) Суцільні лінії представляють лінійну апроксимацію відповідно до концепції масштабування)

Наявність блоків з ланок ПЕГМА, в кополімерах полі(ПЕГМА475-ко-БАК)-МП сприяє взаємодії бічних ПЕГ ланцюгів та обумовлює підвищену щільність пакування агрегатів молекул кополімерів. Проте, щільність пакування агрегатів з молекул полі(ПЕГМА475-ко-БАК)-МП є меншою у порівнянні з структурами з полі(ПЕГМА475)-МП, в якому ланки ПЕГМА

<sup>5</sup> 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.

утворюють блоки з наближеними один до одного бічними ПЕГ ланцюгами.

Подрібнення блоків з ланок ПЕГМА в макромолекулах гребенеподібних кополімерів полі(ПЕГМА475-ко-БАК)-МП та наявність ланок БАК зменшує щільність пакування міцелярних структур. Важливим наслідком залежності щільності пакування структур, утворюваних гребенеподібними полімерами,

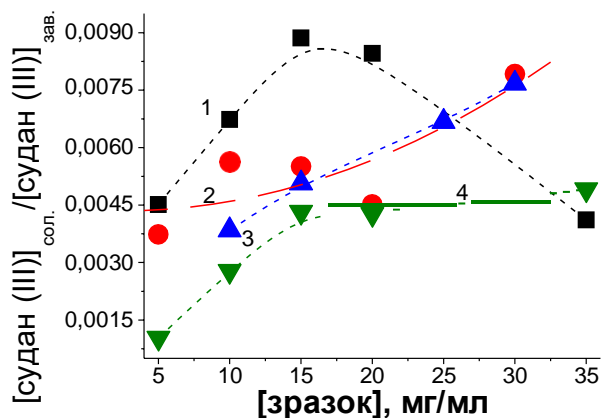


Рис. 11. Залежність вмісту солюбілізованого Судану від концентрації полі(ПЕГМА475)-МП (1), полі(ПЕГМА475-ко-БАК)-МП (2) полі(ПЕГМА475-ко-ДММ)-МП (3), полі(ВЕР-ко-ГМА)-графт-ПЕГ (4) у воді ( $[ПЕГМА475] = 100$  % мол. (1); 97,4 % мол. (2), 85,6 % мол. (3))

розташуванням бічних ПЕГ ланцюгів, яке запобігає ущільненню ядра, спостерігається пропорційна залежність вмісту солюбілізованого Судану (III) від концентрації полімеру і збільшення розмірів міцелярних структур із вмістом солюбілізованого барвника.

В результаті утворення водневих зв'язків між бічними ПЕГ ланцюгами та аліфатичними кислотами молекули води без утруднень досягають до вільних етерних атомів Кисню бічних ПЕГ ланцюгів та забезпечують їх

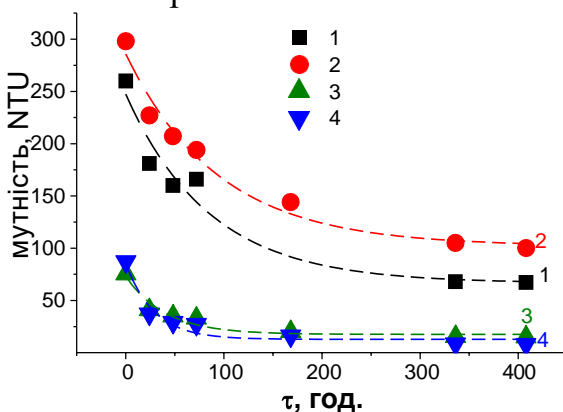


Рис. 12. Залежність величини мутності колоїдних розчинів полі(ПЕГМА475)-МП (1) та його комплексів з кислотами (2-4) від часу. 2 – масляна кислота; 3 – валеріанова кислота; 4 – капронова кислота ( $[Полі(ПЕГМА475)-МП] = 2,5$  мг/мл;  $[к-та] = 3,0 \pm 0,5\%$  на полімер, 298K)

