

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Российский химико-технологический университет  
имени Д.И. Менделеева»**

На правах рукописи



**Стенькина Маргарита Вячеславовна**

**«Синтез и применение разветвленных полимеров на основе  
поливинилового спирта»**

1.4.7. Высокомолекулярные соединения

**АВТОРЕФЕРАТ**

на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Москва - 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева»

Научный руководитель: доцент, доктор химических наук **Межуев Ярослав Олегович**

Официальные оппоненты:

профессор, доктор химических наук **Улитин Николай Викторович**, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский национальный исследовательский технологический университет» (ФГБОУ ВО «КНИТУ»), кафедра общей химической технологии, заведующий кафедрой

профессор, доктор химических наук **Зеленецкий Александр Николаевич**, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт синтетических полимерных материалов им. Н.С. Ениколопова РАН (ИСПМ РАН), лаборатория твердофазных химических реакций, главный научный сотрудник

доктор химических наук **Капустин Дмитрий Валерьевич**, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН (ИБХ РАН), лаборатория полимеров для биологии, старший научный сотрудник

Защита состоится 4 июля 2022 г. в 12:00 на заседании диссертационного совета РХТУ.2.6.05 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева» (125047, г. Москва, Миусская пл., 9) в конференц-зале (ауд. 443).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте [https://www.muotr.ru/university/departments/ods/inhouse/inhouse\\_announcements/](https://www.muotr.ru/university/departments/ods/inhouse/inhouse_announcements/) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева».

Автореферат разослан «    » июня 2022 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета РХТУ.2.6.05,  
кандидат химических наук, доцент



Биличенко Юлия Викторовна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Поиск новых подходов, обеспечивающих одновременное достижение биосовместимости, высокой механической прочности, способности к ограниченному набуханию в воде и технологичности формования изделий, является актуальной темой исследования. Для обеспечения перечисленных характеристик в данной работе предложен подход, основанный на формировании гидрогелей на основе продуктов разветвления цепи поливинилового спирта в результате его взаимодействия с эпихлоргидрином в щелочной среде. В этом случае пленочные материалы, обладающие высокой биосовместимостью, значительной механической прочностью и способностью к ограниченному набуханию в воде при физиологических температурах могут быть получены формированием из водных сред в условиях обеспечивающих беспрепятственное удаление остаточных количеств сшивающего агента и продуктов его гидролиза. Установлены кинетические закономерности синтеза разветвленных цепей в условиях модификации линейного поливинилового спирта эпихлоргидрином в щелочной среде, позволяющие прогнозировать свойства, образующихся макромолекулярных продуктов.

**Степень разработанности темы.** Разработка материалов, обладающих высокой биосовместимостью, достаточной для применения в медико-биологических областях механической прочностью, способностью к набуханию в воде и технологичностью формования изделий составляет известные трудности. Хотя многие гидрогели обладают биосовместимостью и способностью к набуханию в воде, сложности формования изделий и низкая механическая прочность этого класса материалов в набухом состоянии ограничивают возможности их применения для создания изделий медико-биологического назначения. Вместе с тем, известно, что химические гели поливинилового спирта наряду с ограниченным набуханием в воде и биосовместимостью, характеризуются высокими физико-механическими характеристиками. Напротив, основными препятствиями при создании биосовместимых материалов на основе химически сшитого поливинилового спирта является необходимость тщательной очистки от непрореагировавших сшивающих агентов и сложность формования изделий. Переход к физическим гелям поливинилового спирта позволяет избежать использования сшивающих агентов, а также обеспечить высокую технологичность формования изделий, но ценой значительного уменьшения механической прочности. С учетом отмеченных обстоятельств, данная диссертационная работа направлена на установление закономерностей синтеза разветвленных полимеров на основе поливинилового спирта и поиск перспективных направлений для их применения.

**Цель работы** – установление закономерностей разветвления линейного поливинилового спирта в условиях модификации его цепей эпихлоргидрином в щелочной

среде для синтеза полимеров, перспективных в качестве материалов медико-биологического назначения.

**Задачи работы.** Для достижения поставленной цели в диссертации были решены следующие задачи:

- установление механизма и кинетических закономерностей разветвления цепи линейного поливинилового спирта в условиях модификации эпихлоргидрином в щелочных водных растворах;
- количественное описание кинетических данных и вычисление кинетических параметров стадий, приводящих к разветвлению цепи поливинилового спирта, а также основных побочных реакций;
- установление реокинетических закономерностей разветвления цепи поливинилового спирта при взаимодействии с эпихлоргидрином в щелочной среде в различных температурно-концентрационных условиях;
- установление закономерностей набухания пленок в воде, сформированных из разветвленного поливинилового спирта в различных температурно-концентрационных условиях;
- разработка подходов к получению биосовместимых и гемосовместимых материалов на основе разветвленного поливинилового спирта.

**Научная новизна.** Научная новизна работы состоит в следующем:

- впервые с учетом побочных реакций гидролиза эпоксидных групп эпихлоргидрина и глицидильных групп, связанных с полимерной цепью, предложена кинетическая модель разветвления цепи поливинилового спирта при взаимодействии с эпихлоргидрином в щелочной среде и определены ее параметры;
- установлено уменьшение скорости гидролиза эпихлоргидрина в присутствии поливинилового спирта, которое связано с уменьшением фактора частоты вследствие роста вязкости реакционной системы;
- показано, что гидролиз глицидильных групп, связанных с цепью поливинилового спирта, лимитируется диффузией гидроксид-ионов внутрь макромолекулярных клубков и характеризуется небольшой энергией активации и малым предэкспоненциальным множителем;
- с учетом побочных реакций выведено теоретическое соотношение для расчета среднечисловой молекулярной массы продуктов разветвления цепи поливинилового спирта под действием эпихлоргидрина в щелочной среде и показана его адекватность экспериментальным данным, а также предложен метод определения константы скорости для реакции алколят-ионов поливинилового спирта и глицидильных групп, связанных с цепью поливинилового спирта;
- показано, что разветвление цепи поливинилового спирта не оказывает существенного

влияния на степень кристалличности, но вызывает уменьшение размера упорядоченных областей;

- установлено существование пороговой концентрации, температуры и молекулярной массы исходного линейного полимера, при которых образуется физическая сетка зацеплений в процессе взаимодействия поливинилового спирта с эпихлоргидрином в щелочной среде.

