

**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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Научный руководитель:

доцент, доктор химических наук,

заведующий кафедрой биоматериалов

РХТУ им. Д.И. Менделеева

Межуев Ярослав Олегович

Москва - 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

1. ВВЕДЕНИЕ	3
2. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	8
2.1. Термодинамические и кинетические свойства растворов поливинилового спирта	8
2.2. Формирование физических гелей поливинилового спирта	16
2.3. Формирование химических гелей поливинилового спирта (сшивка цепей поливинилового спирта)	19
2.4. Направления применения гелей поливинилового спирта в медико-биологических областях	31
3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	35
3.1. Кинетические закономерности взаимодействия поливинилового спирта с эпихлоргидрином в щелочной среде.....	35
3.2. Разветвление цепи поливинилового спирта при модификации эпихлоргидрином в щелочной среде.....	43
3.3. Динамика изменения вязкости реакционной системы во времени в условиях модификации поливинилового спирта эпихлоргидрином в щелочной среде ..	53
3.4. Кинетика набухания пленок на основе разветвленного поливинилового спирта	60
3.5. Применение пленок на основе разветвленного поливинилового спирта...	65
4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	73
4.1. Свойства исходных веществ	73
4.2. Методики проведения синтезов.....	75
4.3. Методы исследования	84
5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	87
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	89

1. ВВЕДЕНИЕ

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 формованием 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 набувшем 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 алколюлят-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 набухшем 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).

Личный вклад автора является основополагающим и включает выбор темы работы, планирование, постановку и интерпретацию результатов экспериментов, написание диссертации и автореферата, а также непосредственное участие в подготовке публикаций по теме диссертации.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 3 статьи в журналах, индексируемых в международных базах данных Web of Science и Scopus, одна статья в журнале RSCI, а также 6 работ в материалах и тезисах всероссийских и международных конференций и симпозиумов.

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части, обсуждения результатов, 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.

2. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

2.1. Термодинамические и кинетические свойства растворов поливинилового спирта

Общим условием образования истинных растворов в заданном диапазоне концентраций является выполнение неравенства (1).

$$\Delta F_s = \Delta H_s - T\Delta S_s < 0 \quad (1)$$

где: ΔF_s , ΔH_s , ΔS_s – свободная энергия, энтальпия и энтропия растворения вещества соответственно. Реализация обратного условия означает наличие фазового разделения. Концентрационные зависимости функций смешения для разбавленных растворов поливинилового спирта со средневесовой молекулярной массой 74000 при температуре 298 К приведены на рисунке 1 [1].

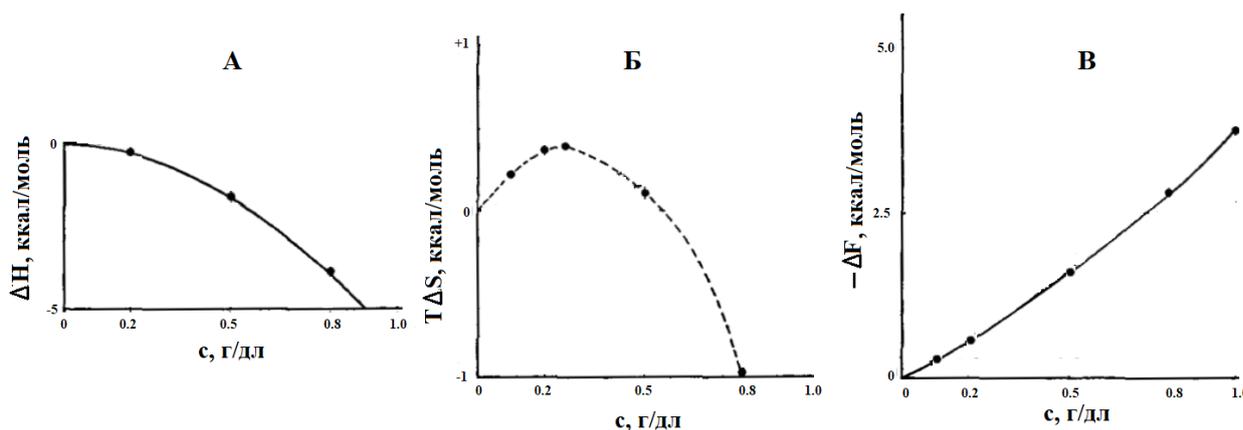


Рисунок 1 – Концентрационные зависимости термодинамических функций смешения для системы вода – поливиниловый спирт (средневесовая молекулярная масса 74000) при температуре 298К: А – энтальпия смешения; Б – $T\Delta S$; В – свободная энергия смешения [1]

Растворение поливинилового спирта происходит экзотермически, что, вероятно, является следствием образования водородных связей между водой и гидроксильными группами полимера. О существенной роли специфических взаимодействий при растворении поливинилового спирта в воде свидетельствует экстремальный характер зависимости энтропии смешения от концентрации. Уже при небольших концентрациях поливинилового спирта (около 3 г/дл) энтропия

смешения становится отрицательной величиной, что явно указывает на упорядочение системы. Таким образом, даже в разбавленных растворах существенное значение имеет некомбинаториальная составляющая энтропии смешения, которая имеет отрицательное значение. По всей видимости, увеличение концентрации поливинилового спирта при температуре 298 К приводит к значительным по абсолютной величине и отрицательным по знаку значениям некомбинаториальной составляющей энтропии смешения и переходу системы от однофазной к двухфазной. При этом известно, что водные растворы поливинилового спирта, полученные его растворением при повышенной температуре, могут сохранять длительно устойчивость при температуре 298К. Поэтому здесь уместно говорить о переходе истинного раствора поливинилового спирта в коллоидный раствор. Значительную роль в понимании природы упорядоченности водных растворов поливинилового спирта играют результаты работ школы С.Я. Френкеля [2, 3], первоначально направленные на устранение ряда противоречий, имевших место в результате применения аппарата термодинамики к системам вода – поливиниловый спирт, как истинным растворам с аморфным фазовым разделением. С одной стороны, отрицательное значение энтропии и отрицательное значение энтальпии смешения, являются явным указанием на наличие нижней критической температуры растворения (НКТР), что подтверждается также уменьшением второго вириального коэффициента с ростом температуры от 20°C до 80°C по данным работы [2 - 4] (рисунок 2). Однако при дальнейшем увеличении температуры наблюдается увеличение второго вириального коэффициента, что явно свидетельствует на рост термодинамического качества воды как растворителя для поливинилового спирта [3]. С другой стороны, характер изменения концентрации полимера в каждой из фаз двухфазной системы, образующихся в результате расслоения кажущихся изначально гомогенными водных растворов ПВС и исследования ретроградации растворов ПВС приводят к картине подобной для систем с верхней критической температурой растворения (ВКТР) [5, 6].

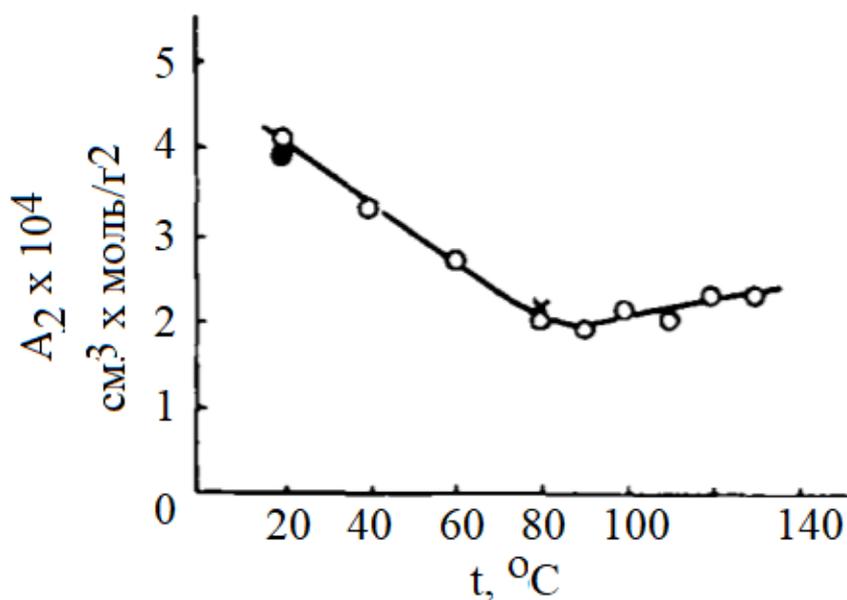


Рисунок 2 – Зависимость второго вириального коэффициента системы вода – поливиниловый спирт (\bar{M}_w 100000) от температуры [3]

Вместе с тем, имеются результаты, которые позволяют отнести раствор поливинилового спирта в воде к категории коллоидных в широком диапазоне концентраций и температур, что исключает возможность рассмотрения этой системы в терминах термодинамики истинных растворов. Во-первых, с ростом температуры вплоть до ее определенного значения наблюдается увеличение мутности водных растворов поливинилового спирта, сопровождающееся увеличением размеров центра рассеяния света [2]. После достижения максимальных значений мутности растворов и размеров центров рассеяния света дальнейшее увеличение температуры приводит к уменьшению мутности и уменьшению размеров присутствующих в растворах надмолекулярных образований (рисунок 3). Эти результаты хорошо коррелируют с изменением второго вириального коэффициента для системы вода – поливиниловый спирт. Увеличение концентрации поливинилового спирта приводит к увеличению размеров надмолекулярных образований лишь в области небольших концентраций поливинилового спирта.

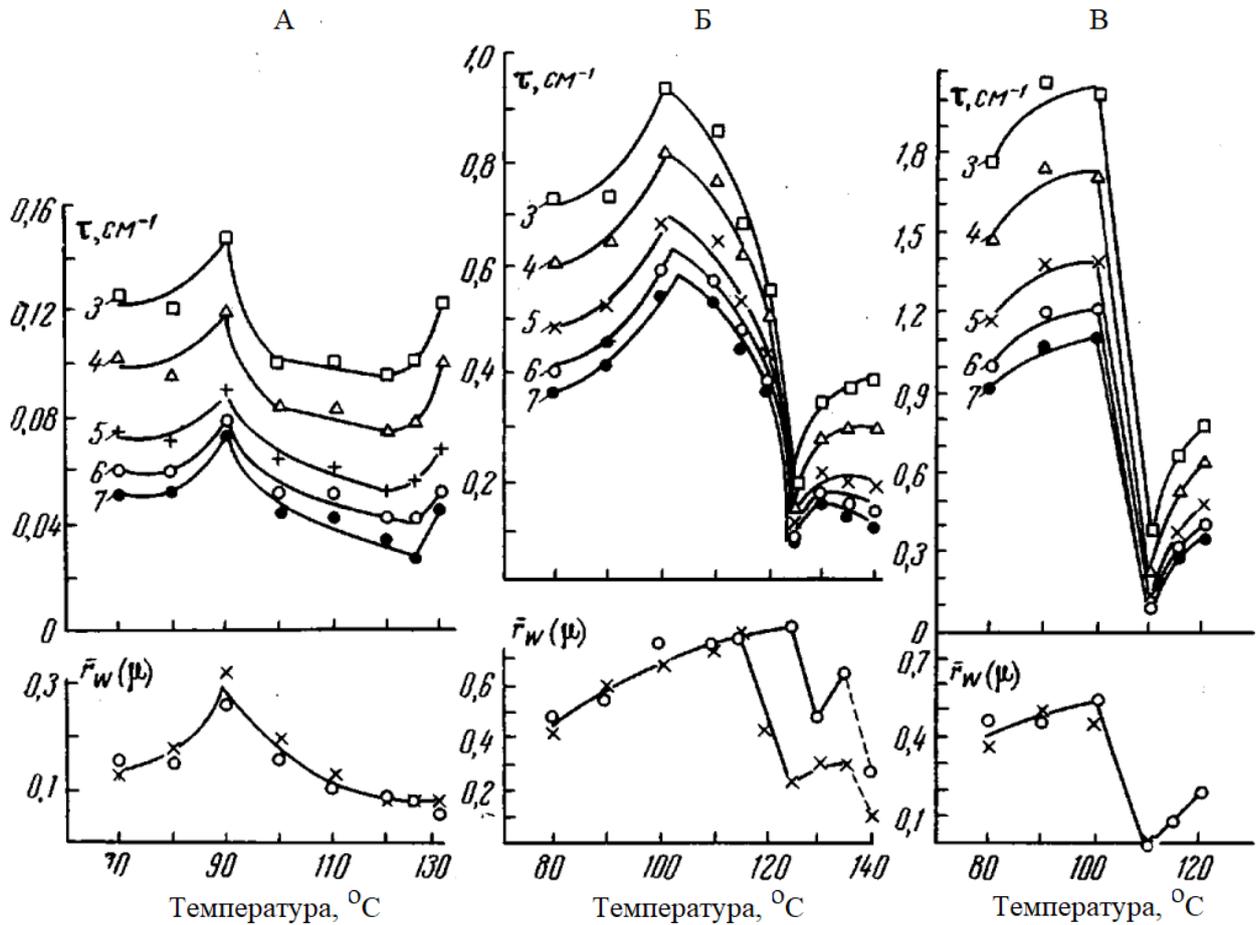


Рисунок 3 – Зависимости мутности (сверху) и размеров центров рассеяния света (мкм) для водных растворов поливинилового спирта (средневязкостная молекулярная масса поливинилового спирта 135000) концентрацией: А – 1 масс%; Б – 5 масс%; В – 15 масс% [2]

Вероятно, вследствие увеличения вязкости водных растворов поливинилового спирта с ростом их концентрации поддержание роста зародышей новой фазы и их образование затрудняется, что приводит к вырождению зависимости размера надмолекулярных образований поливинилового спирта от его концентрации. Это предположение согласуется с результатами исследования ретроградации водных растворов поливинилового спирта, устойчивость которых при стоянии возрастает с увеличением концентрации полимера [2]. В итоге для водных растворов поливинилового спирта с концентрацией, превышающей 3 масс% при температуре около 120 - 130 $^{\circ}\text{C}$ размер надмолекулярных образований оказывается минимальным и уменьшается с ростом концентрации поливинилового спирта. Условия, обеспечивающие минимальный размер надмолекулярных

образований, подходят для исследования водных растворов поливинилового спирта методом статического светорассеяния и экспериментального определения индикатрисы рассеяния из уравнения Дебая (2).

$$\frac{Hc}{\tau} = \frac{1}{\bar{M}_w P(\theta)} + 2A_2 c \quad (2)$$

$$\text{где: } H = \frac{32\pi^3 n^2}{3N_A \lambda^4} \left(\frac{dn}{dc}\right)^2;$$

n – показатель преломления;

λ – длина волны;

c – концентрация раствора полимера;

τ – мутность раствора полимера;

$P(\theta)$ – индикатриса рассеяния света.

Сравнение теоретических значений $P(\theta)$ для стержней длиной 620 нм и экспериментальных значений $P(\theta)$ для различных углов θ , показало их взаимное соответствие (рисунок 4) [2].

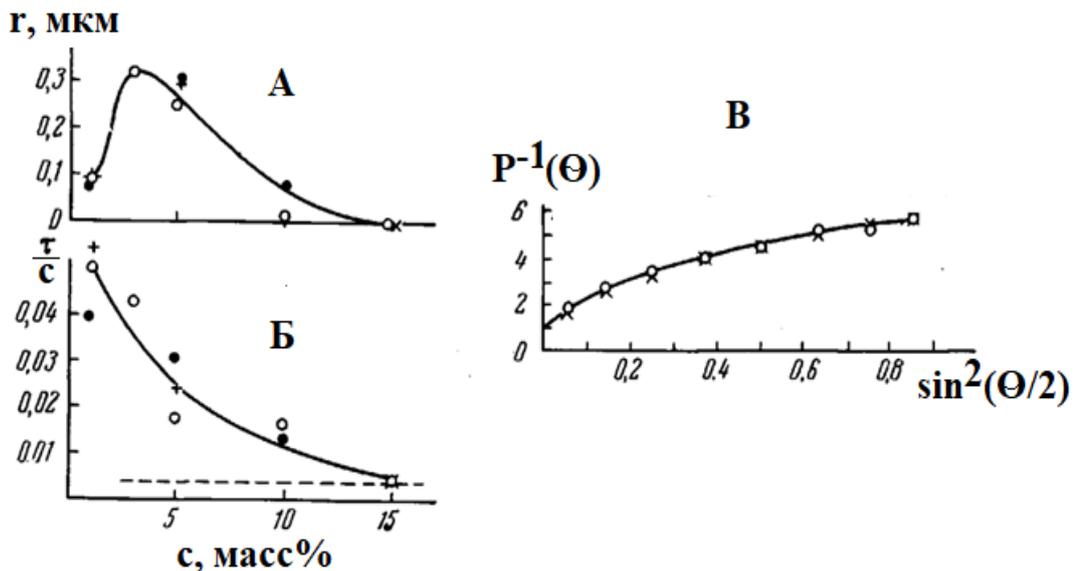


Рисунок 4 – Зависимости эффективного радиуса центров рассеяния излучения - А и приведенной мутности – Б водных растворов от концентрации поливинилового спирта (средневязкостная молекулярная масса 135000); С – теоретические и экспериментальные значения индикатрисы рассеяния водными растворами поливинилового спирта [2]

Таким образом, раствор поливинилового спирта в воде содержит ряд надмолекулярных образований, размер которых указывает на возможность их вовлечения в броуновское движение. Хотя геометрические характеристики надмолекулярных образований, очевидно, будут зависеть от температуры и концентрации водного раствора поливинилового спирта, можно предполагать наличие тенденции к образованию частиц палочкообразной формы [2]. Предполагаемая тенденция, легко объяснима, если учесть, что цепи поливинилового спирта обладают заметной кинетической жесткостью, а гидроксильные группы способны к образованию водородных связей. Эти обстоятельства следует рассматривать способствующими образованию квазифибриллярных образований из цепей поливинилового спирта.

При приготовлении водных растворов поливинилового спирта предельные значения мутности и размеров центров рассеяния света устанавливаются длительное время (рисунок 5). Это результат указывает, что обмен сегментами цепей поливинилового спирта между надмолекулярными образованиями и объемом раствора происходит замедленно. Последнее обстоятельство, в соответствии со взглядами С.Я. Френкеля, следует рассматривать как аргумент в пользу формирования в растворе локальных квазикристаллических образований, построенных цепями поливинилового спирта [2, 3]. Однако, результаты XRD не подтверждают наличие в растворах поливинилового спирта кристаллических областей. По мнению Автора диссертации, следует предполагать, что в водных растворах поливинилового спирта присутствуют надмолекулярные образования, имеющие достаточно плотную упаковку цепей, но не имеющие достаточного уровня трансляции трехмерного порядка. Поэтому системы вода – поливиниловый спирт следует рассматривать как лиофильные коллоидные системы избегая непосредственного применения аппарата термодинамики истинных растворов полимеров, равно как и представлений об образовании кристаллических структур в растворах полимеров в области температур 298К – 328К.