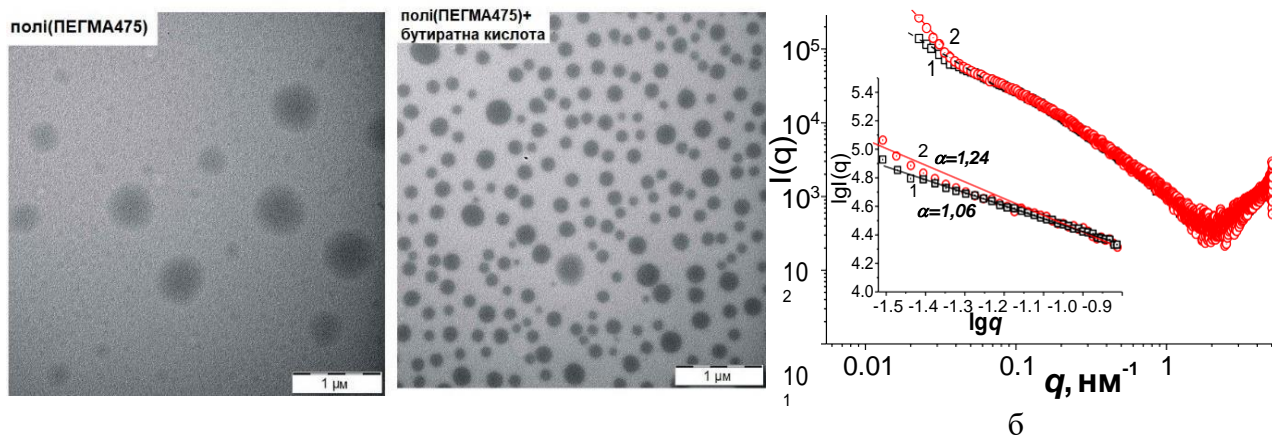
від їх мікроструктури є різна здатність до солюбілізації. В міцелях з полі(ПЕГМА475)-МП та полі(ПЕГМА475-ко-БАК)-МП вміст солюбілізованого барвника, обмежується величиною, яку визначає щільність пакування ядра. Це пояснює існування екстремумів на залежності вмісту солюбілізованого барвника від концентрації полімерів (рис. 11) і незалежність величин гідродинамічних радіусів міцел від вмісту барвника. Для агрегатів, утворюваних молекулами полі(ПЕГМА475-ко-ДММ) та полі(ВЕР-ко-ГМА)-графт-ПЕГ з

гідратацію. Молекулярні комплекси ПЕГ-вмісних полімерів з кислотами розчиняються у воді швидше ніж вихідний полі(ПЕГМА)-МП та утворюють прозоріші розчини у порівнянні з ним (рис. 12).

Утворення комплексів між кислотою та бічними ПЕГ-ланцюгами полімеру підтверджено колориметричним аналізом, дослідженнями електронних спектрів та колоїдно-хімічних характеристик. ТЕМ зображення (рис. 13 а) агрегатів, утворюваних комплексами полі(ПЕГМА475)-МП з аліфатичними кислотами, свідчать про їх менший розмір та вужчий розподіл за розміром



порівняно з агрегатами вихідного полімеру. Дослідження МКРР (рис. 13 б) підтверджують зміну морфології агрегатів в результаті утворення молекулярного комплексу полі(ПЕГМА475)-МП...(кислота) порівняно з агрегатами з полі(ПЕГМА475)-МП та свідчать про їх більш рихлу структуру.



а

Рис. 13. ТЕМ зображення агрегатів полі(ПЕГМА475)-МП (1) та комплексів полі(ПЕГМА475)-МП...(масляна кислота) (2) (а) і МКРР дифрактограми агрегатів полі(ПЕГМА475)-МП (1) та комплексу полі(ПЕГМА475)-МП...(капронова кислота) (2) (полімер - 0,01 г/мл,  $[C_5H_{11}COOH] = 0,01$  г/мл) (на виносці - лінійна ділянка дифрактограми) Суцільні лінії представляють собою лінійну апроксимацію відповідно до концепції масштабування (б)

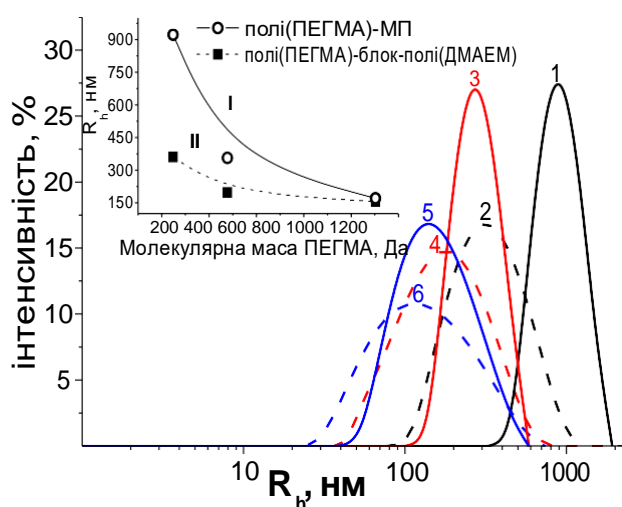


Рис. 14. Гідродинамічні радіуси агрегатів, утворюваних полі(ПЕГМА246)-МП ( $M_n \sim 12$  кДа) (1), полі(ПЕГМА475)-МП ( $M_n \sim 15$  кДа) (3) та полі(ПЕГМА1100)-МП ( $M_n \sim 25$  кДа) (5), а також їх похідних з блоком полі(ДМАЕМ):  $M_n$  блоку  $\sim 4,9$  кДа (2),  $\sim 2,9$  кДа (4),  $\sim 7,1$  кДа (6) (на виносці - розмір міцел від  $M_n$  бічного ПЕГ-ланцюга для полі(ПЕГМА)-МП(1) та блок-кополімерів полі(ПЕГМА)-блок-полі(ДМАЕМ) (II))

практично співпадають з розмірами структур з молекул полі(ПЕГМА1100). Це пояснюється, як і для полі(ПЕГМА1100), малою здатністю полімерів з такою довжиною бічних ПЕГ ланцюгів утворювати в розчині агрегати.