**Теоретическая и практическая значимость.** Теоретическая значимость работы состоит в том, что разработан количественный подход к описанию кинетики разветвления цепи поливинилового спирта при взаимодействии с эпихлоргидрином с учетом побочных реакций, а также предложены методы определения параметров кинетической модели (констант скоростей). Практическая значимость работы состоит в том, что показана возможность формирования пленок на основе разветвленного поливинилового спирта, способных к ограниченному набуханию в воде при физиологических температурах, сохраняющих значительную прочность в набухом состоянии, проявляющих биосовместимость и гемосовместимость. Полученные пленки могут представлять интерес для изготовления эндопротезов кровеносных сосудов, подложек для культивирования клеток и послеоперационных бандажей (барьерных материалов).

**Методология и методы исследования.** В работе использованы следующие химические и физико-химические методы исследования: кислотно-основное титрование, гравиметрия, вискозиметрия, кондуктометрия, эксклюзионная хроматография, XRD и определение прочности образцов на разрывной машине. Методология проведения исследования включала определение биосовместимости материалов в результате культивирования клеток линии М-22, а также гематологический и морфофункциональный анализ эритроцитарной массы после контакта с пленками на основе разветвленного поливинилового спирта с использованием экспериментальных протоколов, реализованных на базе НИИ Скорой помощи им. Н.В. Склифосовского.

**Положения, выносимые на защиту:**

- кинетические закономерности и механизм разветвления цепи поливинилового спирта при взаимодействии с эпихлоргидрином в щелочной среде;
- экспериментальные закономерности изменения вязкости реакционной системы в процессе разветвления цепи поливинилового спирта различных молекулярных масс при различных концентрациях реагентов и температурах;
- закономерности набухания пленок на основе разветвленного поливинилового спирта, полученного при различных соотношениях реагентов, температурах, концентрациях и молекулярных массах исходного линейного поливинилового спирта;
- рассмотрение биосовместимости, гемосовместимости и механической прочности полученных пленок на основе разветвленного поливинилового спирта.

**Степень достоверности результатов.** Достоверность полученных результатов гарантируется их взаимной согласованностью и использованием комплекса методов адекватных поставленным задачам.

**Апробация работы.** Основные результаты диссертационной работы были доложены на 7, 8, 9 и 10 международной конференции «Biomaterials and Nanobiomaterials: Recent Advances Safety-Toxicology and Ecology Issues» (Heraklion, Greece) в 2016, 2017, 2018 и 2019 годах, XI научно-практической конференции: Образование и наука для устойчивого развития (23 – 25 апреля 2019 года, г. Москва, Россия), а также на конференции «Научные исследования по приоритетным направлениям для создания инновационных технологий» (10 марта 2022 г. – Киров, Россия).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 3 статьи в журналах, индексируемых в международных базах данных Web of Science и Scopus и одна статья в журнале, входящем в RSCI. Результаты научного исследования подтверждены участием на научных мероприятиях всероссийского и международного уровня: опубликовано 6 работ в материалах и тезисах всероссийских и международных конференций и симпозиумов.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения и списка использованной литературы. Работа изложена на 103 страницах, содержит 44 рисунка, две таблицы и 130 библиографических ссылок.

**Благодарности.** Автор выражает благодарность научному руководителю д.х.н., заведующему кафедрой биоматериалов РХТУ им. Д.И. Менделеева Я.О. Межуеву, соавторам публикаций С.В. Осадченко, М.И. Штильману, И.Н. Семеновой, а также студенту Н.А. Ткачеву.

**Финансирование.** Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках государственного задания по проекту FSSM-2020-0004.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Во введении** обоснована актуальность работы, сформулированы цели исследования, изложена научная новизна и практическая значимость, отмечен личный вклад автора, приведены сведения о методологии исследования и достоверности полученных результатов.

**В обзоре литературы** рассмотрены современные представления о растворах поливинилового спирта, а также приведено описание методов формирования физических

и химических гелей на основе поливинилового спирта и обозначены области их возможного практического применения.

**В обсуждении результатов**, представлен анализ полученных экспериментальных данных, включая рассмотрение механизма и кинетики разветвления цепи поливинилового спирта, а также дана характеристика реокинетики процесса образования разветвленного поливинилового спирта, описана способность разветвленного поливинилового спирта к набуханию в воде, а также даны сведения о механической прочности, биосовместимости и гемосовместимости полученных образцов.

Механизм разветвления цепи поливинилового спирта под действием эпихлоргидрина в щелочной среде, а также основные побочные реакции, связанные с гидролизом эпоксидных групп, приведены на рисунке 1.

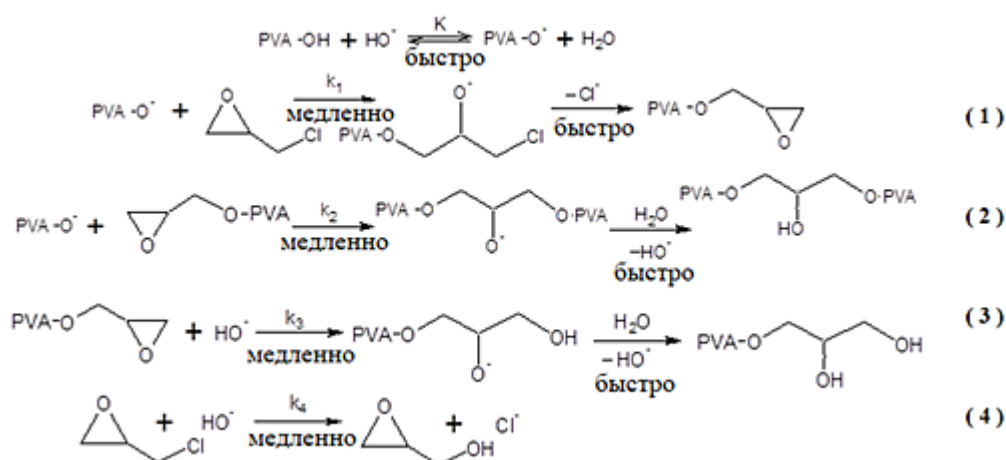


Рисунок 1 – Реакции, протекающие при взаимодействии поливинилового спирта с эпихлоргидрином в водном растворе гидроксида натрия

Так как первая и четвертая реакции (рисунок 1) приводят к уменьшению концентрации гидроксид-ионов, то сумма их скоростей может быть определена кислотно-основным титрованием реакционной системы через заданные промежутки времени. С учетом схемы, приведенной на рисунке 1, для скорости расходования гидроксид-ионов можно записать кинетическое уравнение (1), при условии  $[E] = [OH^-]$ .

$$-\frac{d[OH^-]}{dt} = (k_1K[PVAOH] + k_4)[OH^-]^2 = k_{eff}[OH^-]^2 \quad (1)$$

где:  $k_1, k_4$  – константы скорости глицидирования поливинилового спирта и щелочного гидролиза эпихлоргидрина соответственно;  $K$  – константа кислотности поливинилового спирта;  $[PVAOH]$  – концентрация гидроксильных групп поливинилового спирта;  $[OH^-]$  – концентрация гидроксид-ионов;  $t$  – время;  $k_{eff}$  – эффективная константа скорости;  $[E]$  – концентрация эпихлоргидрина.