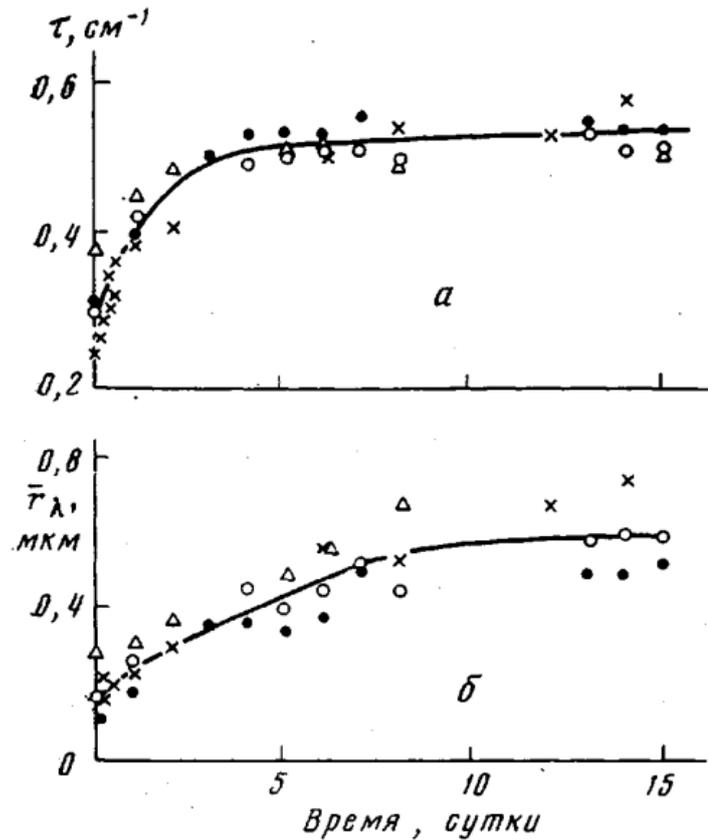


Рисунок 5 – Зависимости мутности - А и радиуса центров рассеяния света Б для 5 масс% водных растворов поливинилового спирта (средневесовая молекулярная масса 140000) в воде при температуре 293 К [3]

Совокупность рассмотренных данных безусловно указывает на наличие частиц в водных растворах поливинилового спирта, размер которых может значительно изменяться при изменении температуры. В целом тенденции изменения размеров областей рассеяния света с температурой и концентрацией для водных растворов поливинилового спирта могут быть отражены диаграммой, приведенной на рисунке 6. Диаграмма, приведенная на рисунке 6, построена для случая изотерического растворения поливинилового спирта в воде. Например, если первоначально провести макрорастворение поливинилового спирта в воде при повышенной температуре, то после уменьшения температуры до значений характерных для области 1 диаграммы поливиниловый спирт не будет выделяться в отдельную макроскопическую фазу. При этом частицы субмикронных размеров будут присутствовать в системе вода – поливиниловый спирт даже в области 3.

Таким образом, по всей видимости, процесс растворения поливинилового спирта контролируется главным образом кинетическими факторами.

В области 1 не наблюдается заметного изотермического макрорастворения поливинилового спирта в течении длительного времени. В области 2, макрорастворение поливинилового спирта в воде происходит, однако образующийся раствор содержит надмолекулярные образования, построенные цепями поливинилового спирта [2]. Примечательно, что размер надмолекулярных структур в растворах поливинилового спирта в области 2 возрастает с ростом температуры, что в целом согласуется с уменьшением второго вириального коэффициента для системы вода – поливиниловый спирт в этой температурной области [2].

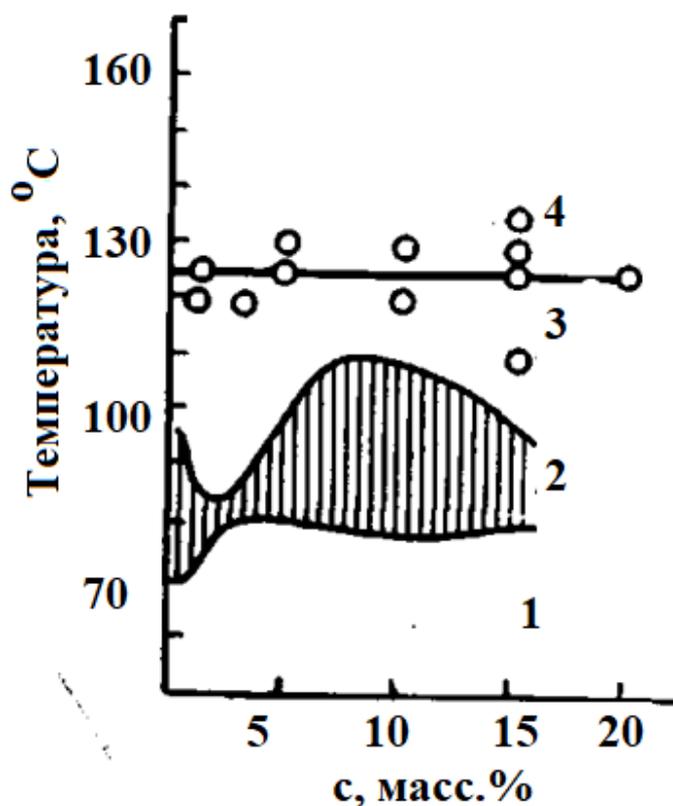


Рисунок 6 – Диаграмма концентрационно-температурной эволюции надмолекулярных структур в водных растворах поливинилового спирта: 1 – макрорастворение поливинилового спирта в воде не наблюдается; 2 – область макрорастворения поливинилового спирта в воде при наличии надмолекулярных образований в растворах; 3 – область минимальной надмолекулярной организации; 4 – область дегидратации цепей поливинилового спирта [2]

В области 3 размер надмолекулярных образований, напротив уменьшается с ростом температуры, что согласуется с увеличением второго вириального коэффициента для системы поливиниловый спирт – вода с ростом температуры для этой области температур. В области 4 поливиниловый спирт подвергается термической дегидратации [2, 3].

Последующий анализ результатов исследований упругого и неупругого светорассеяния растворов поливинилового спирта в условиях фазового разделения указывает на развитие одновременного спиноподобного разделения и гелеобразования [7]. Несмотря на достигнутые успехи в теоретическом прогнозировании термодинамических свойств растворов поливинилового спирта [8] до настоящего времени отсутствует ясность относительно структуры водных растворов поливинилового спирта. Суммируя сказанное, можно предполагать, что в водных растворах поливинилового спирта происходит микрогелеобразование, однако образующиеся частицы не имеют выраженного трехмерного порядка.

2.2. Формирование физических гелей поливинилового спирта

Как обсуждалось в предыдущем разделе, наличие надмолекулярных образований в водных растворах поливинилового спирта при температуре, превышающей температуру кристаллизации раствора, свидетельствует о наличии тенденции цепей к ассоциации. Замораживание водных растворов поливинилового спирта приводит к концентрированию сегментов поливинилового спирта в одних областях, тогда как другие области оказываются обедненными сегментами поливинилового спирта. В области высокой локальной концентрации сегментов поливинилового спирта происходит частичная кристаллизация полимера, в областях с пониженной концентрацией сегментов, образуются кристаллы льда [9 - 14]. Таким образом, при формировании физических гелей поливинилового спирта происходит одновременно кристаллизация и фазовое разделение [14]. На формирование структуры криогелей поливинилового спирта и следовательно, на их свойства оказывает влияние действие ряда факторов, которые связаны либо с

характеристиками поливинилового спирта и растворителя или с условиями замораживания [14].

К первой категории факторов следует отнести молекулярную массу поливинилового, концентрацию исходного раствора поливинилового спирта, а также природу используемого растворителя. Показано, что с увеличением молекулярной массы поливинилового спирта концентрация кристаллических областей и их размер возрастают в условиях формирования физических гелей. Вместе с тем, этот эффект проявляется лишь до определенного предела, так как увеличением молекулярной массы поливинилового спирта способствует уменьшению как свободного объема, так и кинетических единиц, осуществляющих тепловое движение [15]. В целом для высокомолекулярного поливинилового спирта наблюдается меньшая устойчивость кристаллических областей, чем для более низкомолекулярных аналогов. Последнее обстоятельство приводит к повышению гибкости и степени набухания физических гелей поливинилового спирта по мере увеличения его молекулярной массы [14 - 16]. Вероятно, это является следствием увеличения вязкости жидкой микрофазы, что препятствует достижению упаковки, отвечающей минимизации энергии системы (максимальной энергии межмолекулярных взаимодействий) [16]. Таким образом, с ростом молекулярной массы процесс кристаллизации поливинилового спирта становится более неравновесным. Увеличение концентрации поливинилового спирта в растворе подвергнутом криоструктурированию приводит к увеличению концентрации гидроксильных групп и энергии взаимодействия посредством образования водородных связей, что проявляется в увеличении степени кристалличности [14 - 16]. Поэтому с ростом концентрации поливинилового спирта уменьшается равновесное набухание формируемых физических гелей, уменьшается их пористость [17], но возрастает механическая прочность, модуль упругости и жесткость [16, 18, 19]. Хотя использование водных растворов, по всей видимости, имеет наибольшее значение при формировании физических гелей поливинилового спирта, криоструктурирование возможно и в среде других растворителей. Например, в качестве растворителей описано использование

этилового спирта, этиленгликоля, пропиленгликоля, глицерина и диметилсульфоксида. Применение этих растворителей позволяет повысить прозрачность гелей при сохранении механических свойств и выраженной способности к набуханию [20, 21]. Формирование физических гелей поливинилового спирта в водных растворах солей (например хлорида натрия) позволяет уменьшить температуру требуемую для криоструктурирования, добиться устранения градиента активности ионов при использовании гелей в солевых средах (например, в биологических), однако прочность гелей также заметно уменьшается [22].

Другая группа факторов, позволяющих оказывать влияние на структуру и свойства физических гелей поливинилового спирта связана с варьированием числа циклов замораживания – размораживания, скорости охлаждения (нагревания) системы и времени выдержки системы в замороженном состоянии. При увеличении числа циклов замораживание – размораживание приводит к увеличению механической прочности и жесткости, уменьшению скорости диффузии веществ в геле и уменьшению размера пор [14]. Изменение скорости замораживания сказывается в большей степени на размерах кристаллов льда, чем на структуре геля. Однако уменьшение скорости оттаивания и увеличение времени выдержки в замороженном состоянии способствуют формированию более равновесной структуры, что находит проявление в увеличении степени кристалличности, приводящему к повышению прочности гелей [23 - 25]. Увеличение количества циклов замораживание – оттаивание также способствует частичной релаксации структурной неравновесности, что, как было отмечено приводит к увеличению механической прочности и степени кристалличности. Как правило, шести циклов замораживание – оттаивание оказывается достаточным для достижения свойств физических гелей, практически не меняющихся при дальнейшем увеличении числа циклов [26, 27].

Бурно развивающимся направлением, открывающим принципиально новые возможности регулирования свойств физических гелей поливинилового спирта, является введение полимерных модификаторов [28 - 32]. Например, введение

бактериальной целлюлозы позволяет регулировать механические свойства формируемых криогелей [28 - 30], а добавление хитозана способствует увеличению адгезии клеток к гелям поливинилового спирта [31].

2.3. Формирование химических гелей поливинилового спирта (сшивка цепей поливинилового спирта)

Хотя современная методология получения физических гелей поливинилового спирта обеспечивает широкие возможности варьирования их свойств [14], отсутствие ковалентных связей между макромолекулами не исключает их пластической деформации в области высоких напряжений. В целом прочность физических гелей заметно уступает химическим гелям, полученным в результате сшивания цепей поливинилового спирта.

Хотя поливиниловый спирт содержит только гидроксильные и остаточные ацетатные группы, спектр возможных химических превращений для этого полимера достаточно велик [33]. Поэтому при дальнейшем рассмотрении основное внимание будет уделяться превращениям поливинилового спирта, приводящим к сшивке его цепей.

Известно, что в присутствии поливинилового спирта скорость распада пероксодисульфат-иона увеличивается, причем при соблюдении подходящего концентрационно-температурного режима удастся сформировать изотропный гель [34, 35]. Механизм реакции, по всей видимости, включает гомолиз персульфат-иона на стадии инициирования с последующей передачей цепи на поливиниловый спирт. Окисление радикалов, формирующихся на цепи поливинилового спирта, приводит к введению карбонильных групп, тогда как рекомбинация этих радикалов ответственна за сшивку цепей (рисунок 7). О мономолекулярном инициировании и бимолекулярном обрыве цепи при окислении поливинилового спирта персульфатом калия свидетельствует подчинение кинетики реакции уравнению (3).

$$-\frac{d[O]}{dt} = k[O][PVA]^{0,5}$$

где: $[O]$ – концентрация персульфат-иона;

$[PVA]$ – концентрация поливинилового спирта;

k – эффективная константа скорости;

t – время.

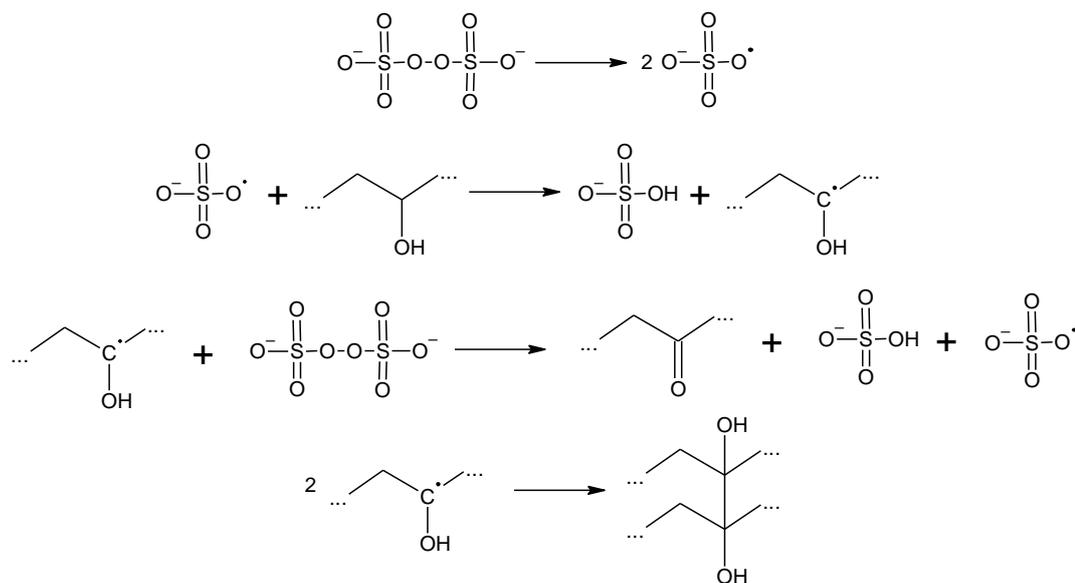


Рисунок 7 – Механизм окислительной сшивки поливинилового спирта в присутствии персульфат-иона

Образующийся на цепи поливинилового спирта радикал может быть перехвачен типичными для радикальной полимеризации мономерами, что приводит к образованию привитых сополимеров [34]. Перехват радикала, сформированного на цепи поливинилового спирта N,N'-метиленабисакриламидом позволяет повысить технологичность сшивания и значительно улучшить механическую прочность образующихся гелей (рисунок 8) [36].

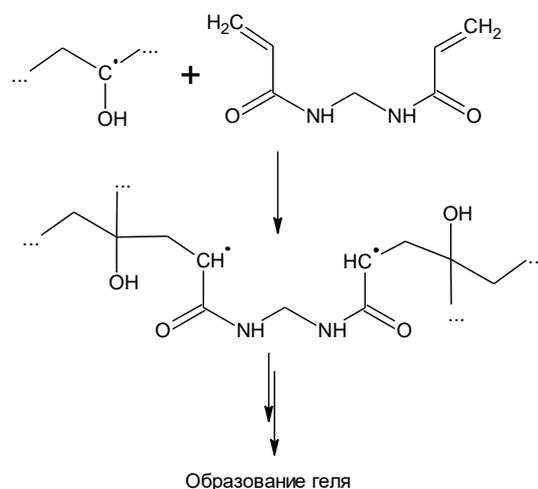


Рисунок 8 – Образование сшивок при окислении цепи поливинилового спирта персульфат-ионом в присутствии бифункционального насыщенного агента

Существенный интерес представляет сшивка поливинилового спирта боратами, которая открывает возможность направленного регулирования оптических свойств формируемых гелей, а также их механических свойств [37 - 41]. Как правило, сшивку поливинилового спирта проводят в щелочных водных растворах при добавлении борной кислоты. Механизм сшивки поливинилового спирта в присутствии тетрагидроксидборат-аниона, приведен на рисунке 9. Диаграмма гелеобразования в щелочных водных растворах поливинилового спирта в присутствии борной кислоты весьма сложна и определяется как концентрацией борной кислоты и поливинилового спирта, так и концентрацией щелочи. Области образования геля были установлены экспериментально при концентрациях щелочи 0,167 М и 0,333 М в работе [41].

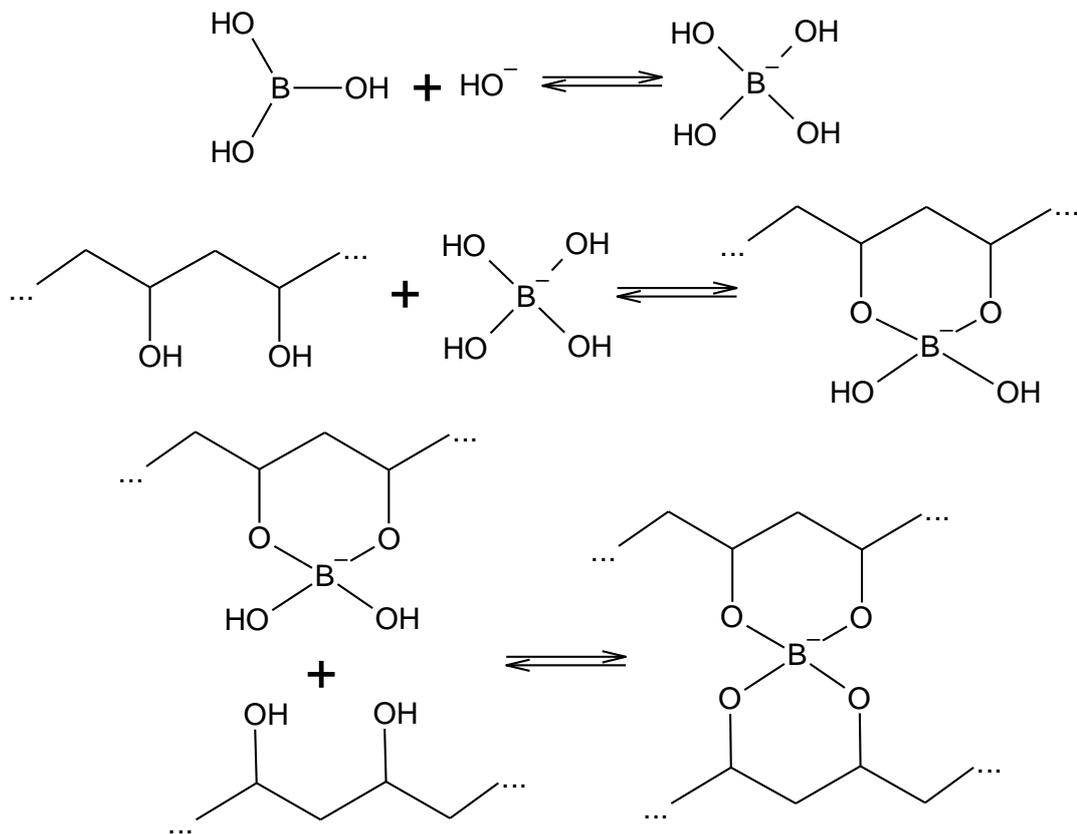


Рисунок 9 – Сшивка цепей поливинилового спирта боратами

Диаграмма, показывающая области существования раствора поливинилового спирта и геля при концентрации щелочи 0,333 М, приведена на рисунке 10.