Поліамфіфіли полі(ФМА)-блок-полі(НВП)-КГЕ та полі(ФМА)-блок-полі(ДМАЕМ)-ІПБ є водорозчинними поверхнево-активними речовинами неіонного та катіонного типу, відповідно. Вони зменшують поверхневий

Залежності розмірів агрегатів, утворюваних гребенеподібними полімерами та блок-кополімерами, що містять їх блоки, від довжини бічних ПЕГ ланцюгів мають подібний характер. З рис. 14 видно, що здатність до агрегації та розміри агрегатів, утворюваних блок-кополімерами, також помітно зменшуються із збільшенням довжин бічних ПЕГ ланцюгів у блоці. Причому, якщо для полімерів з коротшими бічними ПЕГ ланцюгами внаслідок зменшення здатності блок-кополімерів до агрегації розмір агрегатів є набагато меншим ніж для вихідних полі(ПЕГМА), то для полі(ПЕГМА1100)-блок-полі(ДМАЕМ) розміри агрегатів

натяг водних розчинів та утворюють міцелоподібні структури. Збільшення довжин гідрофільних блоків полі(НВП) або полі(ДМАЕМ) при тій самій довжині гідрофобного блоку полі(FMA) веде до зменшення поверхневої активності та до збільшення розмірів утворюваних міцелярних структур (табл. 4).

Таблиця 4

*Колоїдно-хімічні характеристики блок-кополімерів полі(FMA)-блок-полі(ДМАЕМ)-КГЕ*

Блок-кополімер	M <sub>n</sub> , кДа		ККМ×10 <sup>4</sup> моль/л	σ <sub>ККМ</sub> , мН/м	Γ <sub>∞</sub> ×10 <sup>6</sup> , моль/м <sup>2</sup>	S <sub>0</sub> , Å <sup>2</sup>	D <sub>h</sub> , нм (за результ. ДСР)	D, нм (за результ. ТЕМ)
	полі(FMA)	полі(ДМАЕМ)						
полі(F8MA)-блок-полі(НВП)-КГЕ								
F8MA-НВП-4	4,3	24,7	11,4	39,1	1,31	130	225	92±10
F8MA-НВП-5	4,3	31,1	9,4	44,2	1,20	138	245	115±15
F8MA-НВП-6	4,3	32,8	11,2	48,7	1,18	141	300	-
полі(FMA)-блок-полі(ДМАЕМ)-ІПБ								
F8-ДМ-3	5,0	10,0	8,8	42,3	3,42	50	145	
F8-ДМ-4	5,0	12,9	8,4	44,1	1,05	160	150	75±20
F12-ДМ-2	16,0	30,8	7,1	41,5	0,93	170	420	125±45
F16-ДМ-2	10,0	20,5	7,5	40,7	0,96	170	490	220±85

Ядро утворених міцел складається з гідрофобних блоків полі(FMA) а зовнішня гідрофільна оболонка – з ланцюгів полі(НВП) або полі(ДМАЕМ), товщина якої залежить від довжини останніх (табл. 4).

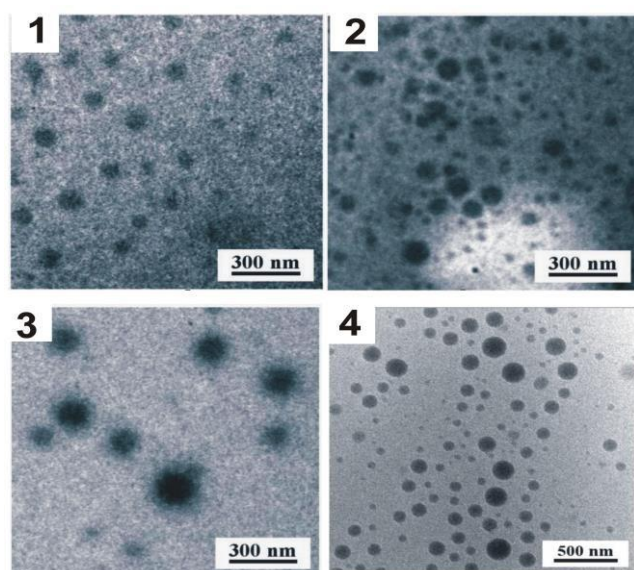


Рис. 15. ТЕМ (1-3) та криоТЕМ зображення (4) структур, утворюваних полі(FMA)-блок-полі(ДМАЕМ)-ІПБ з фтороалкільними бічними ланцюгами різної довжини: 1- зразок F8-ДМ-4; 2, 4 - зразок F12-ДМ-2 та 3 - зразок F16-ДМ-2

для компактизації міцелярних структур і, як наслідок, розмір утворюваних агрегатів збільшується.