Так как поливиниловый спирт был взят в значительном избытке, то после интегрирования дифференциального уравнения (1), получим выражение (2), описывающее скорость исчерпания гидроксид-ионов во времени.

$$\frac{1}{[\text{OH}^-]} - \frac{1}{[\text{OH}^-]_0} = k_{eff}t \quad (2)$$

Щелочной гидролиз эпихлоргидрина также может быть исследован в отсутствии поливинилового спирта. В этом случае уравнение (2) справедливо, однако  $k_{eff} = k_4$ , так как  $[PVAOH] = 0$ . Таким образом, следует ожидать, что зависимости концентрации гидроксид-анионов от времени должны быть линейны в координатах « $\left(\frac{1}{[\text{OH}^-]} - \frac{1}{[\text{OH}^-]_0}\right) vs. t$ » как в присутствии поливинилового спирта, так и в его отсутствии. Эффективные константы скорости, определенные по тангенсам угла наклона соответствующих прямых, составляют  $1.1 \cdot 10^{-3}$ ;  $2.0 \cdot 10^{-3}$ ;  $3.7 \cdot 10^{-3}$ ;  $6.6 \cdot 10^{-3}$ ;  $13.3 \cdot 10^{-3}$  л/(моль·с). Эффективная энергия активации составляет около 53.3 кДж/моль, а предэкспоненциальный множитель  $1.6 \cdot 10^6$  л/(моль·с) (рисунок 2 А). Константы скорости щелочного гидролиза эпихлоргидрина составляют  $1.2 \cdot 10^{-3}$ ;  $2.5 \cdot 10^{-3}$ ;  $5.4 \cdot 10^{-3}$ ;  $11.5 \cdot 10^{-3}$ ;  $22.6 \cdot 10^{-3}$  л/(моль·с) при температурах 30, 40, 50, 60 и 70°C соответственно (рисунок 2 Б). Энергия активации щелочного гидролиза эпихлоргидрина до глицидола составляет 64 кДж/моль, а предэкспоненциальный множитель  $1.2 \cdot 10^8$  л/(моль·с).

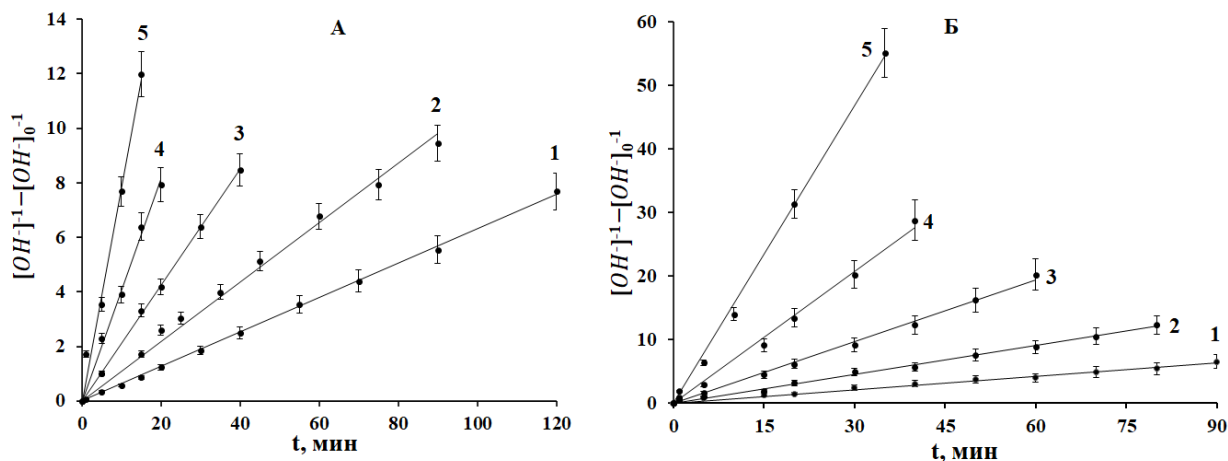


Рисунок 2 – Зависимости в координатах « $\left(\frac{1}{[\text{OH}^-]} - \frac{1}{[\text{OH}^-]_0}\right) vs. t$ », полученные при температурах: 1 – 30°C; 2 – 40°C; 3 – 50°C; 4 – 60°C; 5 – 70°C: А – при модификации поливинилового спирта эпихлоргидрином в водном растворе гидроксида натрия; Б – в условиях щелочного гидролиза эпихлоргидрина

Большее значение  $k_4$  по сравнению с  $k_{eff}$  указывает на уменьшение константы скорости щелочного гидролиза эпихлоргидрина в присутствии поливинилового спирта. Также показано, что при температуре 323К величина  $k_{eff}$  быстро убывает с ростом



молекулярной массы исходного поливинилового спирта в соответствии с эмпирическим уравнением (3).

$$k_{\text{eff}} = 2.7 \times 10^{-3} + \frac{57}{\bar{M}_n} \quad (3)$$

где:  $\bar{M}_n$  – среднечисловая молекулярная масса исходного ПВС.

Уменьшение величины константы скорости гидролиза эпихлоргидрина в присутствии поливинилового спирта, а также убыль  $k_{\text{eff}}$  с ростом молекулярной массы поливинилового спирта указывают на диффузионное лимитирование как щелочного гидролиза эпихлоргидрина, так и реакции эпихлоргидрина с гидроксильными группами поливинилового спирта.

Реакции (2) и (3) глицидильных групп, связанных с цепью поливинилового спирта, не приводят к изменению pH среды (рисунок 1). Поэтому для вычисления кинетических параметров этих стадий были получены экспериментальные зависимости концентраций глицидильных групп от времени (рисунок 3), а также зависимости среднечисловой молекулярной массы от времени методом гель проникающей хроматографии. По данным гель проникающей хроматографии поливиниловый спирт с начальной среднечисловой молекулярной массой 75000 через 20, 40 и 60 мин при температуре 323К достигает среднечисловой молекулярной массы 91400, 112700 и 120700.