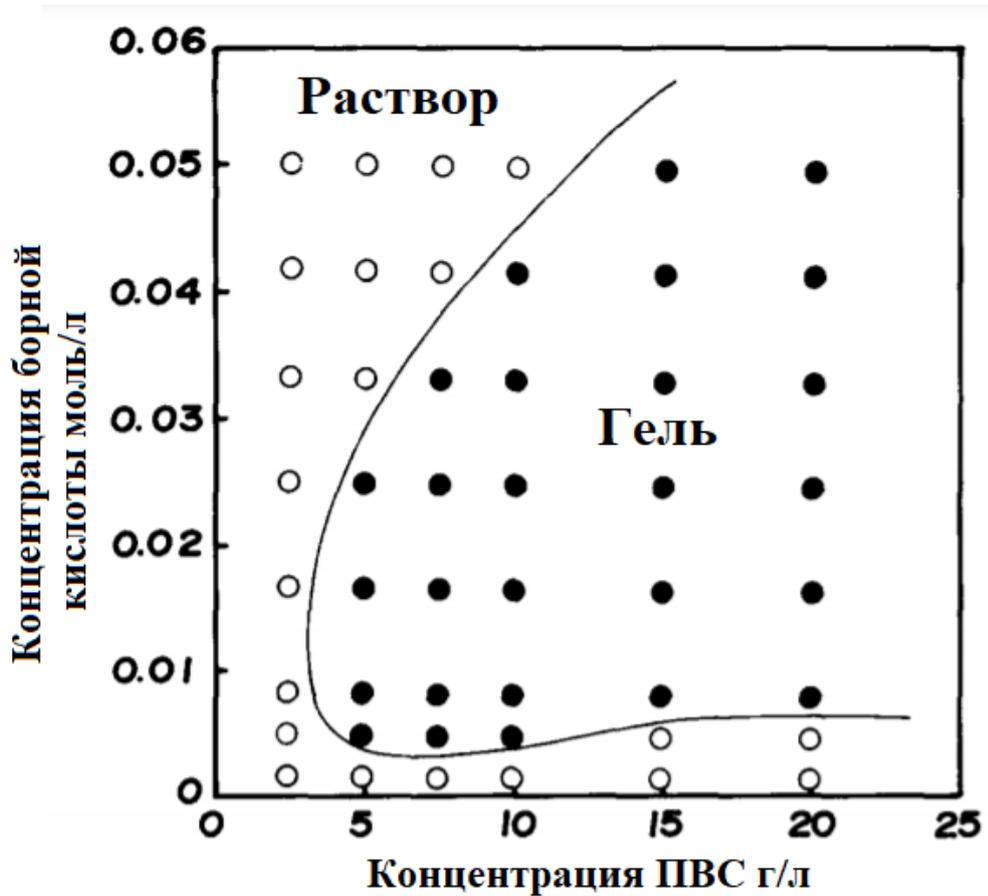


Рисунок 10 – Диаграмма, показывающая области существования раствора и геля в условиях сшивания поливинилового спирта борной кислотой (концентрация NaOH составляет 0,333 М) [41]

В качестве агента, вызывающего сшивку цепей поливинилового спирта возможно использовать формальдегид [14, 42, 43]. В этом случае сшивки построены диоксиметиленовыми фрагментами (рисунок 11).

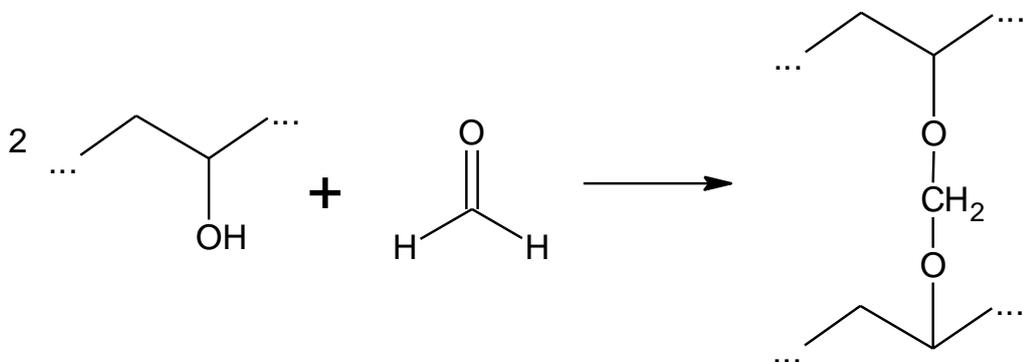


Рисунок 11 – Сшивка поливинилового спирта формальдегидом

Однако, по всей видимости, наиболее широко исследована сшивка поливинилового спирта глутаровым альдегидом в кислой среде. В этом случае возможно варьирование в широких пределах как условий формирования геля, так и плотности сшивки. Поэтому гели поливинилового спирта, образующиеся в результате сшивки глутаровым альдегидом, могут иметь самые разнообразные механические свойства, способность к набуханию в воде, гидрофильность, жесткость и области применения [44 - 49].

Скорость кислотно-катализируемого взаимодействия поливинилового спирта с глутаровым альдегидом имеет первый порядок по концентрации гидроксильных групп, первый порядок по концентрации глутарового альдегида и первый порядок по концентрации кислоты. В целом взаимодействие поливинилового спирта с глутаровым альдегидом можно рассматривать как специфический кислотный катализ. Энергия активации реакции невелика и составляет около 24 кДж/моль [50]. С учетом значительной вязкости водных растворов поливинилового спирта и значительной активации вязкого течения, кислотно-катализируемое взаимодействие поливинилового спирта и глутарового альдегида следует относить к процессам со смешанным лимитированием, так что скорость диффузии реагентов, очевидно, должна вносить существенный вклад в скорость реакции. В целом рассмотренные кинетические закономерности согласуются механизмом, приведенным на рисунке 12.

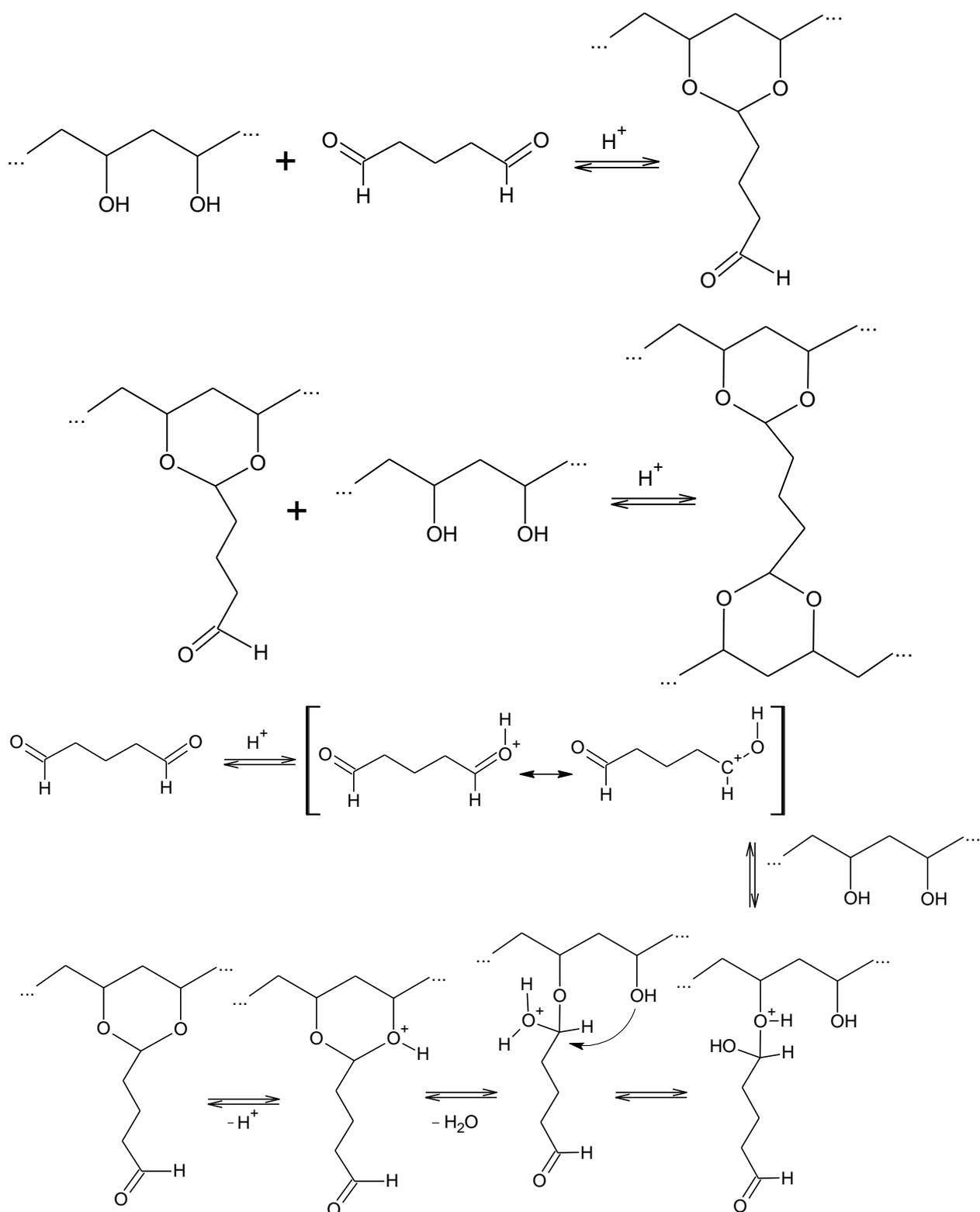


Рисунок 12 – Механизм сшивки поливинилового спирта глутаровым альдегидом

Если сшивку поливинилового спирта проводить в растворах малой концентрации (около 0,1 масс.%), то возможно получение внутримолекулярно сшитого поливинилового спирта [51]. Образование продукта внутримолекулярной

сшивки подтверждено уменьшением характеристической вязкости водных растворов поливинилового спирта с увеличением степени сшивки, а также образованием фракции макромолекул с меньшим гидродинамическим объемом, чем исходный поливиниловый спирт [51] (рисунок 13).

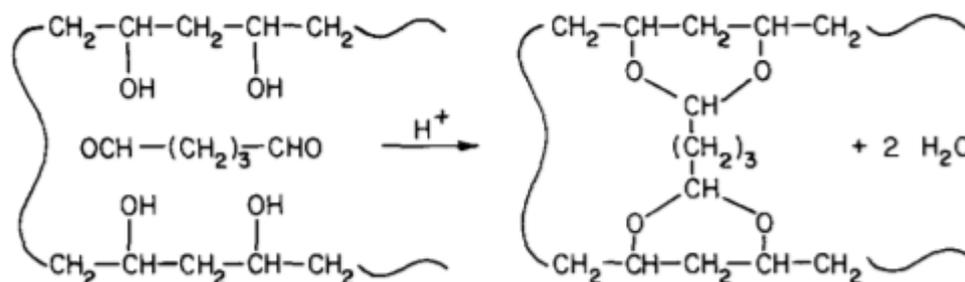


Рисунок 13 – Образование макроциклов при взаимодействии поливинилового спирта с глутаровым альдегидом [51]

В качестве сшивающих поливиниловый спирт агентов могут быть использованы другие альдегиды, например глиоксаль [52 - 55] (рисунок 14).

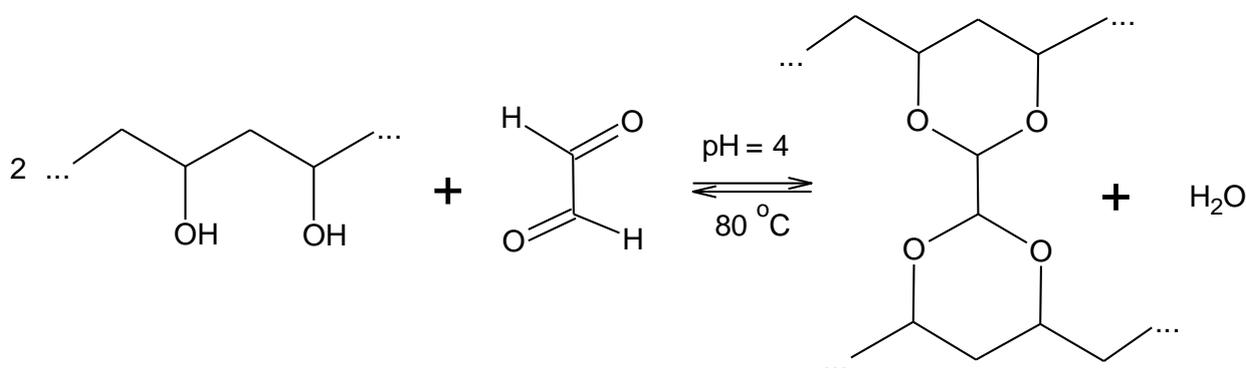


Рисунок 14 – Сшивание цепей поливинилового спирта глиоксалем

Уменьшение гидрофильности и способности к набуханию гелей на основе поливинилового спирта может быть достигнуто использованием в качестве сшивающего агента бис(гидроксиэтил)сульфона. Реакция сшивания протекает при температуре 160°C и катализируется карбонатом натрия (рисунок 15) [56].

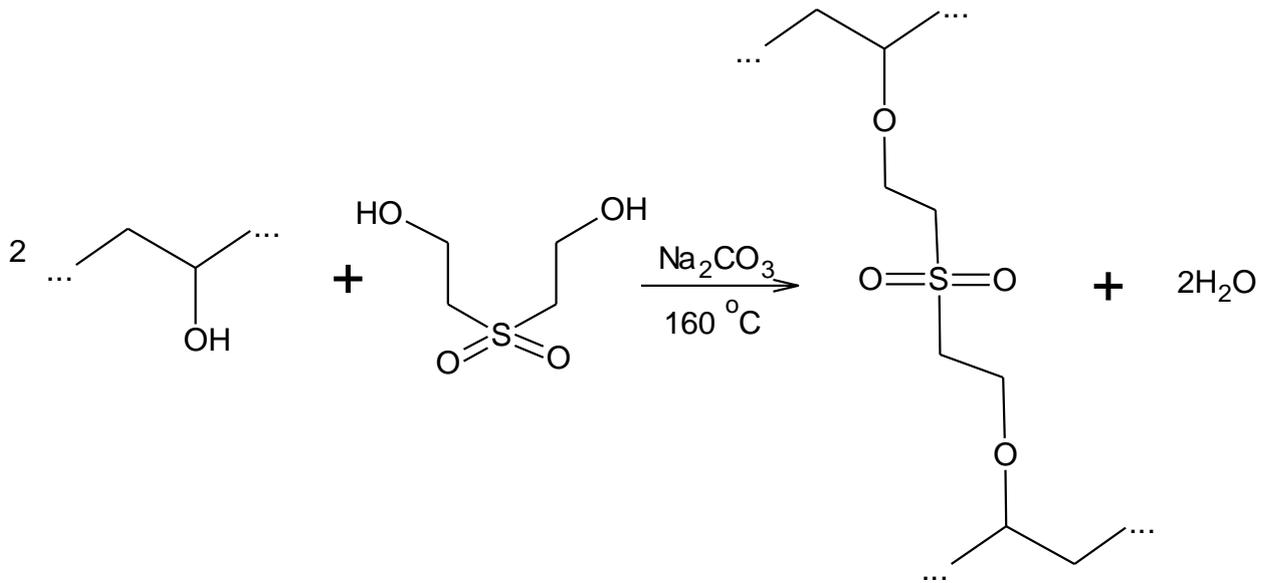


Рисунок 15 – Сшивание цепей поливинилового спирта при нагревании с бис(гидроксиэтил)сульфоном

Поливиниловый спирт может быть сшит по реакции этерификации в присутствии многоосновных карбоновых кислот, например лимонной и малеиновой кислот [57 - 62] (рисунок 16). Для сшивки поливинилового спирта может быть также использована полиакриловая кислота [57, 63 - 65]. В последнем случае можно достигать высокой плотности сшивки.

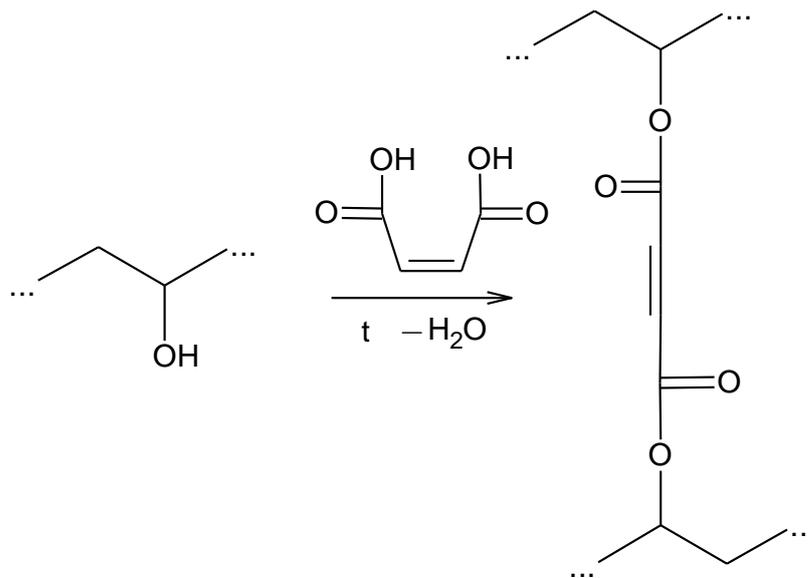


Рисунок 16 – Сшивка поливинилового спирта малеиновой кислотой

Из рассмотренных методов сшивания цепей поливинилового спирта, наибольший интерес для формирования гелей медико-биологического назначения представляет ацеталирование с использованием диальдегидов. Другой часто используемый метод сшивания цепей поливинилового спирта связан с использованием эпихлоргидрина в качестве бифункционального электрофильного реагента. Эпихлоргидрин выступает в качестве эффективного сшивающего агента, позволяющего формировать гели из поливинилового спирта, сополимеров, содержащих остаток винилового спирта, а также смесей поливинилового спирта с другими гидроксилсодержащими полимерами [66 - 73]. Поливиниловый спирт взаимодействует с эпихлоргидрином при нагревании в условиях щелочного и кислотного катализа. Сшивка происходит только в щелочных растворах [66], тогда как в кислых средах наблюдается образование галогенгидриновых производных поливинилового спирта [74, 75] (рисунок 17). В щелочных средах также развивается ряд побочных реакций, связанных с гидролизом эпихлоргидрина и глицидильных производных поливинилового спирта, которые будут подробно рассматриваться в разделе «обсуждение результатов». Поэтому схема на рисунке 17 ограничена рассмотрением только целевых реакций, которые в терминах химической кинетики могут быть даже не преобладающими для модификации поливинилового спирта эпихлоргидрином в щелочной среде. Если сшивка поливинилового спирта диальдегидами представляет в химическом отношении однозначный процесс [50], осложненный лишь кислотно-катализируемой альдольно-кетоновой олигомеризацией исходных диальдегидов [76], то взаимодействие поливинилового спирта с эпихлоргидрином в щелочной среде, является процессом исключительно сложным. Вероятно, поэтому, несмотря на то, что эпихлоргидрин является одним из наиболее широко применяемых агентов для сшивки цепей поливинилового спирта, что отражено в ряде публикаций [66 - 73], работы посвященные рассмотрению этой реакции с позиции химической кинетики практически отсутствуют.