Наявність в структурі молекул блок-кополімерів позитивно зарядженого блоку полі(ДМАЕМ) обумовлює їх здатність утворювати міжмолекулярні комплекси за рахунок електростатичної взаємодії з негативно зарядженими полімерними або низькомолекулярними сполуками. ДСР дослідження розмі-

Навпаки, зменшення довжини блоку полі(FMA) спричиняє зменшення розмірів агрегатів з блок-кополімерів, навіть при більшій довжині гідро-фільного блоку, причому дані ДСР та ТЕМ досліджень добре корелюють між собою (табл. 4, рис. 15). Довжина фтороалкільного замісника гребенеподібного блоку також помітно впливає на розміри агрегатів блок-кополімерів полі(FMA)-блок-полі(ДМАЕМ) (табл. 4), Навіть при меншій довжині гідрофобного гребенеподібного блоку більша довжина фторо-вмісного замісника створює, очевидно, просторові утруднення

рів комплексів полі(ФМА)-блок-полі(ДМАЕМ)/пДНК та полі(ПЕГМА)-блок-полі(ДМАЕМ)/пДНК (рис. 16) показали, що їх діаметри є меншими за діаметри

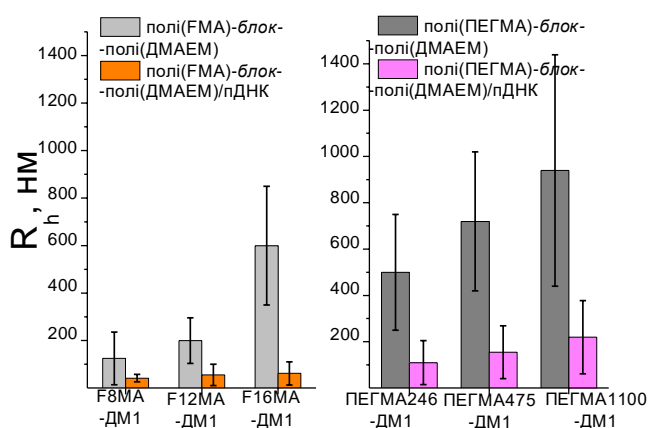


Рис. 16. Гідродинамічні радіуси структур полі(ФМА)-блок-полі(ДМАЕМ) (а) та полі(ПЕГМА)-блок-полі(ДМАЕМ) (б) та їх поліплексів із ДНК

міцелярних структур, утворюваних молекулами блок-кополімерів, і меншими за середній розмір плазмідної ДНК ( $D_{h\Sigma} \sim 250$  нм). Причому їх розподіл за розміром є вужчим у порівнянні з розподілом за розміром структур, утворюваних блок-кополімерами і ДНК, що пояснюється ущільненням негативно заряджених молекул ДНК в результаті електростатичної взаємодії з позитивно зарядженими блоками полі(ДМАЕМ). Видно, що розміри структур, утворюваних як блок-кополімерами так їх комплексами з ДНК зменшуються зі зменшенням довжини бічних замісників гребенеподібних блоків в макромолекулах блок-кополімерів (рис. 16). Зменшення довжин бічних ланцюгів гребенеподібних блоків кополімеру суттєво звужує розподіл утворюваних поліплексів за розміром. Так, наприклад, індекс полідисперсності поліплексу F8-ДМ-3/пДНК становить 0,17.

Порівняльний аналіз колоїдно-хімічних характеристик міцелярних структур з молекул блок-кополімерів дозволив зробити висновок про їх визначальний вплив на морфологію, розмір та заряд утворюваних ними з ДНК поліплексів.

Фермент лізоцим (ЛІЗ) утворює, як відомо<sup>[6]</sup>, агрегати з різним ступенем агрегації, що зазвичай знижує їх бактерицидну здатність. Із результатів ДСР

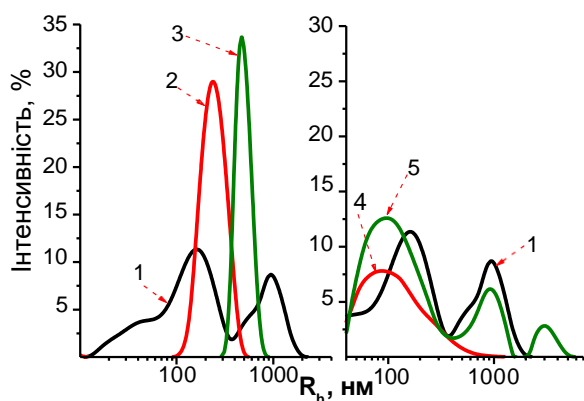


Рис. 17. Гідродинамічні радіуси асоціатів ЛІЗ (1), полі(Ф8МА)-блок-полі(НВІІ)-КГЕ (F8-НВІІ-3) (2), полі(НВІІ) (4); комплексів F8-НВІІ-3/ЛІЗ (3) та полі(НВІІ)/ЛІЗ (5) у воді, [полімер]=10 мг/мл.