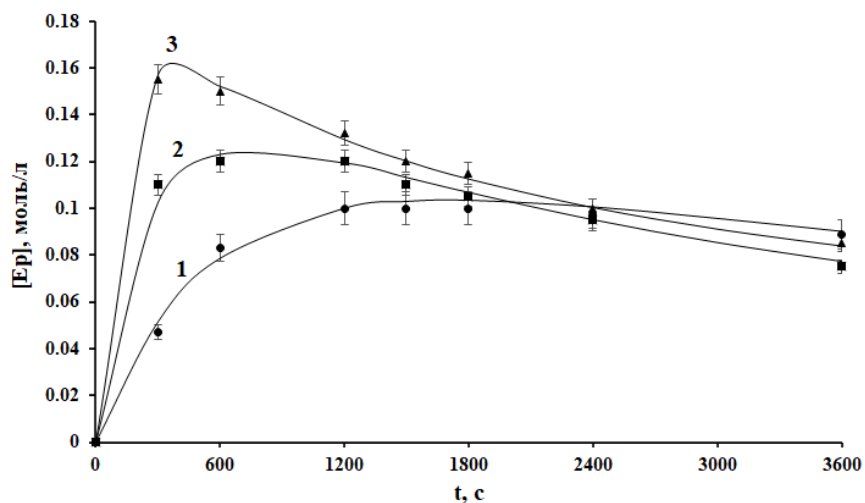


Рисунок 3 – Теоретические и экспериментальные зависимости концентрации эпоксидных групп, связанных с цепью поливинилового спирта от времени при температурах: 1 - 303 К, 2 - 323 К, 3 - 343 К

Принимая, что скорость реакции алкоголят-ионов поливинилового спирта с иммобилизованными эпоксидными группами, приводящей к разветвлению цепи – невелика, а основной вклад вносит щелочной гидролиз эпоксидных групп, возможно записать уравнение (4).

$$\frac{d[Ep]}{dt} = k_1 K [PVAOH][OH^-][E] - k_3 [OH^-][Ep] \quad (4)$$

где:  $k_3$  – константа скорости щелочного гидролиза глицидильных групп, связанных с цепью поливинилового спирта;  $[Ep]$  – концентрация глицидильных групп, связанных с цепью поливинилового спирта;  $[E]$  – концентрация эпихлоргидрина.

Так как кинетические исследования проводились при эквимольном соотношении эпихлоргидрина и гидроксид-ионов, то уравнение (4) можно записать в форме (5).

$$\frac{d[Ep]}{dt} = k_1K[PVAOH][OH^-]^2 - k_3[OH^-][Ep] \quad (5)$$

Выражая из (1) дифференциал времени и подставляя его в (5), получим линейное дифференциальное уравнение (6), решением которого является выражение (7), при начальном условии  $[Ep] = 0$ , если  $t = 0$ .

$$\frac{d[Ep]}{d[OH^-]} = \frac{k_3[Ep]}{k_{eff}[OH^-]} - \frac{k_1K[PVAOH]}{k_{eff}} \quad (6)$$

$$[Ep] = \frac{k_1K[PVAOH][OH^-]_0}{k_{eff}-k_3} \left\{ \exp\left(-\frac{k_3 \ln(1+[OH^-]_0 k_{eff} t)}{k_{eff}}\right) - \frac{1}{(1+[OH^-]_0 k_{eff} t)} \right\} \quad (7)$$

Аппроксимация уравнением (7) экспериментальных зависимостей концентраций глицидильных групп от времени (рисунок 3), с учетом вычисленных ранее величин  $k_{eff}$ , позволяет определить значения  $k_1K$ ,  $k_3$  и  $k_4$  при различных температурах (таблица 1).

Таблица 1 – Кинетические параметры для взаимодействия алкоголят-ионов поливинилового спирта с эпихлоргидрином (индекс 1), гидролиза глицидильных групп (индекс 3) и гидролиза эпихлоргидрина в присутствии поливинилового спирта (индекс 4). ( $k$  – константа скорости,  $E$  – энергия активации,  $A$  – предэкспоненциальный множитель)

Т, К	303	323	343
$k_1K$ , л/(моль с)	$3.73 \cdot 10^{-4}$	$1.12 \cdot 10^{-3}$	$3.72 \cdot 10^{-3}$
$E_1$	49.5 кДж/моль		
$A_1$	$1.25 \cdot 10^5$ л/(моль с)		
$k_3$ , л/(моль с)	$2.42 \cdot 10^{-3}$	$4.78 \cdot 10^{-3}$	$8.62 \cdot 10^{-3}$
$E_3$	27 кДж/моль		
$A_3$	$1.29 \cdot 10^2$ л/(моль с)		
$k_4$ , л/(моль с)	$1.67 \cdot 10^{-4}$	$9 \cdot 10^{-4}$	$3.71 \cdot 10^{-3}$
$E_4$	67 кДж/моль		
$A_4$	$6.1 \cdot 10^7$ л/(моль с)		

Как видно, в присутствии поливинилового спирта энергия активации щелочного гидролиза эпихлоргидрина оказалась почти такой же, как и в его отсутствии, однако предэкспоненциальный множитель значительно уменьшился. По всей видимости, уменьшение предэкспоненциального множителя в водных растворах поливинилового спирта можно связать с увеличением вязкости системы и как следствие уменьшением

частоты соударений. При этом энергия активации для реакции эпихлоргидрина с алколюлят-ионами оказалась меньше энергии активации для взаимодействия с гидроксид-ионами, что согласуется с большей нуклеофильностью первых.

Небольшая энергия активации щелочного гидролиза глицидильных групп, связанных с цепью поливинилового спирта, указывает на диффузионный контроль этой реакции. Обращает внимание также малый предэкспоненциальный множитель для этой реакции, который существенно меньше, чем определенный для гидролиза эпоксидных групп эпихлоргидрина. Вероятной причиной столь существенного различия является необходимость диффузии гидроксид-иона внутрь макромолекулярного клубка в случае гидролиза глицидильных групп, связанных с цепью поливинилового спирта. В результате диффузии гидроксид-иона внутрь макромолекулярного клубка следует ожидать в первую очередь реализации актов депротонирования гидроксильных групп поливинилового спирта, что явно будет способствовать значительному уменьшению предэкспоненциального множителя для реакции гидролиза глицидильных групп.