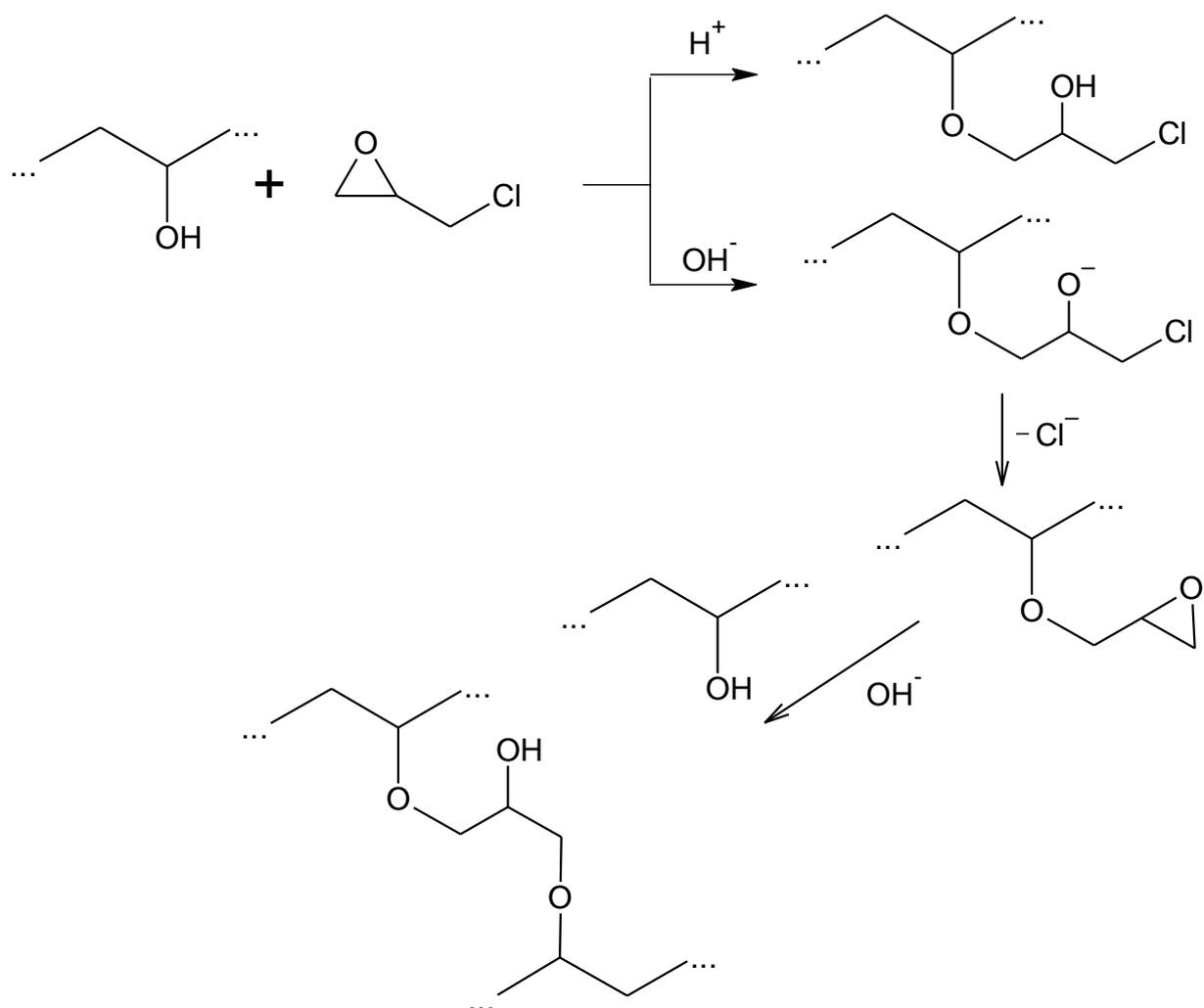


Рисунок 17 – Взаимодействие поливинилового спирта с эпихлоргидрином в кислой и щелочной средах

Вклад побочных реакций при модификации поливинилового спирта эпихлоргидрином может быть минимизирован в случае предварительной активации поливинилового спирта путем введения подходящих функциональных групп, а также в результате замены воды на апротонные растворители, например, на диметилсульфоксид [77]. В качестве примера стратегии, обеспечивающей повышенную селективность модификации поливинилового спирта эпихлоргидрином, можно рассматривать введение карбоксильных групп путем предварительного взаимодействия полимера с ангидридами карбоновых кислот (рисунок 18).

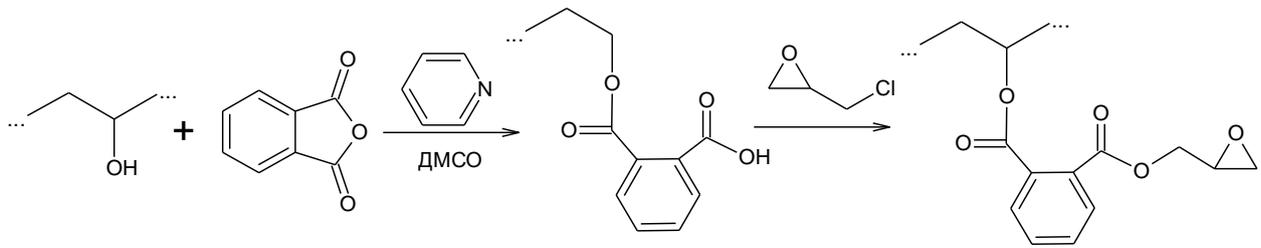


Рисунок 18 – Взаимодействие с эпихлоргидрином продукта модификации поливинилового спирта фталевым ангидридом

Еще одна стратегия сшивки поливинилового спирта, успешно применяемая для формирования гелей на протяжении последних 25 лет, связана с введением боковых групп, содержащих непредельные фрагменты. Введение непредельных фрагментов открывает возможность формирования трехмерных сеток путем термического или веществено инициируемого сшивания цепей по радикальному механизму. Например, при взаимодействии в апротонных средах хлорангидридов ненасыщенных карбоновых кислот с поливиниловым спиртом образуются производные, способные к дальнейшей сшивке по радикальному механизму [78]. Возможно, замена хлорангидридов ненасыщенных карбоновых кислот на эпоксины, содержащие двойные связи. Например, для получения гелей используется модификация поливинилового спирта глицидилметакрилатом. Образующиеся производные способны к формированию гелей в присутствии окислительно-восстановительных инициирующих систем, что позволяет проводить реакцию при комнатной или даже пониженных температурах, что открывает путь к синтезу химически сшитых криогелей поливинилового спирта [79 - 87]. В качестве окислительно-восстановительных систем можно использовать реагенты персульфат калия + N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамин и перекись водорода + аскорбиновая кислота. Последняя система представляется особенно привлекательной для синтеза гелей медико-биологического назначения на основе поливинилового спирта. Некоторые примеры использования стратегии сшивания цепей, основанной на введении ненасыщенных групп в поливиниловый спирт, приведены на рисунке 19.

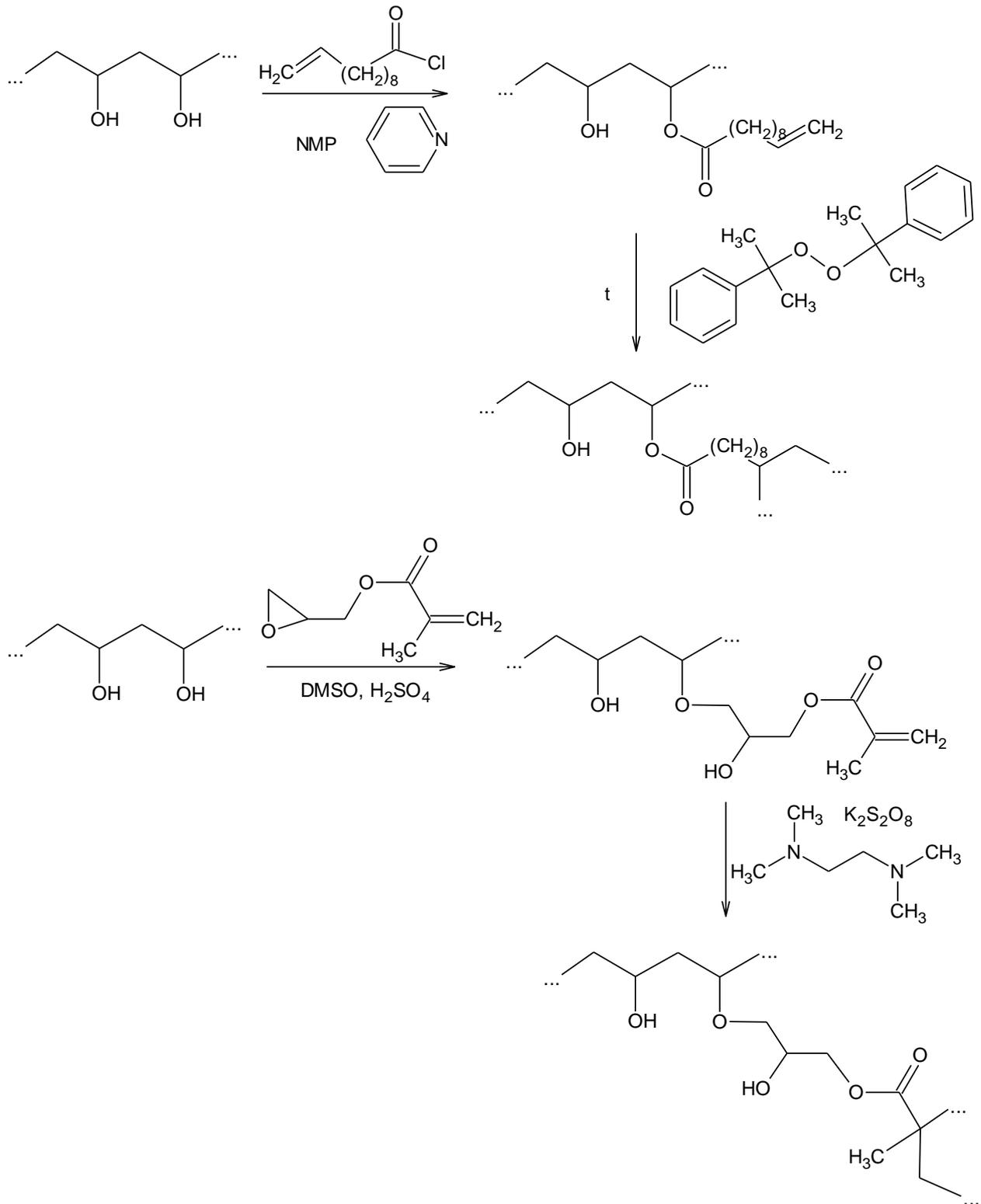


Рисунок 19 – Сшивка цепей поливинилового спирта через введение ненасыщенных групп

Гидрогели поливинилового спирта также могут быть сформированы в результате радиационной обработки или под действием электронного удара [88].

Получаемые материалы обладают приемлемыми механическими свойствами, и по всей видимости, также могут представлять значительный интерес для использования в медико-биологических областях.

За последние четверть века, несколько раз сообщалось о синтезе разветвленного поливинилового спирта, обладающего значительным потенциалом применения, в том числе и в медико-биологических областях [89, 90]. Однако достижения в этой области пока немногочисленны.

2.4. Направления применения гелей поливинилового спирта в медико-биологических областях

Поливиниловый спирт при пероральном введении не вызывает острых токсических эффектов вплоть до достижения доз 15 – 20 г/кг (LD_{50}), что позволяет отнести его к безопасным полимерам для изготовления оболочек капсул и таблеток [91]. Поливиниловый спирт практически не всасывается из желудочно-кишечного тракта, не аккумулируется организмом и не проявляет мутагенных и канцерогенных свойств [91]. При имплантации гидрогелей поливинилового спирта в подкожно-жировую клетчатку показано отсутствие заметной токсичности, кроме небольшого раздражения окружающих тканей. Поливиниловый спирт не вызывает гемолиза и обладает значительной гемосовместимостью [92]. Высокая биосовместимость и гемосовместимость поливинилового спирта обеспечили устойчивый рост интереса к применению этого полимера в медицине и биологии. Кроме того, возможна минимизация токсичности поливинилового спирта при инъекционном введении, что открывает перспективы его применения в доставке лекарственных веществ и генной терапии [93]. По всей видимости, наибольшей биосовместимостью обладают физические гели поливинилового спирта, так как они не содержат остатков сшивающих агентов, используемых при получении химических гелей, которые зачастую проявляют высокую токсичность и высвобождаются из гидрогелей только при тщательной, трудоемкой очистке [93].

Гидрогели поливинилового спирта представляют подходящие материалы для создания систем с контролируемым высвобождением биологически активных и

природных веществ. Гидрогели поливинилового спирта могут быть использованы в качестве носителей низкомолекулярных веществ, например, 1,3-диметилксантана [94], проявляющего терапевтический эффект при лечении астмы и обструктивной болезни легких. Вместе с тем, физические гели поливинилового спирта являются подходящими материалами для обеспечения контролируемого выделения некоторых высокомолекулярных веществ, например, бычьего сывороточного альбумина [95] и протеиназы Serp-1 [96]. Показано, что имеется корреляция между условиями формирования геля, обеспечивающими его наибольшую механическую прочность и скоростью высвобождения включенных веществ [97, 98]. Хотя высвобождение включенных в криогели поливинилового спирта веществ, контролируется диффузией сквозь аморфные области геля, степень кристалличности формируемых гелей оказывает значительное влияние на динамику выделения. В целом, чем больше степень кристалличности криогеля, и следовательно, выше его прочностные свойства, тем меньшая скорость высвобождения включенных веществ отмечается. С одной стороны, это связано с уменьшением доли высокопроницаемых аморфных областей геля с увеличением степени кристалличности, а с другой стороны с изменением плотности упаковки сегментов цепей поливинилового спирта в аморфных областях.

Одно из наиболее перспективных и быстро развивающихся направлений применения гидрогелей поливинилового спирта связано с изготовлением ортопедических устройств. Возможность замещения хрящей, по всей видимости, является основным успехом использования криогелей поливинилового спирта. Криогели поливинилового спирта, в зависимости от условий их формирования могут иметь весьма различные механические свойства, но как правило модуль Юнга при растяжении не превышает 1МПа [9], а модуль Юнга при сжатии изменяется от 2 – 20 МПа [14, 99 - 101] и может быть дополнительно увеличен в результате дегидратации гелей при повышенной температуре [102]. Криогели поливинилового спирта рассматривают в качестве подходящих материалов для замещения межпозвонковых дисков [103], уменьшение толщины которых, является распространенной причиной уменьшения качества жизни [104]. Межпозвонковые

диски представляют коллаген и протеогликаны набухшие в воде, что позволяет их также отнести к хрящам [105]. Хотя успехи в области имплантации целых межпозвонковых дисков с применением гидрогелей поливинилового спирта пока весьма скромны из за их весьма малой прочности при сжатии, наибольшего прорыва следует ожидать в разработке подходов к замещению пульпозного ядра межпозвонковых дисков [106].

Хотя гемосовместимость гидрогелей поливинилового спирта часто ставится под сомнение, как например в работе [107], по всей видимости она вполне достаточна [92]. Однако поиски путей увеличения гемосовместимости поливинилового спирту продолжается. Особое внимание для повышения гемосовместимости гидрогелей поливинилового спирта завоевал подход, основанный на нанесении поверхностного слоя эндотелиальных клеток сосудов [14]. Хотя высокая гидрофильность поливинилового спирта не способствует высокой клеточной адгезии к его поверхности [108], имеется ряд работ, в которых она достигается, например, путем придания положительного заряда поверхности геля введением хитозана [109, 110]. Повышения гемосовместимости можно достичь модификацией гелей поливинилового спирта гепарином [111] или фактором клеточной адгезии - пептидом Arg-Gly-Asp [112]. Криогели поливинилового спирта являются перспективными материалами для изготовления эндопротезов сосудов [113, 114], а также клапанов сердца [9, 115, 116]. Хотя прочность криогелей поливинилового спирта относительно невелика, предпринимаются многочисленные попытки [113 - 116] их модификации другими полимерами или армирования наночастицами, например, бактериальной целлюлозы, для придания подходящих прочностных характеристик. Также повышение прочностных свойств обеспечивает ориентация криогелей поливинилового спирта, получаемых после первого цикла замораживание – оттаивание. Главным преимуществом криогелей на основе поливинилового спирта для изготовления материалов, предназначенных для замещения в сердечно-сосудистой системе, является их во многом аналогичные нативной ткани релаксационные свойства [9].

Переход от криогелей к химически сшитым гелям на основе поливинилового спирта, позволяет значительно повысить прочность [20], однако приводит к увеличению потенциальных токсических эффектов, связанных с сохранением остатков непрореагировавшего сшивающего агента в полимерной трехмерной сетке.

Хотя перспективы применения физических и химических гидрогелей на основе поливинилового спирта в медицине и биологии представляются значительными, до настоящего времени проблема направленного регулирования прочности и токсичности, ограничивает их реальное использование созданием раневых повязок [117 - 123].

3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

3.1. Кинетические закономерности взаимодействия поливинилового спирта с эпихлоргидрином в щелочной среде

Проведенный в предыдущей главе анализ данных литературы по синтезу разветвленных и сшитых полимеров поливинилового спирта, а также направлениям их применения, выявил явно недостаточный уровень развития представлений о кинетике и механизме разветвления и сшивки поливинилового спирта в щелочной среде. Основным препятствием в количественном изучении кинетики модификации поливинилового спирта эпихлоргидрином является возможность развития многих побочных процессов с участием эпоксидных групп как эпихлоргидрина, так и промежуточно образующихся простых глицидиловых эфиров поливинилового спирта. Вместе с тем, возможно отдельное изучение и рассмотрение побочных превращений с участием эпоксидных групп эпихлоргидрина и образующихся глицидиловых эфиров поливинилового спирта.

Ценную информацию о кинетике модификации поливинилового спирта эпихлоргидрином может дать исследование кинетических закономерностей щелочного гидролиза эпихлоргидрина, который протекает в две стадии. На первой стадии образуется глицидол, который далее способен гидролизироваться до глицерина. Так как к поглощению щелочи приводит лишь первая из двух возможных побочных реакций (рисунок 20), а во второй побочной реакции она выступает в качестве катализатора, то методом кислотно-основного титрования можно установить лишь скорость первой реакции.