вимірювання (рис. 17) видно, що взаємодія полі(ФМА)-блок-полі(НВІІ)-КГЕ з ЛІЗ у водному розчині спричиняє збільшення розмірів структур, утворюваних полімером. На нашу думку, це відбувається в результаті утворення комплексів полімер...ЛІЗ. Одночасно спостерігається звуження розподілу за розміром внаслідок руйнування асоціатів ЛІЗ. Видно також, що полі(НВІІ) не спричиняє руйнування асоціатів та не приводить до звуження

<sup>6</sup> 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.

розмірів. Очевидно, дисоціація асоціатів ЛІЗ та вивільнення його молекул відбувається в результаті взаємодії асоціатів з гідрофобними блоками полі(FMA). В присутності полі(F8MA)-блок-полі(NBП)-КГЕ, на відміну від полі(NBП), провідність розчину ЛІЗ при розведенні практично не змінюється. Цей чинник підтверджує вплив переважно фторовмісного блоку на дисоціацію асоціатів ЛІЗ, що збільшує кількість носіїв заряду на одиницю об'єму. В електронних спектрах в присутності блок-кополімеру спостерігається помітний зсув смуги поглинання карбонілу  $-C=O$  ЛІЗ. Причому, величина зсуву збільшується зі збільшенням концентрації полімеру, очевидно, внаслідок руйнування асоціатів, спричиненого взаємодією з полі(FMA) блоком кополімеру і утворення водневих зв'язків ЛІЗ з карбонілами полі(NBП). В мас-спектрах MALDI<sup>7</sup> зразків ЛІЗ з полімером спостерігається загальне зменшення відносної інтенсивності піків, позитивних та негативних мод, але найбільше – позитивної моди. Ці результати свідчать про те, що збільшення концентрації полімеру в розчині зменшує ступінь самоорганізації лізоциму та демонструє вплив полімеру на заряд лізоциму.

Комплексні дослідження колоїдно-хімічних властивостей нових поверхнево активних полімерів гребенеподібної та блочно/гребенеподібної будови встановили залежність їх поверхневої активності, здатності до утворення міцелоподібних агрегатів, їх розмірів та морфології від довжин блоків і бічних ланцюгів. Нові кополімери відповідають вимогам, які висуваються до матеріалів біомедичного призначення. Утворення міжмолекулярних комплексів між ними та ліками або біополімерами обумовлює перспективи їх застосування як носіїв для доставки ліків, олігонуклеотидів, білків та нуклеїнових кислот.

У п'ятому розділі представлено результати дослідження шляхів практичного використання гребенеподібних та блочно-гребенеподібних кополімерів і їх комплексів.

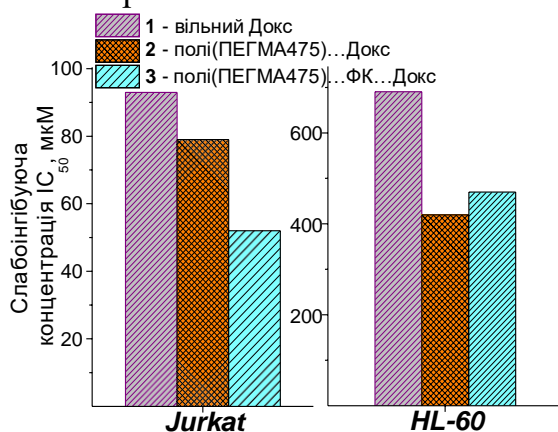


Рис. 18. Приріст клітин Т-лейкозу людини лінії Jurkat та промієлоцитарного лейкозу людини лінії HL-60 в результаті дії вільного Докс(1) та системи доставки полі(ПЕГМА475)...Докс (2) або полі(ПЕГМА475)...ФК...Докс (3) ( $[полімер]=10$  мг/мл,  $[Докс]=0,3$  мг/мл,  $[ФК]=0,05$  мг/мл)

Виходячи зі структурних та колоїдно-хімічних досліджень, розроблено молекулярні комплекси ПЕГ-вмісних гребенеподібних кополімерів з фолієвою кислотою (ФК) та протираковим антибіотиком доксорубіцином (Докс). Дослідження показали, що полімери не є цитотоксичними, а системи адресної доставки, яка забезпечується ФК як вектором, є ефективнішими за вільний Докс по відношенню до ліній клітин лейкозу людини лінії HL-60, Т-лейкозу людини лінії Jurkat (рис.18).