Для определения константы скорости  $k_2$ , характеризующей скорость разветвления цепи при взаимодействии алколюлят-ионов поливинилового спирта с глицидильными группами, связанными с цепью поливинилового спирта, было выведено соотношение (8) между среднечисловой молекулярной массой разветвленного поливинилового спирта и временем.

$$\bar{M}_n = \frac{\bar{M}_{n0}}{1 - \bar{P}_{n0}k_2K \int_0^t \lambda \varepsilon(t) dt} = \frac{\bar{M}_{n0}}{1 - \bar{P}_{n0}k_2K} \quad (8)$$

где:  $\bar{M}_{n0}$  – начальная среднечисловая молекулярная масса линейного поливинилового спирта;  $\bar{P}_{n0}$  – среднечисловая степень полимеризации исходного поливинилового спирта;  $\lambda = \frac{k_1K[PVAOH][OH^-]_0^2}{(k_{eff}-k_3)}$ ;  $S = \int_0^t \lambda \varepsilon(t) dt$  – площадь фигуры под функцией  $\lambda \varepsilon(t)$  ограниченной осью абсцисс и перпендикулярами к ней, положение которых задается пределами интегрирования;  $k_2$  – константа скорости разветвления цепи в результате взаимодействия алколюлят-ионов поливинилового спирта с эпихлоргидрином;

$$\varepsilon(t) = \frac{1}{(1+k_{eff}t)} \left\{ \exp\left(-\frac{k_3 \ln(1+[OH^-]_0 k_{eff}t)}{k_{eff}}\right) - \frac{1}{(1+[OH^-]_0 k_{eff}t)} \right\}.$$

Так как интеграл  $\int_0^t \lambda \varepsilon(t) dt$  не может быть вычислен аналитически, то его значение определяли графически, как площадь фигуры под функцией  $\lambda \varepsilon(t)$  (рисунок 4А), ограниченной осью абсцисс и перпендикулярами к ней, положение которых задается пределами интегрирования. Выражая  $S$  из уравнения (8), получим уравнение (9) линейное в координатах « $S$  vs.  $(1 - \frac{\bar{M}_{n0}}{\bar{M}_n})$ » (рисунок 4Б).

$$S = \frac{(1 - \frac{\bar{M}_{n0}}{\bar{M}_n})}{\bar{P}_{n0}k_2K} \quad (9)$$

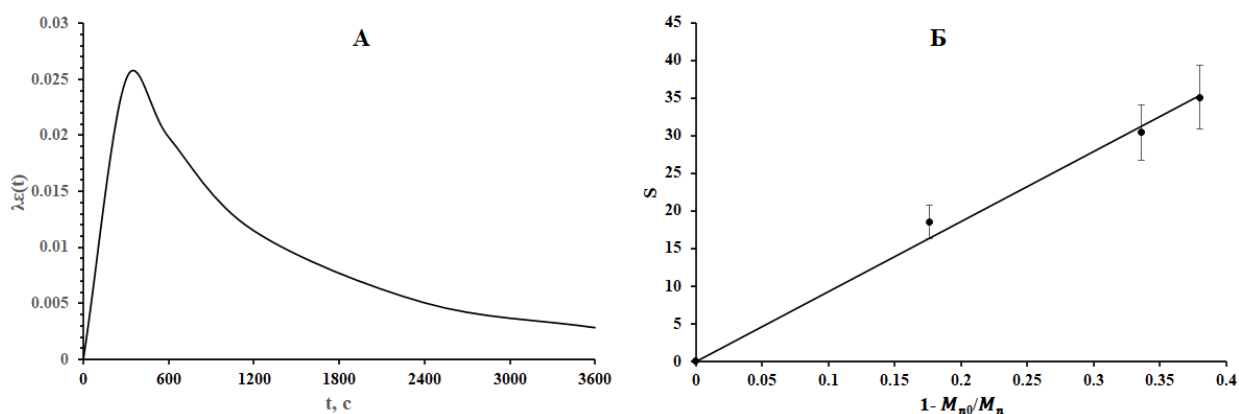


Рисунок 4 – Зависимости к координатах: А – « $\lambda\epsilon$  vs.  $t$ », Б – « $S$  vs.  $(1 - \frac{\bar{M}_{n0}}{\bar{M}_n})$ »

Как видно, экспериментальная проверка уравнения (9) показывает, что оно удовлетворительно выполняется (рисунок 4 Б), а величина произведения  $k_2K$  составляет  $6.23 \times 10^{-6}$  л/(моль с) при температуре 323К. Вместе с тем, константа  $k_2K$  более чем на два порядка меньше других констант скоростей элементарных стадий. Это объясняется необходимостью одновременной сегментальной диффузии в вязкой среде звеньев цепи поливинилового спирта, несущих алкогольят-ион и глицидильную группу для реализации акта разветвления цепи.

При кратном увеличении концентраций эпихлоргидрина и гидроксида натрия, взятых в эквимольном соотношении, скорость набухания и предельная степень набухания пленок на основе разветвленного поливинилового спирта возрастала (рисунок 5 А), а также увеличивалась проницаемость пленок для хлорида натрия (рисунок 5 Б).

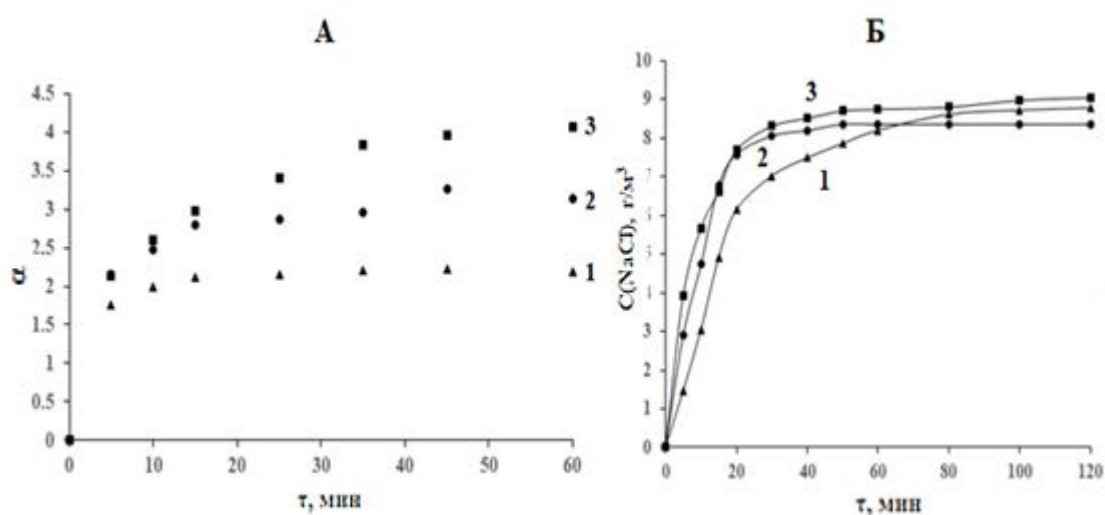


Рисунок 5 – А) Зависимость  $\alpha$  после модификации BF-17 эквимольными количествами эпихлоргидрина и NaOH с концентрациями: 1 – 0.125 М; 2 – 0.375 М; 3 – 0.5 М в течение 60 минут. Б) Зависимости концентрации хлорида натрия от времени в процессе диффузии сквозь пленки из разветвленного поливинилового спирта ( $\alpha$  – степень набухания)

Исследование динамики увеличения вязкости реакционной системы во времени указывает на существование пороговых значений концентрации и молекулярной массы исходного поливинилового спирта, а также концентраций сшивающих агентов и температуры (рисунок 6).