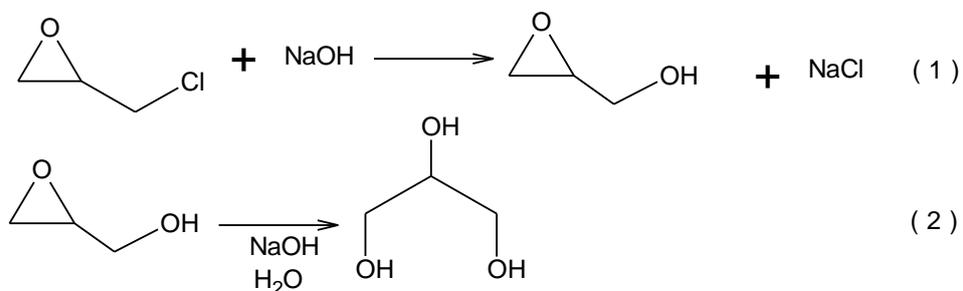


Рисунок 20 – Щелочной гидролиз эпихлоргидрина

Для подавления второй побочной реакции гидролиз эпихлоргидрина проводился при его эквимолярном соотношении со щелочью ($[E] = [OH^-]$) (Методика 1). Вместе с тем, из литературных данных, известно, что гидролиз глицидола протекает со скоростью значительно меньшей, чем скорость гидролиза эпихлордирина [124]. Вероятно, это связано с реализацией вырожденной перегруппировкой Пейна, приводящей к снижению эффективного предэкспоненциального множителя для формального процесса раскрытия эпиксидного цикла (рисунок 21). Поэтому есть основания полагать, что гидролиз глицидола не вносит значительного вклада в течении времени, необходимого для модификации поливинилового спирта эпихлоргидрином. Вместе с тем, даже наличие упомянутой стадии не вносило бы видимой ошибки в определяемые кинетические параметры гидролиза эпихлоргидрина до глицидола, так как измеряемая концентрация гидроксид-ионов определяется только скоростью этой стадии (методика 1).

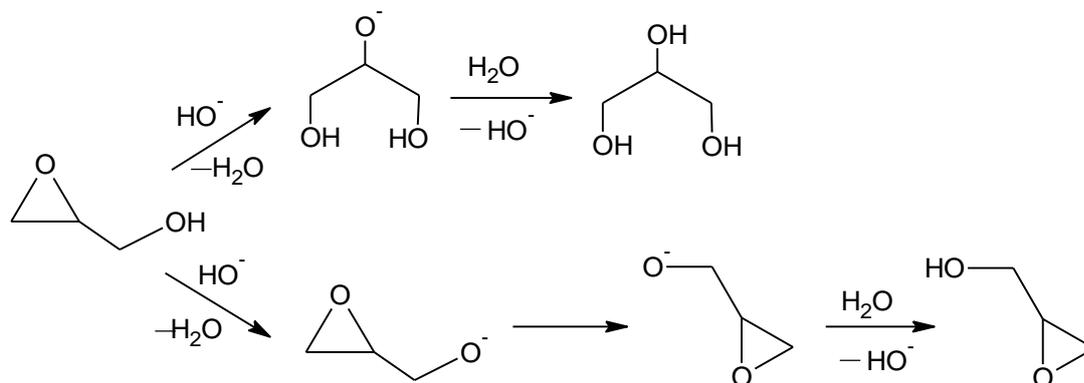


Рисунок 21 – Механизм гидролиза эпихлоргидрина

Так как первая реакция является актом бимолекулярного нуклеофильного замещения, то следует ожидать, что ее скорость подчиняется кинетическому уравнению (3.1) [125].

$$-\frac{d[OH^-]}{dt} = k[E][OH^-] = k[OH^-]^2 \quad (3.1)$$

где: $[E]$ – концентрация эпихлоргидрина;

$[OH^-]$ – концентрация щелочи;

k – константа скорости гидролиза эпихлоргидрина по первой ступени;

t – время.

Разделяя переменные в уравнение (3.2) и интегрируя, получим уравнение (3.2) [125].

$$\frac{1}{[\text{OH}^-]} - \frac{1}{[\text{OH}^-]_0} = kt \quad (3.2)$$

где: $[\text{OH}^-]_0$ - начальная концентрация гидроксид-ионов в системе.

Представляя экспериментальные данные по текущей концентрации гидроксид-ионов, полученные методом кислотно-основного титрования в координатах « $(\frac{1}{[\text{OH}^-]} - \frac{1}{[\text{OH}^-]_0}) - t$ » (рисунок 22), по тангенсу угла наклона, можно вычислить константы скорости гидролиза эпихлоргидрина по первой ступени [125].

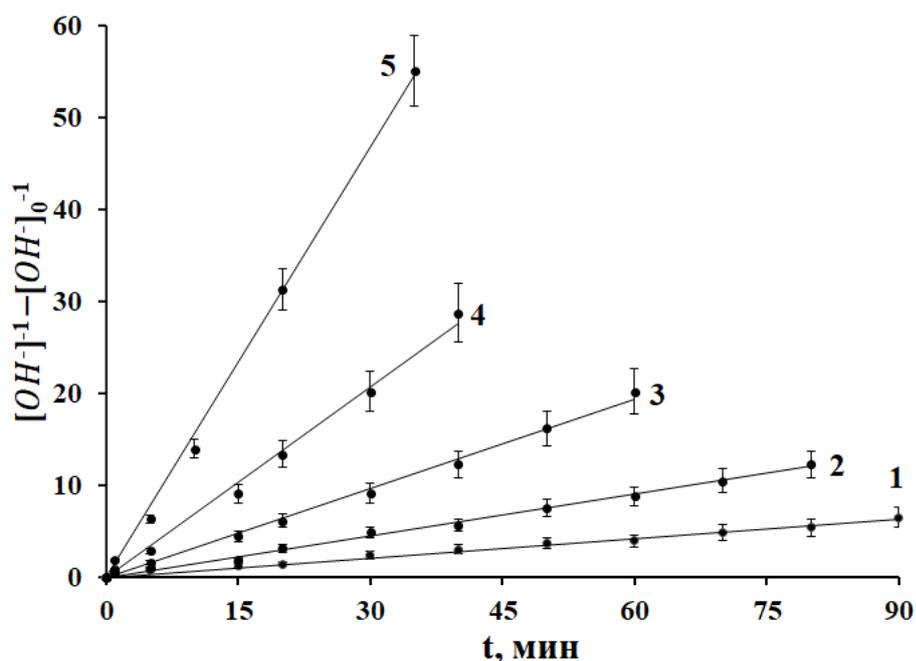


Рисунок 22 – Зависимости в координатах « $(\frac{1}{[\text{OH}^-]} - \frac{1}{[\text{OH}^-]_0}) - t$ », полученные при гидролизе эпихлоргидрина в водном растворе гидроксида натрия при температурах: 1 – 30°C; 2 - 40°C; 3 – 50°C; 4– 60°C; 5 – 70°C [125]

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 [125]. Энергия активации щелочного гидролиза

эпихлоргидрина до глицидола составляет 64 кДж/моль, а предэкспоненциальный множитель $1.2 \cdot 10^8$ л/(моль·с) (рисунок 23) [125]. Вычисленные кинетические параметры щелочного гидролиза эпихлоргидрина весьма близки к определенным в работе [126].

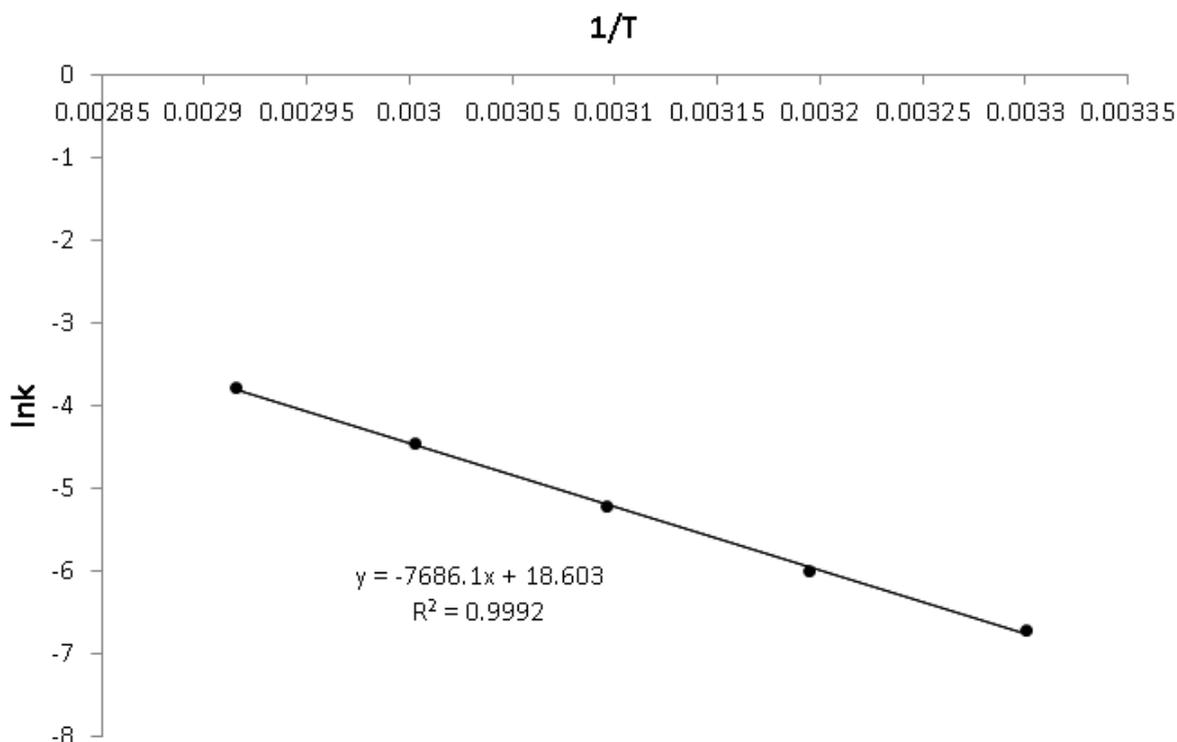


Рисунок 23 – Зависимость натурального логарифма константы скорости гидролиза эпихлоргидрина до глицидола от обратной температуры [125]

При введении в реакционную систему поливинилового спирта (ПВС), как известно, протекает раскрытие эпоксидных циклов алкоголят-ионами, (рисунок 24, реакция 2), образующимися вследствие установления кислотно-основного равновесия (рисунок 24, реакция 1). Кроме того, рисунок 24 необходимо дополнить реакцией разветвления цепи (рисунок 24, реакция 3), стадией гидролиза иммобилизованного эпоксидного цикла (рисунок 24, реакция 4), а также щелочным гидролизом эпихлоргидрина (рисунок 24, реакция 5).

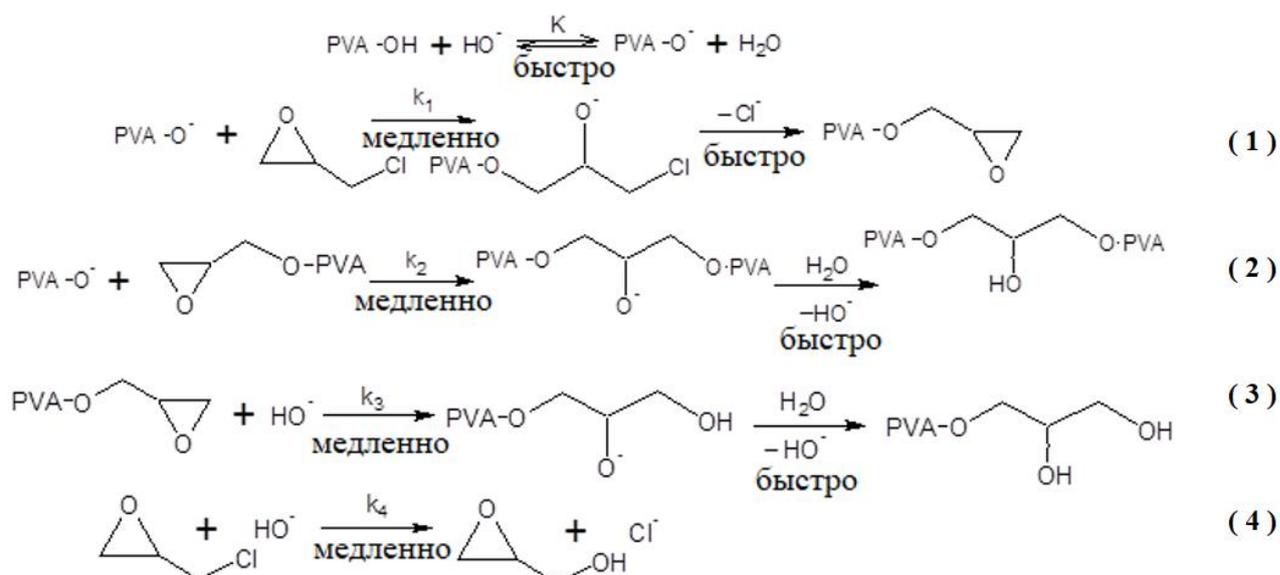


Рисунок 24 – Реакции, развивающиеся при обработке поливинилового спирта эпихлоргидрином в щелочной среде

Вторая и четвертая реакции приводят к уменьшению pH среды и могут быть исследованы методом кислотно-основного титрования. Однако стадия раскрытия эпоксидного цикла боковой цепи алкоколят-иона поливинилового спирта не приводит к изменению pH среды и требует отдельного исследования, например методами эксклюзионной хроматографии и титрометрического определения концентрации глицидильных групп модифицированного поливинилового спирта. Вопросы связанные с динамикой увеличения молекулярной массы поливинилового спирта за счет реализации стадии 3 (рисунок 24) будут рассмотрены отдельно в следующем разделе.

При наличии в реакционной системе поливинилового спирта, кинетическое уравнение по концентрации гидроксид-ионов, в предположении о втором порядке стадии (2) (рисунок 24) можно записать в форме выражения (3.3) [125].

$$-\frac{d[\text{OH}^-]}{dt} = k_1[\text{RO}^-][\text{E}] + k_4[\text{E}][\text{OH}^-] \quad (3.3)$$

где: k_1 – константа скорости взаимодействия алкоколят-ионов поливинилового спирта с эпихлоргидрином; k_4 – константа скорости гидролиза эпихлоргидрина по первой ступени; $[\text{RO}^-]$ – концентрация алкоколят-ионов поливинилового спирта.

Концентрацию алкоholes-ионов поливинилового спирта можно выразить через константу равновесия стадии (1) (рисунок 24), а также концентрацию поливинилового спирта и концентрацию гидроксид-ионов в системе в соответствии с уравнением (3.4) [125]:

$$[RO^-] = K[PVAOH][OH^-] \quad (3.4)$$

где: $[PVAOH]$ - концентрация поливинилового спирта (осн-моль/л).

Подстановка уравнения (3.4) в уравнение (3.3) приводит к уравнению (3.5) [125].

$$-\frac{d[OH^-]}{dt} = (k_1K[PVAOH] + k_4)[OH^-][E] \quad (3.5)$$

Так как в исходной реакционной системе концентрация гидроксильных групп поливинилового спирта находилась в значительном избытке по отношению к концентрации эпоксидных групп, то концентрацию первых можно принять практически постоянной. Кроме того, начальные концентрации эпихлоргидрина и гидроксид-ионов были равны, что позволяет записать уравнение (3.5) в форме (3.6) [125].

$$-\frac{d[OH^-]}{dt} = (k_1K[PVAOH] + k_4)[OH^-]^2 = k_{eff}[OH^-]^2 \quad (3.6)$$

где: $k_{eff} = k_1K[PVAOH] + k_4$ - эффективная константа скорости.

Интегральная форма дифференциального уравнения (3.6) имеет вид (3.7) [125].

$$\frac{1}{[OH^-]} - \frac{1}{[OH^-]_0} = k_{eff}t \quad (3.7)$$

Экспериментальные данные по зависимости текущей концентрации гидроксид-ионов от времени в процессе модификации поливинилового спирта эпихлоргидрином в щелочной среде (методика 2) приведены на рисунке 25 и обнаруживают линейность в координатах « $(\frac{1}{[OH^-]} - \frac{1}{[OH^-]_0}) - t$ » [125].

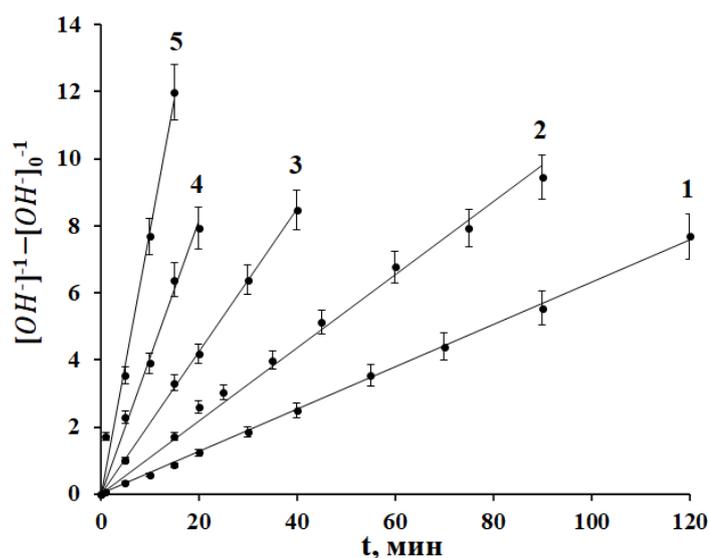


Рисунок 25 – Зависимости в координатах « $\left(\frac{1}{[\text{OH}^-]} - \frac{1}{[\text{OH}^-]_0}\right) - t$ », полученные при модификации поливинилового спирта эпихлоргидрином в водном растворе NaOH при температурах: 1 – 30°C; 2 - 40°C; 3 – 50°C; 4– 60°C; 5 – 70°C [125]

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 26) [125].

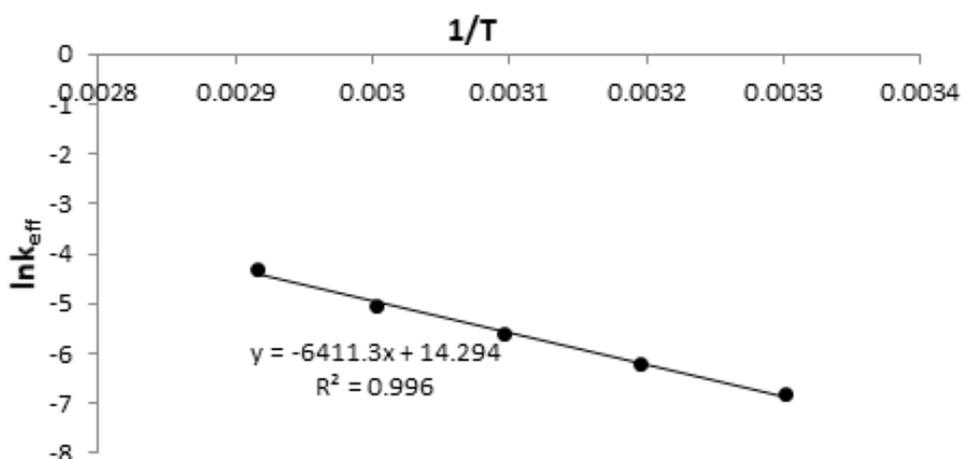


Рисунок 26 – Зависимость натурального логарифма эффективной константы скорости от обратной температуры [125]

Эффективная энергия активации, соответствующая двум параллельно протекающим реакциям гидролиза эпихлоргидрина и его взаимодействия с поливиниловым спиртом оказалась меньше энергии активации гидролиза эпихлоргидрина в отсутствие поливинилового спирта. Этот результат вполне понятен, так как нуклеофильность алколюлят-ионов превышает нуклеофильность гидроксид-ионов и тем более воды [125].