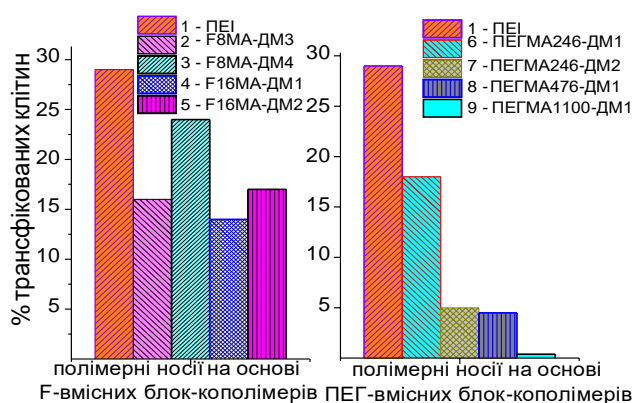


Рис. 19. Показник ефективності трансфекції клітин лінії MCF-7 комплексами ДНК *pEGFPc-1* з полімерними носіями: 1 – поліетиленімін (ПЕІ); 2, 3 – полі(F8MA)-блок-полі(ДМАЕМ) (з  $M_{n(ДМАЕМ)}=7,9$  кДа та 12,9 кДа); 4, 5 – полі(F16MA)-блок-полі(ДМАЕМ) (з  $M_{n(ДМАЕМ)}=13,9$  кДа та 16,4 кДа), 6, 7 – полі(ПЕГМА246)-блок-полі(ДМАЕМ) (з  $M_{n(ДМАЕМ)}=4,9$  кДа та 8 кДа) та 8 – полі(ПЕГМА475)-блок-полі(ДМАЕМ) (з  $M_{n(ДМАЕМ)}=2,9$  кДа), 8 – полі(ПЕГМА1100)-блок-полі(ДМАЕМ) (з  $M_{n(ДМАЕМ)}=7,2$  кДа)

ефективність трансфекції.

Полі(F8MA)-блок-полі(ДМАЕМ) та полі(ЛАК)-блок-полі(ДМАЕМ) також проявили високу ефективність для генної модифікації різних систематичних груп рослин, зокрема, ячменю (*Hordeum vulgare*).

При утворенні змішаних міцелярних структур на основі комплексу неіонного полі(F8MA)-блок-полі(НВП)-КГЕ та ЛІЗ спостерігається збільшення активності лізоциму на 30% у порівнянні з нативною формою лізоциму щодо штаму грам-позитивних бактерій *Staphylococcus aureus*. Механізм такого впливу полі(F8MA)-блок-полі(НВП)-КГЕ пояснюється, очевидно, руйнуванням агрегатів лізоциму в результаті утворення комплексів з полімерним носієм.

Блок-кополімер, що поєднує в своїй будові ланцюги синтетичного та природного походження, одержаний реакцією кінцевої епоксидної групи полі(F8MA)-блок-полі(НВП)-КГЕ з аміногрупою олігонуклеотиду EUB338-FITC, який є комплементарним частині гену 16S у складі РНК певних штамів мікроорганізмів, зокрема бактерій штаму *Pseudomonas putida*, забезпечує високу селективність їх розпізнавання та мічення.

## ВИСНОВКИ

В дисертації вирішено науково-технічне завдання отримання нових поверхнево-активних кополімерів блочно/гребенеподібної будови через цільовий синтез гребенеподібних полімерів з бічними поліетиленгліколевыми та фтороалкільними замісниками та кінцевими реакційними фрагментами і за їх радикальними і нерадикальними реакціями - блок-кополімерів, міцел і міжмолекулярних комплексів з прогнозованими розміром і морфологією. Встановлено можливості контролю структурних, молекулярно-масових та

Внаслідок структурних особливостей та негативного заряду ПЕГ-ланцюгів ефективність трансфекції клітин комплексами полі(ПЕГМА475)-блок-полі(ДМАЕМ) з ДНК є суттєво меншою ніж для поліплексів на основі блок-кополімерів, що містять поліфтороалкіль- або полілаурилакритатні блоки (рис.19) та блоки полі(ДМАЕМ). Для всіх типів носіїв блочно-гребенеподібної будови збільшення довжини бічного ПЕГ або фторалкільного ланцюга призводить до зменшення ефективності трансфекції клітин (рис. 19). Збільшення довжини блоку полі(ДМАЕМ) в молекулах блок-кополімерів підвищує стабільність поліплексів 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 свідчать 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(ФМА)-МП при полімеризації гідрофільних мономерів в 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 і молекулярно-масові неоднорідності отриманих блок-кополімерів.

6. Встановлено, що поверхнева активність і число агрегації структур, утворюваних молекулами полі(ПЕГМА), зростають із зменшенням довжин ПЕГ-замісників, а морфологія, розмір та здатність агрегатів до сольобілізації 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 сольобілізації.

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.