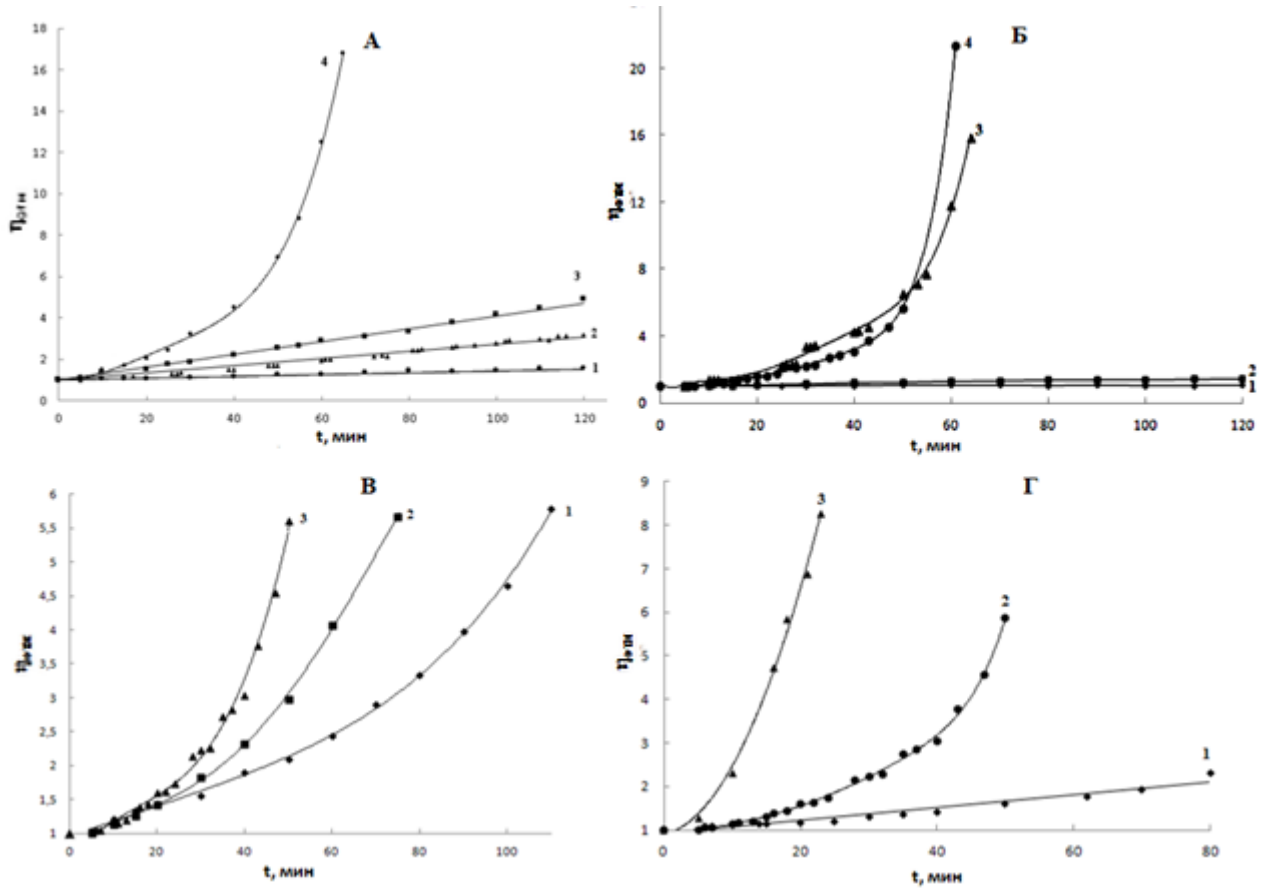


Рисунок 6 – А) Зависимости  $\eta_{отн}$  от продолжительности модификации BF-17 (2.5 осн-моль/л) при температуре 323К и концентрации эпихлоргидрина и NaOH: 1 – 0.25; 2 – 0.375; 3 – 0.4375; 4 – 0.5 М; Б) Зависимости  $\eta_{отн}$  от продолжительности модификации поливинилового спирта (2.5 осн-моль/л) различных марок: 1 – 15000 (BF-03); 2 – 40000 (BF-08); 3 – 75000 (BF-17); 4 – 110000 (BF-24) при температуре 323К при равных концентрациях эпихлоргидрина и NaOH – составляющих 0.5 моль/л; В) Зависимости  $\eta_{отн}$  от продолжительности модификации BF-24 (1 – 1.36; 2 – 1.82; 3 – 2.5 осн-моль/л) при температуре 323К и равных концентрациях эпихлоргидрина и NaOH – составляющих 0.5 моль/л; Г) Зависимости  $\eta_{отн}$  от продолжительности модификации BF-24 (2.5 осн-моль/л) эпихлоргидрином и NaOH с концентрациями 0.5М при температурах: 1 – 303К; 2 – 323К; 3 – 343К ( $\eta_{отн}$  во всех случаях измерена относительно вязкости исходного раствора линейного поливинилового спирта)

Превышение пороговых значений концентрации и молекулярной массы исходного поливинилового спирта, а также концентраций сшивающих агентов и температуры

приводит к переходу от почти линейного к экспоненциальному увеличению вязкости реакционной системы во времени. По всей видимости, это связано достижением условий, обеспечивающих образование разветвленного поливинилового спирта с молекулярной массой достаточной для формирования в растворе физической сетки зацеплений.

Также были получены экспериментальные зависимости степени набухания пленок из разветвленного поливинилового спирта от продолжительности реакции разветвления цепи, концентрации поливинилового спирта и молекулярной массы исходного поливинилового спирта (рисунок 7). Во-всех случаях было обнаружено, что факторы, способствующие разветвлению цепи приводят к увеличению равновесных степеней набухания.

Основным преимуществом разветвленного поливинилового спирта перед исходным линейным поливиниловым спиртом является его способность к ограниченному набуханию в воде при комнатной или физиологической температуре наряду с неограниченным набуханием при температуре около 85 °С. поливиниловый спирт может быть очищен от эпихлоргидрина, побочных продуктов его щелочного гидролиза и щелочи многократным перерастворением в горячей воде. Также возможна переработка разветвленного поливинилового спирта в пленки из водных растворов.