С другой стороны, полученные результаты указывают на снижение констант скоростей взаимодействия эпихлоргидрина как с гидроксид-ионами, так и с алколюлят-ионами поливинилового спирта в водных растворах поливинилового спирта. Объяснить меньшие значения эффективной константы скорости по сравнению с константой скорости щелочного гидролиза эпихлоргидрина в отсутствие поливинилового спирта возможно, только если допустить переход реакции в диффузионную область вследствие роста вязкости реакционной среды. Для подтверждения предположения о диффузионном контроле поливиниловый спирт с молекулярными массами 15000 и 35000 модифицировали эпихлоридрином в щелочной среде (методика 2). Полученные кинетические данные также обнаруживают линейность в координатах $\langle (\frac{1}{[OH^-]} - \frac{1}{[OH^-]_0}) - t \rangle$, при этом эффективные константы скорости уменьшаются с ростом молекулярной массы поливинилового спирта в водном растворе (рисунок 27) и составляют $6.6 \cdot 10^{-3}$; $3.9 \cdot 10^{-3}$; $3.7 \cdot 10^{-3}$ л/(моль·с) для молекулярных масс 15000; 35000 и 75000 при температуре 50°C, что подтверждает диффузионный контроль реакции [125].

Кроме того, следует отметить, что эффективная константа скорости значительно уменьшается с ростом молекулярной массы поливинилового спирта. Этот вывод также подтверждается кинетическими данными, так как анаморфозы (рисунок 25) сохраняют линейность вплоть до глубоких конверсий гидроксид-ионов, при этом молекулярная масса поливинилового спирта возрастает за счет протекания процессов разветвления цепи [125].

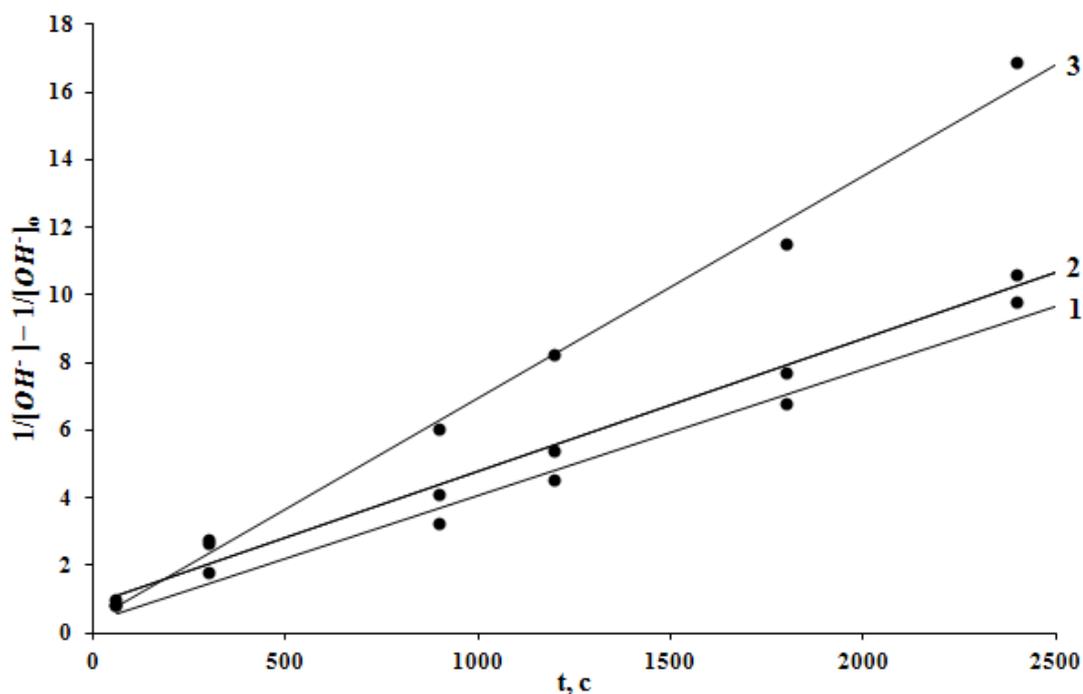


Рисунок 27 – Зависимости в координатах « $(\frac{1}{[\text{OH}^-]} - \frac{1}{[\text{OH}^-]_0}) - t$ », полученные при модификации поливинилового спирта с молекулярными массами: 1 – 75000; 2 – 35000; 3 – 15000 эпихлоргидрином в водном растворе гидроксида натрия при температуре 50°C [125].

Основные результаты, представленные в настоящем разделе опубликованы в статье Семенова М.В., Межуев Я.О., Осадченко С.В., Штильман М.И. Кинетические закономерности реакции поливинилового спирта с эпихлоргидрином в щелочной среде // Журнал общей химии, 2017, Т. 87, № 5, С. 860 – 865. (Semenova M.V., Mezhuiev Ya.O., Osadchenko S.V., Shtil'man M.I. Kinetic features of the reaction of polyvinyl alcohol with epichlorohydrin in an alkaline medium // Russian Journal of General Chemistry, 2017, V. 87, № 5, P. 1047 – 1052).

3.2. Разветвление цепи поливинилового спирта при модификации эпихлоргидрином в щелочной среде

Взаимосвязь между константами скоростей k_1K , k_2 и k_3 можно установить, рассматривая изменение во времени концентрации эпоксидных групп, связанных цепью поливинилового спирта. Введение эпоксидных групп в цепь является

результатом взаимодействия алкоголят-ионов поливинилового спирта с эпихлоргидрином, а их расход связан с реализацией щелочного гидролиза и реакцией разветвления, протекающий при взаимодействии с алкогольт-ионами поливинилового спирта (рисунок 24). Таким образом, изменение концентрации эпоксидных групп во времени может быть описано кинетическим уравнением (3.8).

$$\frac{d[Ep]}{dt} = k_1 K [PVAOH][OH^-][E] - k_2 K [PVAOH][OH^-][Ep] - k_3 [OH^-][Ep] \quad (3.8)$$

где: $[Ep]$ – концентрация эпоксидных групп, связанных с цепью поливинилового спирта;

$[E]$ – концентрация эпихлоргидрина;

k_2 – константа скорости взаимодействия алкогольт-ионов поливинилового спирта с иммобилизованными на поливиниловом спирте эпоксидными группами;

k_3 – константа скорости гидролиза иммобилизованных эпоксидных групп.

Принимая, что скорость реакции алкогольт-ионов поливинилового спирта с иммобилизованными эпоксидными группами, приводящей к разветвлению цепи, невелика, а основной вклад вносит щелочной гидролиз эпоксидных групп, уравнение (3.8) можно трансформировать в уравнение (3.9).

$$\frac{d[Ep]}{dt} = k_1 K [PVAOH][OH^-][E] - k_3 [OH^-][Ep] \quad (3.9)$$

Так как экспериментальные кинетические кривые были получены в условиях, когда концентрации эпихлоргидрина и гидроксид-ионов равны, то уравнение (3.9) можно преобразовать в уравнение (3.10).

$$\frac{d[Ep]}{dt} = k_1 K [PVAOH][OH^-]^2 - k_3 [OH^-][Ep] \quad (3.10)$$

Выражая из уравнения (3.6) дифференциал времени, получим уравнение (3.11), после подстановки которого в (3.10), получим зависимость (3.12) между концентрациями эпоксидных групп, связанных с цепью поливинилового спирта и гидроксид-ионов.

$$dt = - \frac{d[OH^-]}{k_{eff}[OH^-]^2} \quad (3.11)$$

$$\frac{d[Ep]}{d[OH^-]} = \frac{k_3 [Ep]}{k_{eff}[OH^-]} - \frac{k_1 K [PVAOH]}{k_{eff}} \quad (3.12)$$

Дифференциальное уравнение (3.12) является линейным, его общее решение имеет вид (3.13).

$$[Ep] = C \exp\left(\frac{k_3 \ln[OH^-]}{k_{eff}}\right) - \frac{k_1 K [PVAOH][OH^-]}{k_{eff} - k_3} \quad (3.13)$$

где: C – константа.

Выражая текущую концентрацию гидроксид-ионов через время в соответствии с уравнением (3.7), после подстановки в (3.13) получим уравнение (3.14).

$$[Ep] = C \exp\left(\frac{k_3 \ln\left(\frac{[OH^-]_0}{1 + [OH^-]_0 k_{eff} t}\right)}{k_{eff}}\right) - \frac{k_1 K [PVAOH][OH^-]_0}{(k_{eff} - k_3)(1 + [OH^-]_0 k_{eff} t)} \quad (3.14)$$

Константу интегрирования (C) можно найти из уравнения (3.14) учитывая, что при $t = 0$, эпоксидные группы, связанные с цепью поливинилового спирта, отсутствуют ($[Ep] = 0$). Тогда получаем уравнение (3.15) для константы интегрирования.

$$C = \frac{k_1 K [PVAOH][OH^-]_0}{k_{eff} - k_3} \exp\left(-\frac{k_3 \ln[OH^-]_0}{k_{eff}}\right) \quad (3.15)$$

Подстановка (3.15) в (3.14) приводит к уравнению (3.16).

$$[Ep] = \frac{k_1 K [PVAOH][OH^-]_0}{k_{eff} - k_3} \left\{ \exp\left(-\frac{k_3 \ln(1 + [OH^-]_0 k_{eff} t)}{k_{eff}}\right) - \frac{1}{(1 + [OH^-]_0 k_{eff} t)} \right\} \quad (3.16)$$

Уравнение (3.16), описывающее изменение концентрации связанных с цепью поливинилового спирта эпоксидных групп во времени, является трансцендентным и не позволяет выразить из него подлежащие определению константы $k_1 K$ и k_3 . Поэтому единственным возможным способом определения констант $k_1 K$ и k_3 является реализация метода «подогнанной кривой», которая требует предварительной оценки значения хотя бы одной из констант подлежащих определению. Предварительную оценку величины произведения $k_1 K$ можно получить, учитывая то обстоятельство, что при малых t , концентрация эпоксидных групп, связанных с цепью поливинилового спирта невелика и уравнение (3.10) можно записать в форме (3.17), не содержащей константы скорости k_3 .

$$k_1 K \approx \frac{[Ep]}{t [PVAOH][OH^-]_0^2} \quad (3.17)$$

Далее экспериментальные зависимости от времени текущей концентрации эпоксидных групп (методика 3), связанных с цепью поливинилового спирта, (рисунок 28) аппроксимировались уравнением (3.16). Это позволило подобрать значения констант скоростей k_3 и уточнить величину произведения k_1K для удовлетворительного воспроизведения экспериментальных кинетических кривых, полученных при температурах 303 К, 323 К и 343 К. Использование метода подогнанной кривой исключает возможность оценки погрешностей полученных кинетических параметров, однако следует отметить, что они находятся в хорошем взаимном соответствии.

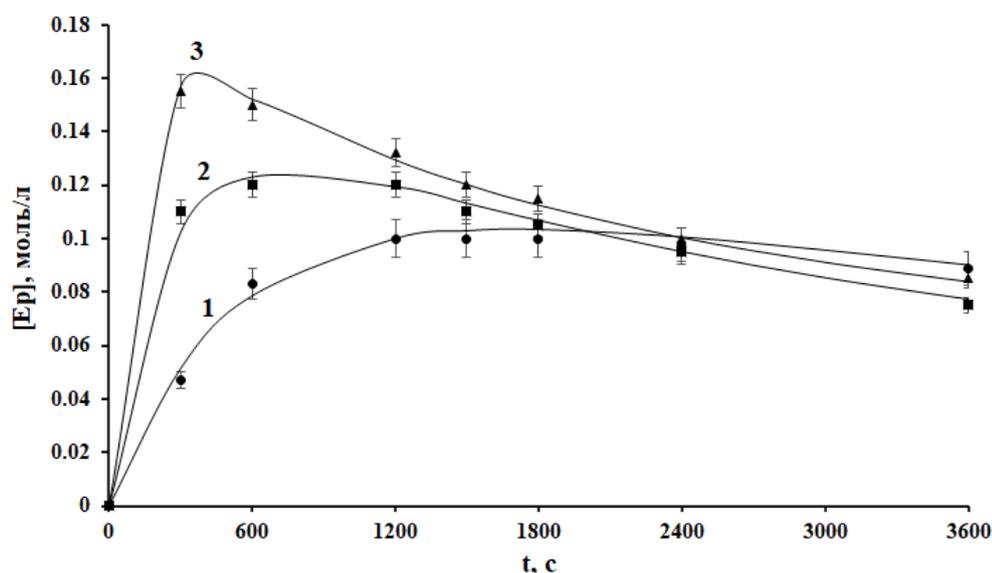


Рисунок 28 – Теоретические и экспериментальные зависимости концентрации эпоксидных групп, связанных с цепью поливинилового спирта от времени при температурах: 1 - 303 К, 2 - 323 К, 3 - 343 К

Произведение констант k_1K составляет $3.73 \cdot 10^{-4}$; $1.12 \cdot 10^{-3}$; $3.72 \cdot 10^{-3}$ л/(моль с) при температурах 303 К, 323 К и 343 К соответственно. Энергия активации составляет 49.5 кДж/моль, а предэкспоненциальный множитель равен $1.25 \cdot 10^5$ л/(моль с). Значения констант скоростей k_3 равны $2.42 \cdot 10^{-3}$; $4.78 \cdot 10^{-3}$; $8.62 \cdot 10^{-3}$ л/(моль с) при температурах 303 К, 323 К и 343 К соответственно. Энергия активации составляет 27 кДж/моль, а предэкспоненциальный множитель равен $1.29 \cdot 10^2$ л/(моль·с).

Теперь, когда численные значения k_{eff} и k_1K известны, можно определить константу скорости щелочного гидролиза эпихлоргидрина (k_4) в водном растворе поливинилового спирта по уравнению (3.18).

$$k_4 = k_{eff} - k_1K[PVAOH] \quad (3.18)$$

Значения константы скорости k_4 равны соответственно: $1.67 \cdot 10^{-4}$; $9 \cdot 10^{-4}$; $3.71 \cdot 10^{-3}$ л/(моль с) при температурах 303 К, 323 К и 343 К соответственно. Энергия активации составляет 67 кДж/моль, а предэкспоненциальный множитель равен $6.1 \cdot 10^7$ л/(моль с).

Зависимости констант k_1K , k_3 и k_4 от температуры в аррениусовских координатах приведены на рисунке 29.

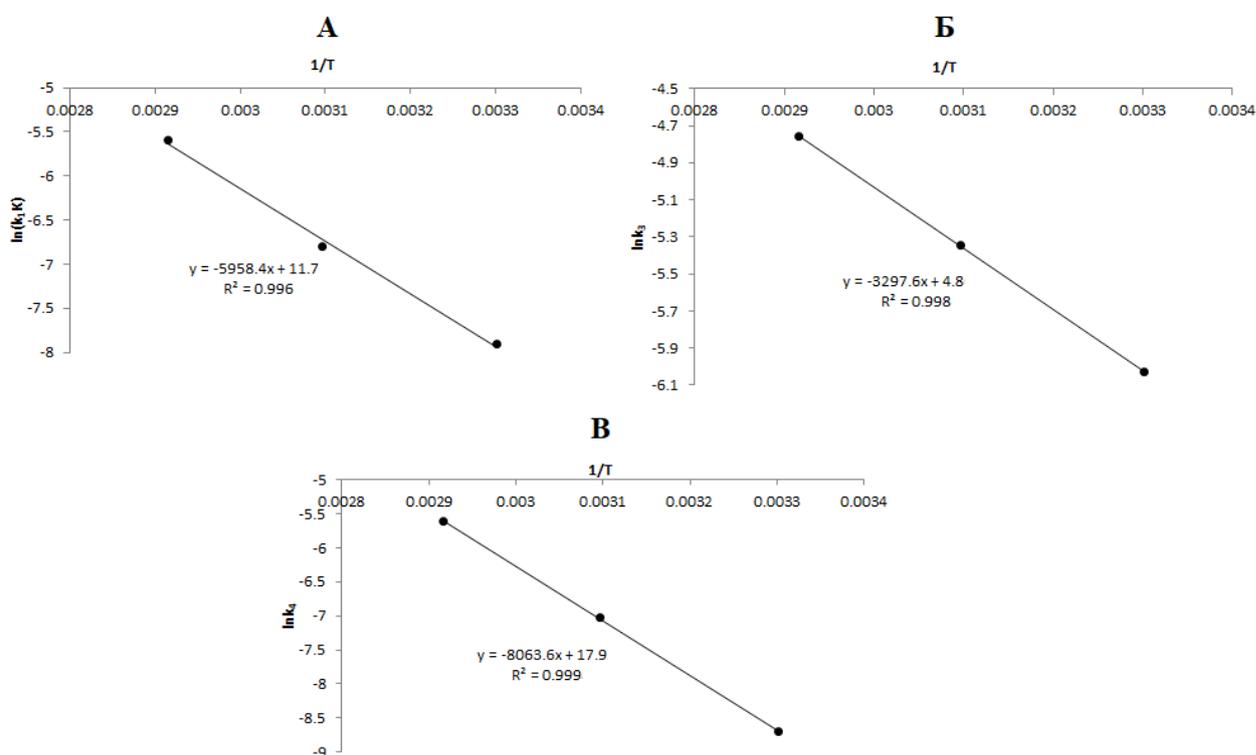


Рисунок 29 – Зависимости констант: А - k_1K , Б - k_3 и В - k_4 от температуры в аррениусовских координатах

Как видно, в присутствии поливинилового спирта энергия активации щелочного гидролиза эпихлоргидрина оказалась почти такой же, как и в воде, однако предэкспоненциальный множитель уменьшился значительно. По всей видимости, уменьшение предэкспоненциального множителя в водных растворах

поливинилового спирта можно связать с увеличением вязкости системы и как следствие уменьшением частоты соударений. Это обстоятельство, равно как и заметное уменьшение k_{eff} с ростом молекулярной массы исходного поливинилового спирта, отмеченное ранее, указывает на диффузионный контроль, как щелочного гидролиза эпихлоргидрина, так и взаимодействия алкоголят-иона поливинилового спирта с эпихлоргидрином. При этом энергия активации для реакции эпихлоргидрина с алкоголят-ионами оказалась меньше энергии активации для взаимодействия с гидроксид-ионами, что согласуется с большей нуклеофильностью первых.

Небольшая энергия активации щелочного гидролиза эпоксидных групп, связанных с цепью поливинилового спирта, указывает на диффузионный контроль этой реакции. Обращает внимание также малый предэкспоненциальный множитель для реакции гидролиза эпоксидных групп, связанных с цепью поливинилового спирта, 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 эпоксидных 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 эпоксидных групп.

Диффузионного контроля тем более следует ожидать для взаимодействия алкоголят-ионов поливинилового спирта с эпоксидными группами, связанными с цепью поливинилового спирта. Константу скорости этой реакции (k_2) можно вычислить только исходя из данных по изменению среднечисловой молекулярной массы во времени при взаимодействии поливинилового спирта с эпихлоргидрином в щелочной среде.

Для определения константы скорости k_2 необходимо установить ее взаимосвязь с увеличением среднечисловой молекулярной массы поливинилового

спирта в результате процесса разветвления. Очевидно, что прирост среднечисловой молекулярной массы поливинилового спирта в результате разветвления цепи можно связать с убылью числа макромолекул в системе в соответствии с уравнением (3.19).

$$\frac{\bar{M}_n}{\bar{M}_{n0}} = \frac{N_0}{N} \quad (3.19)$$

где: \bar{M}_{n0} , \bar{M}_n – начальная и текущая среднечисловая молекулярная масса соответственно; N_0 , N – начальное и текущее число макромолекул в системе.

Пренебрегая процессами образования разветвлений в пределах одной макромолекулы (процессы макроциклизации), что возможно лишь на начальных стадиях процесса разветвления цепи, можно записать уравнение (3.20) для текущего числа макромолекул поливинилового спирта в системе.

$$N = N_0 - n \quad (3.20)$$

где: n – число разветвлений в системе.