### ОСНОВНИЙ ЗМІСТ ДИСЕРТАЦІЇ ВИКЛАДЕНО В ТАКИХ ПУБЛІКАЦІЯХ

1. Антимікробні природно-синтетичні кополімери на основі ксантанової камеді / **О. Л. Паюк**, О. С. М'ягkota, З. Я. Надашкевич, О. З. Комаровська – Порохнявець, О. С. Заїченко // 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, 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 в реакціях передачі на зростаючий полімерний ланцюг, участь у написанні статті).*

3 Target synthesis of functional biocompatible nanocomposites with “core-shell” structure / A. Zaichenko, N. Mitina, O. Miagkota, O. Nevus, R. Bilyi, R. Stoika, **О. Payuk**, Z. Nadashkevych, A. Voloshinovskii // Chemistry & Chemical Technology. 2018. Vol. 12, № 1. P. 29 – 42. *(Особистий внесок: дослідження колоїдно-хімічних характеристик водних дисперсій люмінесцентних частинок з прищепленою гідрофільною оболонкою, участь у написанні статті).*

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

5 Fluorine-containing polyamphiphiles of block structure constructed from synthetic and biopolymer blocks / **О. L. Paiuk**, N. Ye. Mitina, O. S. Myagkota, K. A. Volianiuk, N. Musat, G. Z. Stryganyuk, O. V. Reshetnyak, N. I. Kinash, O. I. Nevus, Yu. G. Shermolovich, A. S. Zaichenko // Biopolymers & Cell. 2018. Vol. 34, №3. P. 207 – 217. *(Особистий внесок: синтез амфіфільних кополімерів, дослідження їх колоїдно-хімічних характеристик, одержання триблок-кополімерів з олігонуклеотидним блоком, написання статті).*

6 Гребенеподібні поліетиленгліколь-вмісні олігомерні сурфактанти з кінцевими реакційноздатними групами / **О. Л. Паюк**, Н. Є. Мітіна, Н. І. Кінаш, А. Б. Якимович, О. І. Гевусь, О. С. Заїченко // Український хімічний журнал. 2018 Т. 84, № 9. С.1-9. *(Особистий внесок: синтез амфіфільних гребенеподібних ПЕГ-вмісних макромолекул з кінцевою функціональною групою, дослідження їх властивостей, написання статті).*

7 Структура та колоїдно-хімічні властивості полімерних поверхнево-активних 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. Заїченко // Питання хімії та хімічної технології.- 2018. - №6. – с. 63 – 71. *(Особистий внесок: синтез та дослідження поліетиленгліколь-вмісних гребенеподібних кополімерів, написання статті).*

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 амфифільних диблок-кополімерів з фторалкіл метакрилатним блоком та дослідження їх властивостей, особливостей формування комплексів з біополімерами, написання статті).*

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. P. 54 – 59. *(Особистий внесок: синтез систем доставки біологічно-активних речовин).*

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'ягkota, О. Л. Паюк // Заявка на винахід а 201706626 від 26.06.2017. *(Особистий внесок: дослідження реакції передачі полімерних радикалів на функціональні передавачі ланцюга).*

11 Волянчук К. А., **Паюк О. Л.**, М'ягkota О. С. Фтор- та ПЕГ- вмісні полімери блочно-гребенеподібної будови: синтез, структурні та колоїдно-хімічні властивості // IX 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'ягkota О. С., Волянчук 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.**, Volianчук 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  $\text{Ce}^{4+}$  - 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.**, Волянчук К. А., Фінюк Н. С., М'ягkota 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. 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. Волянчук 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. Волянчук 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(fluoroalkylmethacrylate)s with terminal peroxide group // Book of Abstracts 7<sup>th</sup> 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. **Райук О.**, Volianiuk K., Mitina N., Riabtseva A., Haramus V., Dolynska L., Nadashkevych Z., Zaichenko A. Structure and colloidal-chemical properties of comb-like 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. **Райук О.**, Mitina N., Slouf M., Pavlova E., Finiuk N., Kinash N., Manko N., Gromovoy T., Hevus O., Shermolovich Yu., Stoika R., Zaichenko A. Fluorine-containing 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., **Райук О.**, 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., **Райук О.**, 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., **Райук О.**, 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.**, Воляннюк 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 // IX Міжнародна науково-технічна конференція «Хімія та сучасні технології». – Дніпро, 2019. Т. II. – С. 25. *(Особистий внесок: синтез кополімерів комплексної архітектури, подання повідомлення)*.

## АНОТАЦІЯ

**Паюк О. Л. Синтез та властивості поверхнево-активних блочно-гребенеподібних кополімерів на основі ПЕГ- та фторовмісних метакрилатів. – 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 нових поверхнево-активних кополімерів блочно-гребенеподібної будови використовуючи гребенеподібні полімери з бічними поліетиленгліколевыми та фтороалкільними ланцюгами та кінцевими реакційними фрагментами п-похідних ізопропілбензену. Такі макромолекули-прекурсори були використані для прищеплення методом радикальної або нерадикальної реакції блоків синтетичних або природних полімерів. В роботі досліджено кінетичні особливості синтезу гребенеподібних полімерів-прекурсорів в присутності функціональних передавачів ланцюга та блок-кополімерів на їх основі, 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 носіями протиракових 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.