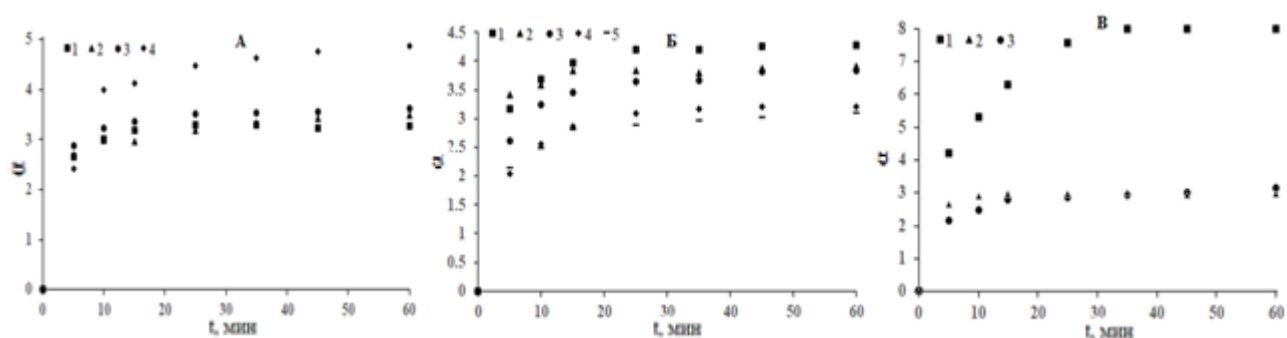


Рисунок 7 – А – Зависимость  $\alpha$  после модификации ВФ-17 эпихлоргидрином (0.5М) и гидроксидом натрия (0.4М) при различной длительности проведения реакции: 1 – 30 минут; 2 – 60 минут; 3 – 90 минут; 4 – 150 минут ( $\alpha$  – степень набухания). Б – Зависимость  $\alpha$  после модификации ВФ-17 эпихлоргидрином (0.375М) и NaOH (0.375М) при различных начальных концентрациях поливинилового спирта (% , масс): 1 – 4; 2 – 6; 3 – 8; 4 – 9.6; 5 – 11 в течение 60 минут. В – Зависимость  $\alpha$  после модификации поливинилового спирта: 1 – (35000 – 40000); 2 – 75000; 3 – 110000 с концентрацией 11 масс% в течение одного часа равными количествами (0.375М) эпихлоргидрина и NaOH

По данным XRD разветвление цепи поливинилового спирта незначительно сказывается на его степени кристалличности, которая уменьшается с 35,4% до 33,0%. При этом ширина рефлексов на полувысоте для продуктов разветвления цепи поливинилового

спирта в 1,29 раза больше, чем для исходного линейного поливинилового спирта, что указывает на образование большего числа упорядоченных областей меньшего размера. Меньший размер упорядоченных областей согласуется с увеличением вероятности их распада при набухании и увеличением равновесной степени набухания пленок на основе разветвленного поливинилового спирта. Механическая прочность пленок возрастает с увеличением длительности модификации разветвленного поливинилового спирта эпихлоргидрином, что связано с увеличением молекулярной массы и плотности разветвления цепи. По всей видимости, в этом случае одна цепь может проходить через несколько упорядоченных областей, что служит причиной упрочнения поливинилового спирта после разветвления его цепи (таблица 2).

Таблица 2 – Механическая прочность при растяжении сухих и набухших пленок на основе разветвленного поливинилового спирта

t, мин	0	20	40	60
$\sigma_{пр}$ , МПа	$45 \pm 3$	$54 \pm 4$	$63 \pm 5$	$67 \pm 5$
$(\sigma_{пр})_{наб}$ , МПа	-	$2.8 \pm 0.2$	$5.4 \pm 0.4$	$7.1 \pm 0.5$

Обнаружено, что скорость деления клеток линии М-22 на поверхности разветвленного поливинилового спирта близка к наблюдаемой на поверхности коллагена. Это согласуется с отсутствием значительной токсичности разветвленного поливинилового спирта и его биосовместимостью (эти результаты подробно рассмотрены в тексте диссертации).

Кроме того, биологические испытания пленок на основе разветвленного поливинилового спирта *in vivo*, показали перспективы их использования в качестве послеоперационных бандажей (барьерных материалов). Эти результаты подробно освещены в тексте диссертации.

Методами гематологического и морфофункционального анализа эритроцитарной массы после контакта с пленками, сформированными из разветвленного поливинилового спирта, показана их высокая гемосовместимость, которая для образца 3 (таблица 3), даже несколько превышает совместимость с кровью коммерческого эндопротеза аорты производства ПО «Север».

**В экспериментальной части** приведены данные о свойствах исходных веществ, методики проведения синтезов и установления кинетики разветвления цепи поливинилового спирта, а также дана характеристика основным методам исследования и приборам, используемым при проведении исследований.

Таблица 3 – Свойства эритроцитарной массы при сравнительных испытаниях пленок из разветвленного поливинилового спирта, выделенных через различное время после начала реакции разветвления цепи линейного поливинилового спирта марки ВФ-17

Образец (время модификации)	Свободный гемоглобин, г/л	Общий гемоглобин, г/л	Эритроциты, $10^{12}/л$	Дискоциты, %	Эритроциты с неровным краем, %	Эхиноциты, %	«Тени» эритроцитов, %
Контроль	0,2000	127	3,92	81	9	8	2
Образец 1 (20 минут)	0,1891	121	3,82	75	12	9	4
Образец 2 (40 минут)	0,1833	121	3,79	79	10	8	3
Образец 3 (60 минут)	0,1853	124	3,83	80	9	8	3
ПО «Север»	0,1712	123	3,81	79	10	8	3

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных экспериментальных исследований и теоретического анализа полученных данных, по диссертационной работе можно сделать следующие выводы:

1. С учетом побочных процессов щелочного гидролиза эпоксидных групп исходного эпихлоргидрина и промежуточно образующихся глицидильных производных поливинилового спирта, предложена кинетическая модель разветвления цепи поливинилового спирта при взаимодействии с эпихлоргидрином в щелочной среде и определены ее параметры.
2. Выведено и экспериментально подтверждено теоретическое соотношение, описывающее изменение молекулярной массы продуктов разветвления цепи поливинилового спирта во времени, с учетом побочных реакций гидролиза эпоксидных групп.
3. Установлен диффузионный контроль побочных реакций щелочного гидролиза эпоксидных групп эпихлоргидрина и глицидильных фрагментов, связанных с полимерной цепью, в условиях разветвления цепи поливинилового спирта при взаимодействии с эпихлоргидрином в щелочной среде. Показано, что скорость гидролиза эпоксидных групп глицидильных производных поливинилового спирта лимитируется



диффузией гидроксид-анионов внутрь макромолекулярных клубков, что согласуется с небольшими величинами энергии активации (27 кДж/моль) и предэкспоненциального множителя ( $1.29 \cdot 10^2$  л/(моль·с)) для этой реакции. Показано, что константа скорости для взаимодействия глицидильных производных и алколюлят-ионов поливинилового спирта на несколько порядков меньше значений констант скоростей других элементарных стадий ( $k_2K$  составляет  $6.23 \times 10^{-6}$  л/(моль с) при температуре 323К), что связано с необходимостью взаимной диффузии сегментов макромолекул в вязкой среде.