Уравнение (3.20) следует из того обстоятельства, что каждое разветвление цепи приводит к убыли числа макромолекул в системе на единицу, если пренебречь процессами разветвления в пределах одной макромолекулы. Так как прирост среднечисловой молекулярной массы по данным эксклюзионной хроматографии – невелик, то убыль числа макромолекул в системе также невелика. Это обстоятельство позволяет пренебречь процессами разветвления в пределах одной макромолекулы. Подставляя (3.20) в (3.19), получим уравнение (3.21), в котором начальное число макромолекул и число ветвлений, могут быть выражены через начальные концентрации гидроксильных групп и концентрацию гидроксильных групп, участвовавших в актах разветвления цепи, в соответствии с уравнениями (3.22) и (3.23).

$$\bar{M}_n = \frac{N_0 \bar{M}_{n0}}{N_0 - n} \quad (3.21)$$

$$n = [OH] V N_A \quad (3.22)$$

$$N_0 = \frac{[PVAOH] V N_A}{\bar{P}_{n0}} \quad (3.23)$$

где: \bar{P}_{n0} – среднечисловая степень полимеризации исходного поливинилового спирта;

$[OH]$ - концентрация гидроксильных групп поливинилового спирта, участвовавших в процессе разветвления;

V – объем реакционной системы;

N_A – число Авогадро.

Комбинируя уравнения (3.21) – (3.23), получим уравнение (3.24), связывающее среднечисловую молекулярную массу разветвленного поливинилового спирта с концентрацией гидроксильных групп поливинилового спирта, участвовавших в разветвлении цепи к заданному моменту времени.

$$\bar{M}_n = \frac{\bar{M}_{n0}[PVAOH]}{[PVAOH] - \bar{P}_{n0}[OH]} \quad (3.24)$$

Поливиниловый спирт с начальной среднечисловой молекулярной массой 75000 через 20, 40 и 60 мин достигает среднечисловой молекулярной массы 91400, 112700 и 120700. При этом средневесовые молекулярные массы через 20, 40 и 60 минут после начала реакции равны соответственно 196200, 240400 и 301400 (время удерживания 19.299– 32.667 мин). Также в области малых времен удерживания (16.494–19.065 мин) наблюдается элюирование наиболее высокомолекулярной фракции с молекулярной массой около 10^7 однако ее количество невелико (рисунок 30) (методика 4) [125].

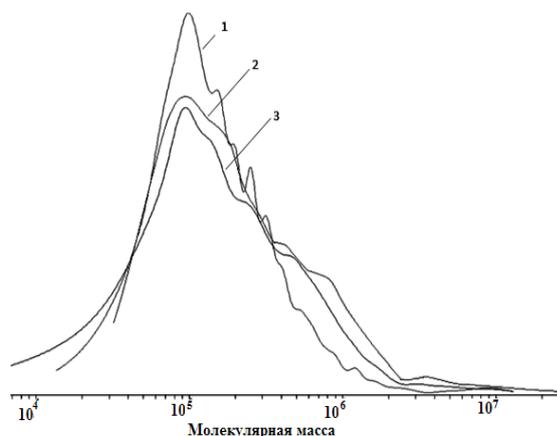


Рисунок 30 – Эксклюзионные хроматограммы образцов разветвленного поливинилового спирта, полученных выделением из реакционной системы через:

1 – 20; 2 – 40; 3 – 60 минут после начала реакции [125, 127]

Увеличение концентрации гидроксильных групп поливинилового спирта во времени, участвовавших в процессе разветвления, можно выразить кинетическим уравнением (3.25).

$$\frac{d[OH]}{dt} = k_2[PVAO^-][Ep] = k_2K[PVAOH][OH^-][Ep] \quad (3.25)$$

Так как гидроксильные группы поливинилового спирта находились в избытке в соответствии с условиями эксперимента (методика 3), то их концентрацию можно принять практически постоянной. Таким образом, уравнение (3.25) можно записать в интегральной форме (3.26).

$$[OH] = k_2K[PVAOH] \int_0^t [OH^-][Ep] dt \quad (3.26)$$

Подстановка концентрации гидроксид-ионов из уравнения (3.7) и концентрации эпоксидных групп из уравнения (3.16) в уравнение (3.26), приводит к уравнению (3.27).

$$[OH] = k_2K[PVAOH] \int_0^t \lambda \varepsilon(t) dt \quad (3.27)$$

где:

$$\lambda = \frac{k_1K[PVAOH][OH^-]_0^2}{(k_{eff} - k_3)}$$

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

Определенный интеграл в уравнении (3.27) не подлежит аналитическому вычислению, однако может быть определен графически путем построения функции $\lambda \varepsilon(t)$ (рисунок 31 А).

Замена определенного интеграла в уравнении (3.27) площадью соответствующей фигуры и подстановка в (3.24), приводит к уравнению (3.28), которое можно преобразовать в линейную в координатах « $S - (1 - \frac{\bar{M}_{n0}}{\bar{M}_n})$ » форму (3.29) (рисунок 31 Б).

$$\bar{M}_n = \frac{\bar{M}_{n0}}{1 - \bar{P}_{n0}k_2KS} \quad (3.28)$$

$$S = \frac{(1 - \frac{\bar{M}_{n0}}{\bar{M}_n})}{\bar{P}_{n0}k_2K} \quad (3.29)$$

где: $S = \int_0^t \lambda\varepsilon(t)dt$ - площадь фигуры под функцией $\lambda\varepsilon(t)$ ограниченной осью абсцисс и перпендикулярами к ней, положение которых задается пределами интегрирования.

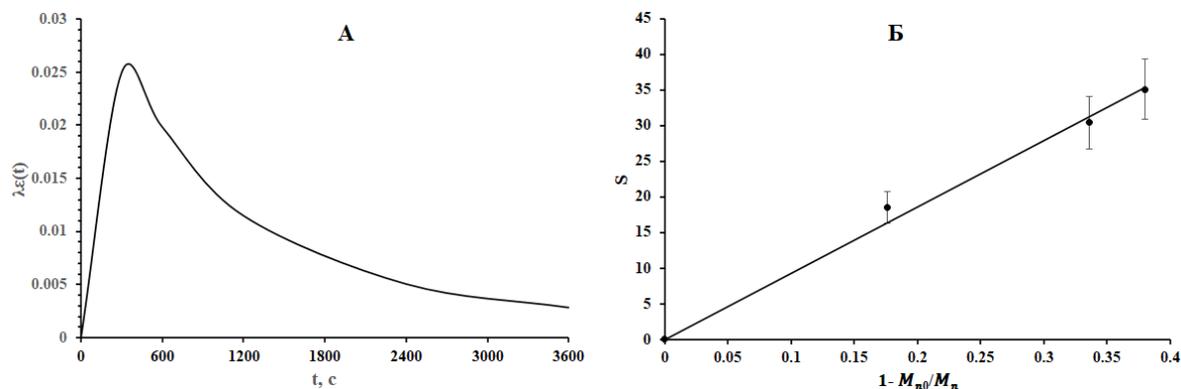


Рисунок 31 – Зависимости к координатах: А – « $\lambda\varepsilon - t$ », Б – « $S - (1 - \frac{\bar{M}_{n0}}{\bar{M}_n})$ »

Строя зависимость в координатах « $S - (1 - \frac{\bar{M}_{n0}}{\bar{M}_n})$ » по тангенсу угла наклона прямой можно вычислить произведение k_2K . Как видно, экспериментальная проверка уравнения (3.29) показывает, что оно удовлетворительно выполняется (рисунок 31 Б), а величина произведения k_2K составляет 6.23×10^{-6} л/(моль с) при температуре 323К. Как видно, константа k_2K более чем на два порядка меньше других констант скоростей. Это объясняется необходимостью сегментальной диффузии в вязкой среде звеньев цепи поливинилового спирта, несущих алкогольят-ион и эпоксидную группу для протекания акта разветвления.

Таким образом, построены кинетические модели, адекватно описывающие изменение концентрации эпоксидных групп, связанных с цепью поливинилового спирта и среднечисловой молекулярной массы поливинилового спирта во времени. Показано, что скорость разветвления цепи поливинилового спирта значительно меньше скорости гидролиза иммобилизованных эпоксидных групп. Предложен принципиальный подход к определению кинетических параметров реакций, протекающих при взаимодействии поливинилового спирта с эпихлоргидрином в щелочной среде и произведена их численная оценка.

(В выполнении экспериментальных исследований, изложенных в части 3.2 данной диссертации, принимал участие Я.О. Межуев и Н.А. Ткачев).

3.3. Динамика изменения вязкости реакционной системы во времени в условиях модификации поливинилового спирта эпихлоргидрином в щелочной среде

Возможность синтеза разветвленного поливинилового спирта действием эпихлоргидрина в щелочной среде на исходный линейный поливиниловый спирт ограничена скоростью процессов, обеспечивающих разветвление цепи, а с другой стороны, возможностью образованием сшитых гелей поливинилового спирта. Возможность получения разветвленных полимеров на основе поливинилового спирта в этих условиях определяется одновременным действием ряда факторов: температура, молекулярная масса исходного поливинилового спирта, длительность модификации, концентрация и соотношение реагентов [127].

В общем случае вязкость растворов полимеров является функцией концентрации растворенного полимера, температуры и молекулярной массы.

$$\eta = \eta(c, T, M)$$

Вместе с тем, при тщательном термостатировании реакционной системы при условии сохранения постоянства концентрации (выраженной в единицах массы или в количестве осново-моль полимера на единицу объема реакционной системы) вязкость реакционной системы определяется только молекулярной массой растворенного полимера. Так при модификации поливинилового спирта эпихлоргидрином концентрация полимера практически не изменяется, то изменение вязкости раствора определяется приростом молекулярной массы исходного поливинилового спирта. В качестве стандартного раствора, относительно которого определялась вязкость продуктов ветвления, использовался раствор исходного поливинилового спирта заданной молекулярной массы той же концентрации [127]. Поэтому в дальнейшем в качестве характеристики, отражающей динамику увеличения молекулярной массы исходного полимера удобно использовать относительную вязкость (3.30):

$$\eta_{\text{отн}} = \frac{\eta}{\eta_0} \quad (3.30)$$

где: $\eta_{\text{отн}}$ – текущая относительная вязкость реакционной системы, отсчитанная относительно исходного раствора линейного поливинилового спирта;

η – текущая вязкость реакционной системы;

η_0 – начальное значение вязкости реакционной системы (вязкость раствора исходного линейного поливинилового спирта).

При модификации поливинилового спирта эквимольными количествами эпихлоргидрина и щелочи взятыми в различных концентрациях наблюдались почти линейные зависимости относительной вязкости раствора от времени, вплоть до достижения концентрации 0.44 моль/л (рисунок 32) (методика 5).

Однако уже при концентрации обоих реагентов свыше 0.5 моль/л наблюдалось резкое увеличение вязкости системы и выраженная нелинейность зависимости относительной вязкости системы от времени после первых 20 минут (рисунок 32). Причинами такой нелинейности, по всей видимости, является образование физической сетки зацеплений в растворе, начиная с определенной молекулярной массы разветвленного ПВС при постоянстве его концентрации. Это предположение косвенно можно подтвердить проведением полуколичественного анализа полученных реокинетических зависимостей.

Так как между относительной вязкостью растворов разветвленного поливинилового спирта и его средними молекулярными массами должна существовать корреляция, то может существовать корреляция и между относительной вязкостью растворов и концентрациями реагентов.

Зависимости относительной вязкости реакционной системы от времени, приведенные на рисунке 17 линейны, кроме кривой 4, которая, однако, при малых временах модификации (до 20 минут) также имеет почти линейный участок. Таким образом, выполняется корреляция (3.31):

$$\eta_{\text{отн}} = 1 + At \quad (3.31)$$

где: A – угловой коэффициент, характеризующий скорость разветвления цепи.

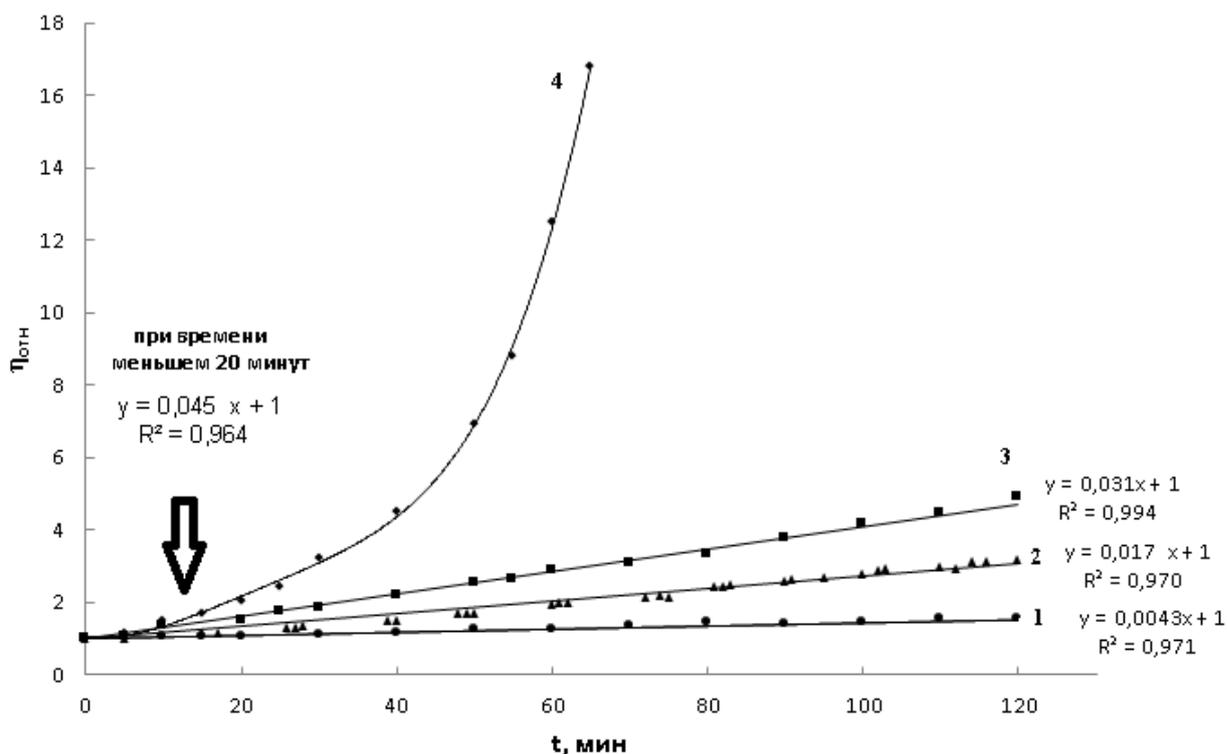


Рисунок 32 – Зависимости $\eta_{отн}$ от продолжительности модификации BF-17 (2.5 осн-моль/л) при температуре 323К и концентрации эпихлоргидрина и NaOH: 1 – 0.25; 2 – 0.375; 3 – 0.4375; 4 – 0.5 М [127]

Так как увеличение концентрации щелочи и эпихлоргидрина при постоянстве концентрации гидроксильных групп поливинилового спирта должно способствовать увеличению количества вводимых в боковые цепи эпоксидных групп, ответственных за дальнейшее разветвление цепи, а гидролиз уже введенных в цепь эпоксидных групп должен снижать скорость образования ветвлений, то можно предположить возможность выполнения следующей корреляционной зависимости (3.32) между угловым коэффициентом A и концентрациями реагентов ($[E]_0 = [OH^-]_0$):

$$A = B[E]_0[OH^-]_0 - C = B[OH^-]_0^2 - C \quad (3.32)$$

где: B – константа, характеризующая скорость введения эпоксидных групп в боковую цепь;

C – константа, характеризующая скорость расходования эпоксидных групп, уже введенных в боковую цепь за счет гидролиза.

Как видно из рисунка 33, корреляция (3.17) удовлетворительно выполняется с коэффициентами $B = 0.221 \frac{\text{л}^2}{\text{мин моль}^2}$ и $C = 0.011 \text{ мин}^{-1}$.

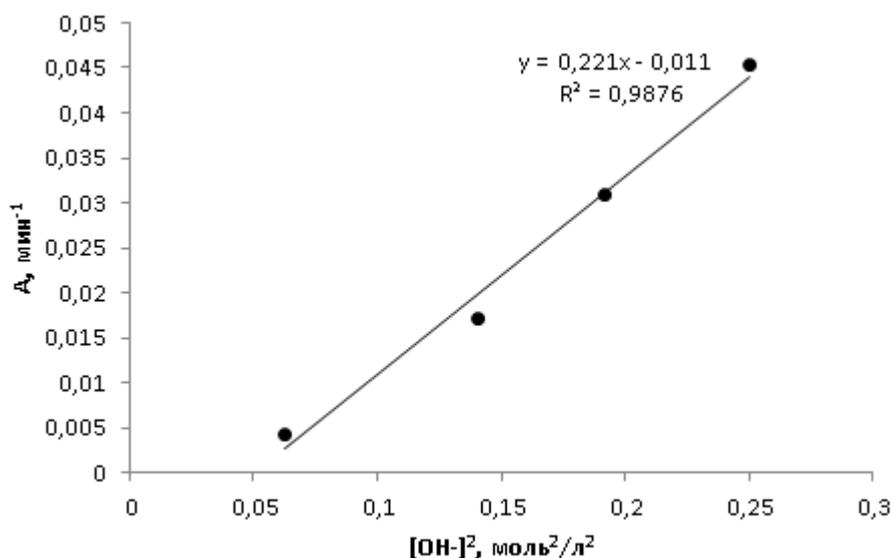


Рисунок 33 – Зависимость в координатах « $A - [OH^-]_0^2$ »

Так зависимости (3.16) и (3.17) выполняются в широком интервале изменения времени модификации и концентрации реагентов, то нет основания, считать, что аномально высокий прирост вязкости при концентрациях эпихлоргидрина и щелочи равных 0.5 моль/л и длительности модификации более 20 минут связан с аномально высокой скоростью ветвления. Поэтому наблюдаемый результат следует отнести к образованию физической сетки в растворе поливинилового спирта по достижению некоторого значения его молекулярной массы в результате ветвления.

Однако наиболее существенным доказательством образования физической сетки зацеплений в растворах разветвленного поливинилового спирта с ростом его молекулярной массы может служить характер зависимостей относительной вязкости реакционной системы от времени для случая модификации поливинилового спирта различных начальных молекулярных масс в идентичных условиях (рисунок 34) (методика б). Как видно, при переходе от начальной средней

молекулярной массы поливинилового спирта 40000 к молекулярной массе 75000 вид зависимости относительной вязкости от времени кардинально изменяется, что также можно объяснить, только допуская формирование физической сетки зацеплений в растворе [127].