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

## АННОТАЦИЯ

**Паюк Е. Л. Синтез и свойства поверхностно-активных блочно-гребнеобразных сополимеров на основе ПЭГ- и фторсодержащих метакрилатов. - На правах рукописи.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.06 - Химия высокомолекулярных соединений. - Национальный университет "Львовська політехніка", Министерство образования и науки Украины, Львов, 2019.

Диссертация посвящена синтезу новых поверхностно-активных сополимеров блочно-гребнеобразного строения используя гребнеобразные полимеры с боковыми полиэтиленглицольными и фторалкильными цепями и конечными реакционными фрагментами п-производных изопропилбензена. Такие макромолекулы-прекурсоры были использованы для привития методом радикальной или нерадикальной реакции блоков синтетических или природных полимеров. В работе исследованы кинетические особенности синтеза гребнеобразных полимеров-прекурсоров в присутствии функциональных передатчиков цепи и блок-сополимеров на их основе, установлено возможности контроля структурных, молекулярно-массовых и коллоидно-химических характеристик новых сополимеров. Значительное внимание уделено изучению образования мицелл и межмолекулярных комплексов с прогнозируемым размером и морфологией. Показано, что

синтезированные полимеры являются эффективными носителями противораковых препаратов, белков, нуклеиновых кислот и флуоресцеиномеченых олигонуклеотидов, что имеет практическую ценность при создании водных мицеллярных систем доставки терапевтически-активных веществ и может быть использовано при разработке новых подходов для лечения онкологических заболеваний, генной инженерии, мечения и визуализации биологических объектов.

**Ключевые слова:** ПЭГ- и фторсодержащие метакрилаты, функциональные передатчики цепи, амфифильные сополимеры, полимерные мицеллы, междумолекулярные комплексы, системы доставки лекарств и нуклеиновых кислот.

## SUMMARY

**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.**

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 thesis is devoted to synthesis of novel surface-active copolymers of block/comb-like structure by usage of comb-like copolymers with side polyethylene glycol or fluoroalkyl chains and terminal reactive fragments of *i*-propyl benzene *p*-derivatives. Such telechelic comb-like polymers obtained by radical polymerization of appropriate methacrylates in presence of functional peroxy-, epoxy- or amine-containing isopropyle *p*-derivatives as chain transfer agents (CTA). Molecular-weight characteristics regulation of final comb-like copolymers provided by macromer molecular weight variation and CTA selection and its variation in reactive mixture. Control under side-chains lengths and molecular-weight distribution of obtained homo-/copolymers and yield of macromolecules achieved as a result. Variation of macromeric molecular weight led to change of termination mechanism of polymeric radicals and molecular-weight characteristics and yield of macromolecules as a result. 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-, epoxide- or amine) successfully used as macromolecules-precursors for synthesis of polymers with complex architecture, which combine linear and comb-like chains. Thus, grafted polymerization reaction of functional monomers, initiated by comb-like polymers with a terminal peroxide moiety investigated. It was established that macromolecular origin of telechelic macroinitiators determines 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). The possibility

of obtaining block-copolymers with terminal functional fragments shown by using of appropriate isopropyl benzene derivatives. An alternative approach to the synthesis of block-copolymers via interaction of functional terminal fragments in the composition of pre-synthesized macromolecules-precursors is proposed.

Colloidal-chemical properties of amphiphilic comb-like copolymers with PEG-side chains, block-copolymers based on them, and block-copolymers with hydrophobic fluorine-containing block were studied. Solubility, surface activity, degree of aggregation, size and morphology of forming in solution micellar structures determined by the main parameters of comb-like PEG-containing polymer structure: the lengths of side and main macromolecular chains. The significant impact on comb-like PEG-containing polymer solubility, sizes and morphology of formed by them micellar structures in aqueous solution has the dense arrangement of PEG-side chains in polymer. It was established that denser side PEG chains location in the polymer has a significant effect on the solubility of comb-like PEG-containing polymers, the size and of the micellar structures formed by them in aqueous solution. It explained by labored access of water molecules to PEG-side chains for their effective hydration due to weak hydrophobic and / or hydrogen bonds between ethylene oxide moieties. In present thesis 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 changes in comparison with micellar structures formed by original poly(PEG-methacrylate). This factor determined an ability of synthesized homo-/copolymers and their adducts with carboxylic acids to solubilize hydrophobic dye Sudan (III).

Colloidal-chemical properties of amphiphilic block-/comb-like copolymers controlled by varying lengths of fluorine- or PEG-containing side chains, comb-like and linear 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 is confirmed. Intermolecular lysozyme associates decomposition established by their hydrophobic interaction with fluoroalkyl-containing block in poly(fluoroalkyl methacrylate)-*block*-poly(N-vinylpyrrolidone). At the same time, released protein molecules form intermolecular complexes with hydrophilic poly(N-vinylpyrrolidone) blocks subsequently.

Synthesized comb-like and block/comb-like macromolecules are effective carriers of anticancer drugs, antimicrobial 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.

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