4. Обнаружено существование пороговых значений температуры, концентраций реагентов и молекулярной массы исходного линейного поливинилового спирта, при которых разветвление цепи поливинилового спирта при взаимодействии с эпихлоргидрином в водном растворе гидроксида натрия сопровождается образованием физической сетки зацеплений.

5. На основе разветвленного поливинилового спирта разработаны пленки, способные к ограниченному набуханию в воде при физиологических температурах, обладающие биосовместимостью и гемосовместимостью при достаточной механической прочности.

Установление граничных условий, обеспечивающих переход от разветвленных полимеров на основе поливинилового спирта к трехмерным полимерным сеткам, а также усовершенствование методик получения биосовместимых материалов на основе разветвленного поливинилового спирта и поиск новых направлений применения, представляют перспективы развития темы диссертационной работы, которая может служить основой для последующих исследований.

#### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ:

1. Семенова М.В. Кинетические закономерности реакции поливинилового спирта с эпихлоргидрином в щелочной среде / М.В. Семенова, Я.О. Межуев, С.В. Осадченко, М.И. Штильман // Журнал общей химии. – 2017. – Т. 87. – № 5. – С. 860 - 865. (Semenuova M.V. Kinetic features of the reaction of polyvinyl alcohol with epichlorohydrin in an alkaline medium / M.V. Semenuova, Ya.O. Mezhuiev, S.V. Osadchenko, M.I. Shtil'man // Russian Journal of General Chemistry. – 2017. – V. 87. – № 5. – P. 1047 - 1052).
2. Семенова М.В. Синтез гемосовместимых материалов на основе разветвленного поливинилового спирта / М.В. Семенова, С.В. Осадченко, Я.О. Межуев, М.И. Штильман, И.Н. Семенова // Журнал прикладной химии. – 2016. – Т. 89. – № 8. – С. 1037 - 1042. (Semenuova M.V. Synthesis of hemocompatible materials based on branched polyvinyl alcohol / M.V. Semenuova, S.V. Osadchenko, Ya.O. Mezhuiev, M.I. Shtil'man, I.N. Semenuova // Russian Journal of Applied Chemistry. – 2016. – V. 89. – № 8. – P. 1286 - 1291).
3. Межуев Я.О. Получение и кинетика набухания в воде биосовместимых пленок на основе разветвленного поливинилового спирта / Я.О. Межуев, М.В. Стенькина, С.В. Осадченко, М.И. Штильман // Журнал прикладной химии. – 2020. – Т. 93. – № 2. – С. 174

- 180. (Mezhuev Y.O. Production and Kinetics of Swelling in Water of Biocompatible Branched Polyvinyl Alcohol Films / Y.O. Mezhuev, **M.V. Sten'kina**, S.V. Osadchenko, M.I. Shtil'man // Russian Journal of Applied Chemistry. – 2020. – V. 93. – P. 176 - 181).

4. Осадченко С.В. Новый биосовместимый антиадгезионный материал на основе разветвленного поливинилового спирта / С.В. Осадченко, **М.В. Стенькина**, Я.О. Межуев, М.И. Штильман // Все материалы. Энциклопедический справочник. – 2022. – № 1. – С. 34 - 39.

5. **Semenova M.V.** Synthesis and application of modified poly(vinyl alcohol) with epichlorohydrin / **M.V. Semenova**, S.V. Osadchenko, Ya.O. Mezhuev, M.I. Shtilman // Bionanotox 2016. 7<sup>th</sup> International conference “Biomaterials and nanobiomaterials: Recent Advances Safety – Toxicology and Ecology Issues”. 8-15 may 2016. – Greece, Heraklion, 2016 – P. 49 - 50.

6. **Semenova M.V.** Synthesis and new aspects of the application of branched polyvinyl alcohol / **M.V. Semenova**, S.V. Osadchenko, Ya.O. Mezhuev, M.I. Shtilman, I.F. Snegurova, G.I. Kandelaki, A.Yu. Lokova // Bionanotox 2017. 8<sup>th</sup> International Conference “Biomaterials and Nanobiomaterials: Recent Advances Safety – Toxicology and Ecology Issues“. 07-14 may 2017. – Greece, Heraklion, 2017 – P22.

7. **Sten'kina M.V.** New aspects of the kinetics of the modification of polyvinyl alcohol with epichlorohydrin in an alkaline medium and the preparation of hemocompatible hydrogels based on branched polyvinyl alcohol / **M.V. Sten'kina**, S.V. Osadchenko, M.I. Shtilman, A.L. Luss, Ya.O. Mezhuev // Bionanotox 2018. 9<sup>th</sup> International Conference “Biomaterials and Nanobiomaterials: Recent Advances Safety – Toxicology and Ecology Issues“. 06-13 May 2018. – Greece, Heraklion, 2018 – P. 49.

8. **Sten'kina M.V.** Kinetics and mechanism of interaction of polyvinyl alcohol with epichlorohydrin in an alkaline medium / **M.V. Sten'kina**, Ya.O. Mezhuev, A.L. Luss, V.A. Dyatlov, Yu.V. Korshak, M.I. Shtilman // Bionanotox 2019. 10<sup>th</sup> International Conference “Biomaterials and Nanobiomaterials: Recent Advances Safety – Toxicology and Ecology Issues“. 05-12 May 2019. – Greece, Heraklion. – P. 57.

9. **Семенова М. В.** Диффузия хлорида натрия через пленки из разветвленного поливинилового спирта / **М. В. Семенова**, С. В. Осадченко, Я. О. Межуев // XI научно-практическая конференция: Образование и наука для устойчивого развития. 23 – 25 апреля 2019 г. – Россия, г. Москва. – С. 91 - 95.

10. **Стенькина М.В.** Механизм разветвления цепи поливинилового спирта / **М.В. Стенькина** // Научные исследования по приоритетным направлениям для создания инновационных технологий. 10 марта 2022. – Россия, г. Киров. – С. 5 - 6.