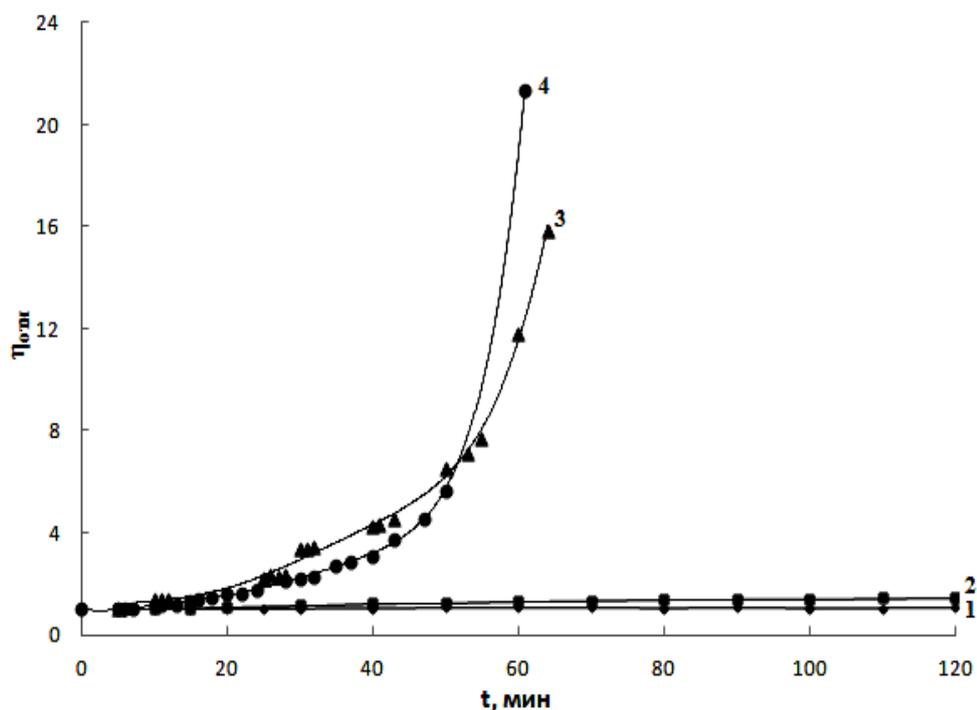


Рисунок 34 – Зависимости $\eta_{отн}$ от продолжительности модификации поливинилового спирта (2.5 осн-моль/л) различных марок: 1 – 15000 (BF-03); 2 – 40000 (BF-08); 3 – 75000 (BF-17); 4 – 110000 (BF-24) при температуре 323К при равных концентрациях эпихлоргидрина и NaOH – составляющих 0.5 моль/л [127]

Наконец, зависимости относительной вязкости реакционной системы от времени для различных начальных концентраций поливинилового спирта с молекулярной массой 110000 (методика 7), приведенные на рисунке 35 также характеризуются резким увеличением вязкости вследствие структурирования раствора. Причем структурирование наблюдается тем раньше во времени, чем больше концентрация исходного поливинилового спирта в водном растворе (рисунок 35) [127].

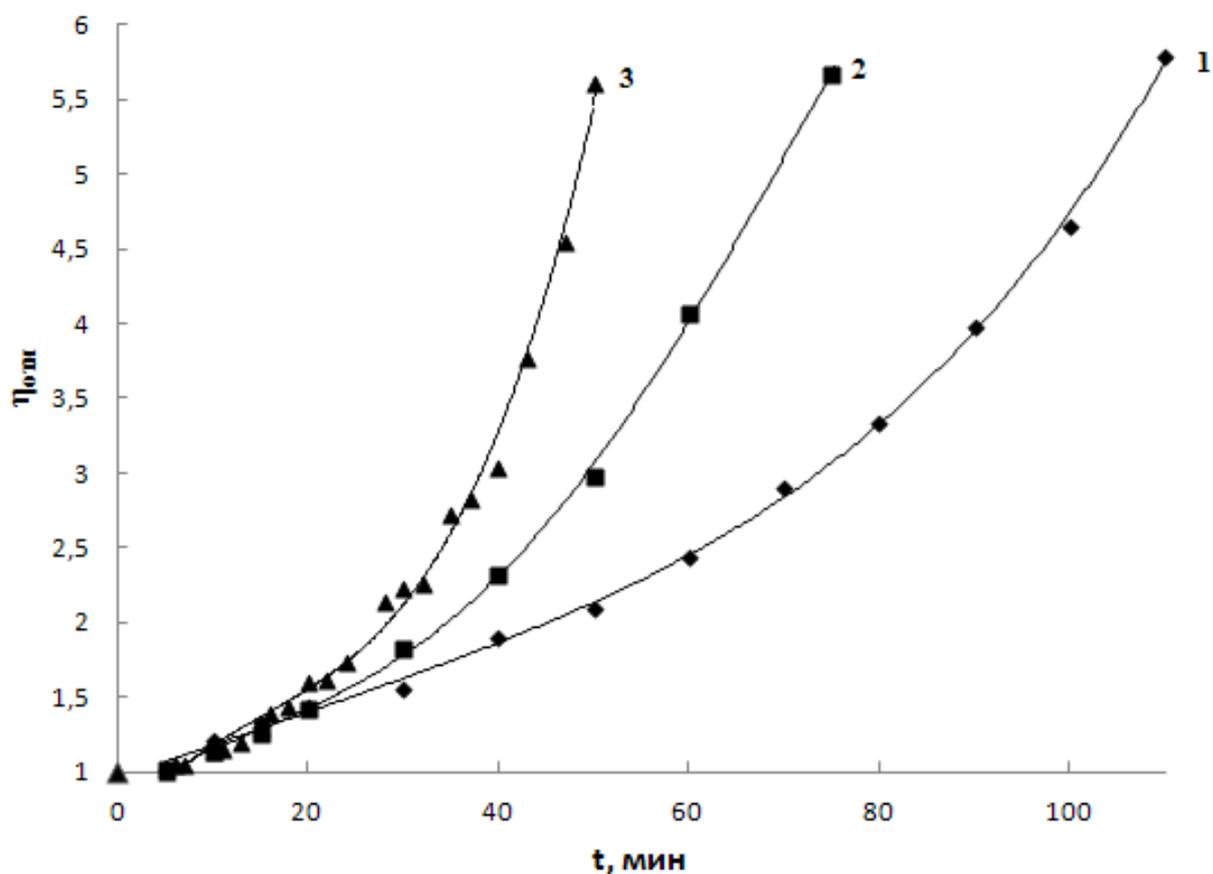


Рисунок 35 – Зависимости $\eta_{отн}$ от продолжительности модификации ВФ-24 (1 – 1.36; 2 – 1.82; 3 – 2.5 осн-моль/л) при температуре 323К и равных концентрациях эпихлоргидрина и NaOH – составляющих 0.5 моль/л [127]

Несмотря на то, что с увеличением температуры вязкость чистых жидкостей убывает, при увеличении температуры реакционной системы ее вязкость резко возрастает (методика 8). Таким образом, с увеличением температуры скорость разветвления цепи поливинилового спирта значительно увеличивается, что приводит к росту плотности физической сетки и как следствие к росту вязкости (рисунок 36) [127].

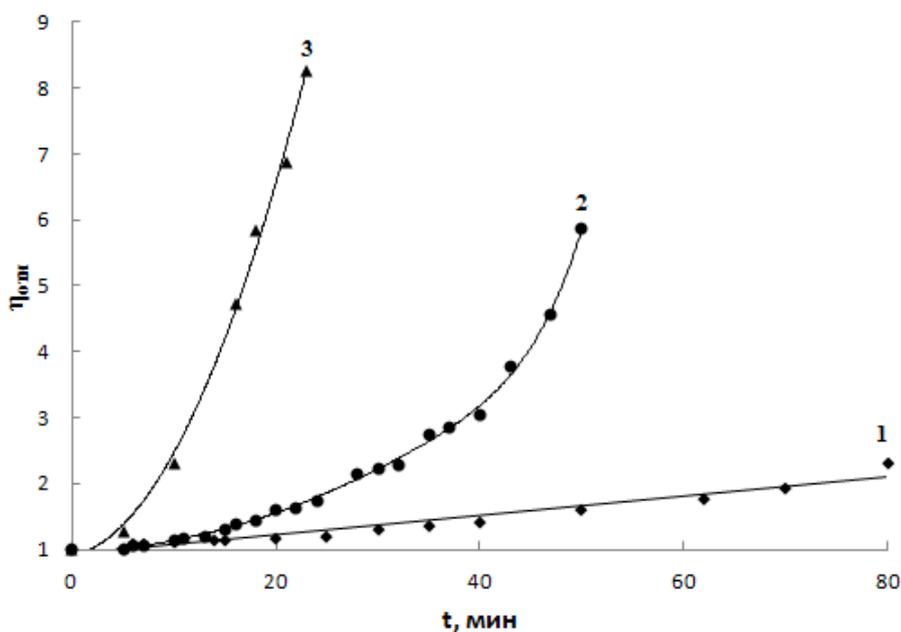


Рисунок 36 – Зависимости $\eta_{\text{отн}}$ от продолжительности модификации BF-24 (2.5 осн-моль/л) эпихлоргидрином и NaOH с концентрациями 0.5М при температурах: 1 – 303К; 2 – 323К; 3 – 343К [127]

Проведенное выше рассмотрение динамики увеличения вязкости реакционной системы во времени указывает на существование пороговых значений концентрации, температуры и молекулярной массы исходного поливинилового спирта, а также концентрации сшивающих агентов. Превышение этих значений 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.

Основные результаты настоящего раздела изложены в статье Семенова М.В., Осадченко С.В., Межуев Я.О., Штильман М.И., Семенова И.Н. Синтез гемосовместимых материалов на основе разветвленного поливинилового спирта // Журнал прикладной химии. 2016. Т. 89. № 8. С. 1037 – 1042. (Semenova M.V., Osadchenko S.V., Mezhuiev Ya.O., Shtil'man M.I., Semenova I.N. Synthesis of hemocompatible materials based on branched polyvinyl alcohol // Russian Journal of Applied Chemistry. 2016. V. 89. № 8. P. 1286–1291).

3.4. Кинетика набухания пленок на основе разветвленного поливинилового спирта

Как известно, скорость набухания в воде пленок физически сшитого поливинилового спирта, увеличивается при уменьшении упорядоченных областей в гидрогеле. В то же время с увеличением молекулярной массы поливинилового спирта при его взаимодействии с эпихлоргидрином в щелочной среде наблюдается увеличение плотности разветвления цепи, а это в свою очередь способствует уменьшению доли упорядоченных областей в полимере, препятствуя их образованию. Напротив, для аморфных полимеров с увеличением молекулярной массы полимера уменьшается скорость набухания, а также равновесная степень набухания [128].

Исходя из описанного выше для кристаллизующихся полимеров увеличение молекулярной массы, за счёт прироста плотности разветвления цепи, может приводить как к увеличению, так и к уменьшению скорости набухания и равновесной степени набухания. При взаимодействии поливинилового спирта с эпихлоргидрином в щелочной среде, упорядочение кинетических элементов осложнено не только увеличением молекулярной массы полимера и плотности разветвления, но и введением в цепи глицидильных групп и продуктов их гидролиза [128].

Качественно можно судить о влиянии концентрации исходного полимера и соотношения реагентов на скорость ветвления цепи поливинилового спирта при взаимодействии с эпихлоргидрином и гидроксидом натрия исходя из полученных ранее кинетических зависимостей [128].

При кратном увеличении концентраций эпихлоргидрина и гидроксида натрия, взятых в эквимольном соотношении, скорость набухания и предельная степень набухания пленок гидрогеля на основе разветвленного поливинилового спирта возрастала (рисунок 37 А) (методика 9). С увеличением концентрации исходных эпихлоргидрина и гидроксида натрия проницаемость полученных гидрогелевых пленок для хлорида натрия также увеличивалась (рисунок 37 Б) (методика 10) [128].

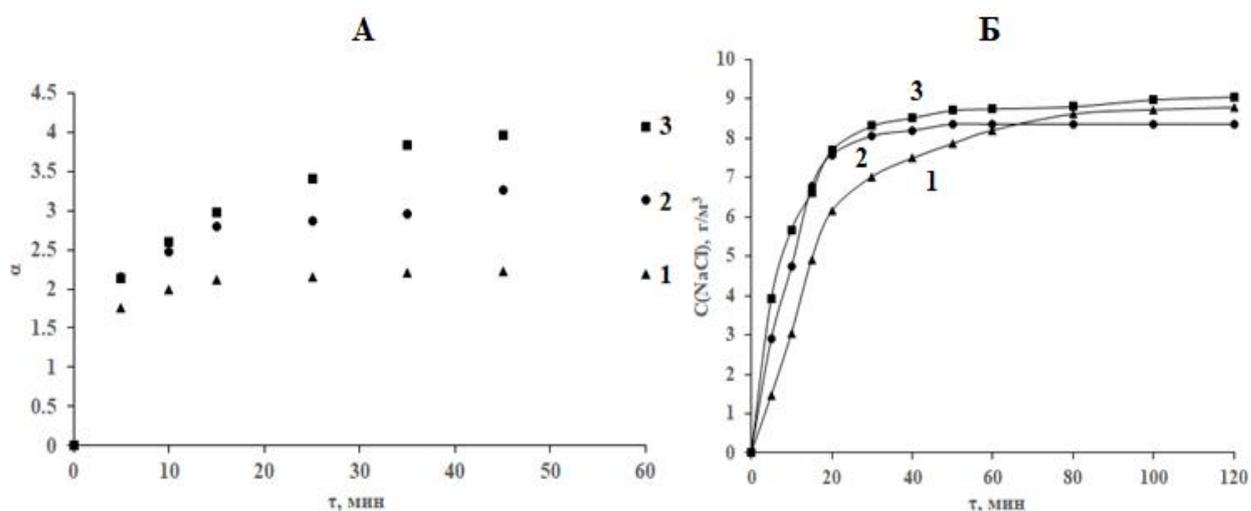


Рисунок 37 – А) Зависимость α после модификации VF-17 эквимольными количествами эпихлоргидрина и NaOH с концентрациями: 1 – 0.125 М; 2 – 0.375 М; 3 – 0.5 М в течение 60 минут. Б) Зависимости концентрации хлорида натрия от времени в процессе диффузии сквозь пленки из разветвленного поливинилового спирта (α – степень набухания) [128]

Установлено, что увеличение продолжительности модификации поливинилового спирта эпихлоргидрином в щелочной среде, приводит к увеличению скорости набухания и равновесной степени набухания пленок (рисунок 38) (методика 11) [128].

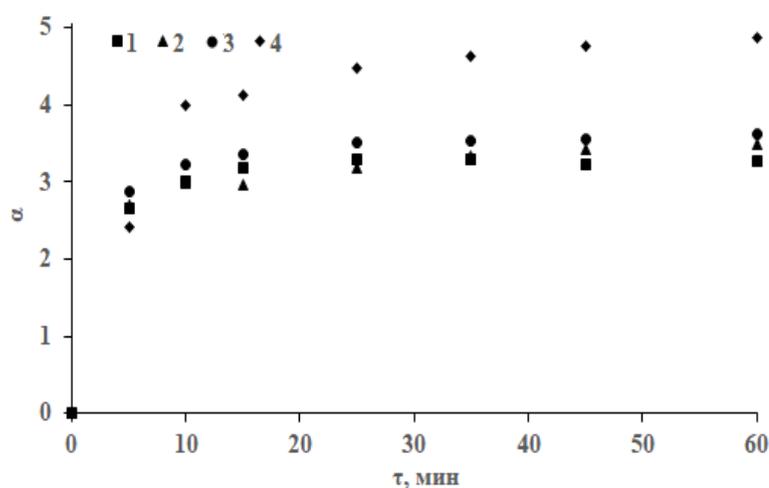


Рисунок 38 – Зависимость α после модификации VF-17 эпихлоргидрином (0.5M) и гидроксидом натрия (0.4M) при различной длительности проведения реакции: 1 – 30 минут; 2 – 60 минут; 3 – 90 минут; 4 – 150 минут (α – степень набухания) [128]

При этом с увеличением начальной концентрации поливинилового спирта в реакционной среде при постоянной концентрации NaOH и эпихлоргидрина наблюдалось уменьшение равновесной степени набухания пленок на основе разветвленного поливинилового спирта (рисунок 39) (методика 12) [128].

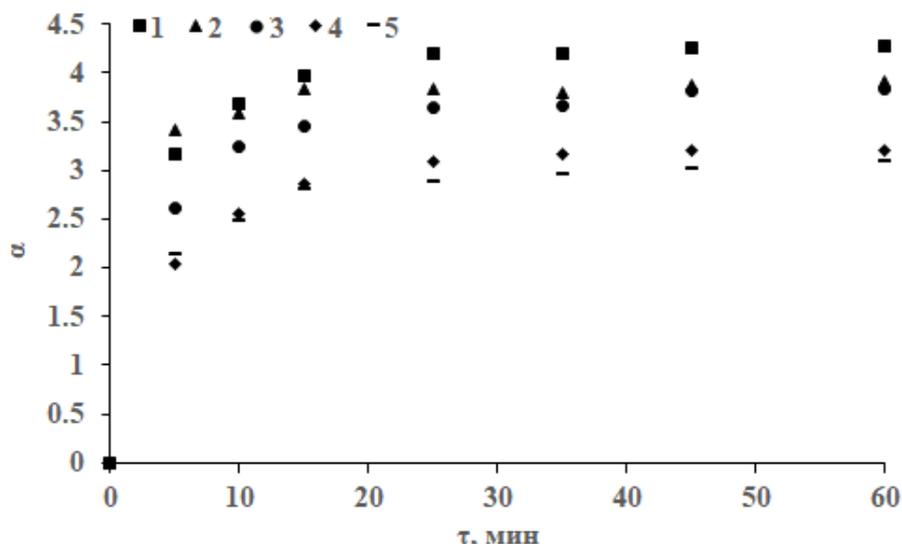


Рисунок 39 – Зависимость α после модификации VF-17 эпихлоргидрином (0.375M) и NaOH (0.375M) при различных начальных концентрациях поливинилового спирта (% , масс): 1 – 4; 2 – 6; 3 – 8; 4 – 9.6; 5 – 11 в течение 60 минут [128]

Из полученных результатов видно, что равновесная степень набухания пленок увеличивается с увеличением плотности разветвления цепи, которая в свою очередь, растет с увеличением скорости модификации поливинилового спирта эпихлоргидрином. Можно предположить, что при формировании упорядоченных областей полимера вблизи центров разветвления нарушается упаковка цепей в ламели и затрудняется формирование упорядоченных областей [128].

Установлено, что увеличение молекулярной массы исходного поливинилового спирта приводит к уменьшению степени набухания разветвленного полимера, образующегося после модификации эпихлоргидрином и NaOH в течении одного часа (рисунок 40) (методика 13) [128].

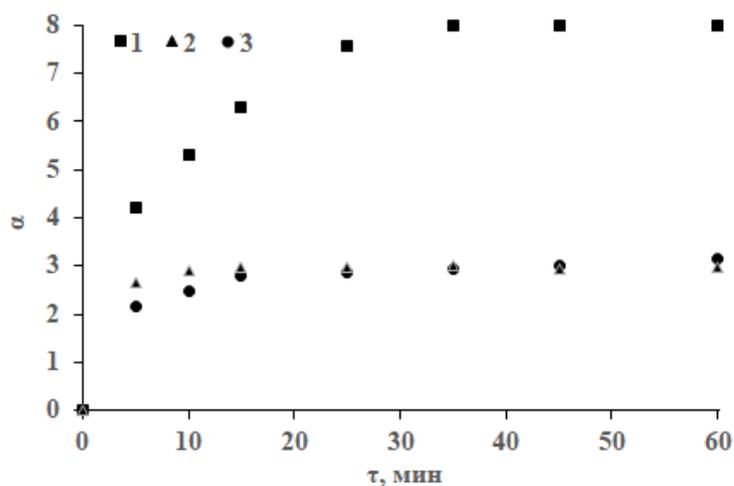


Рисунок 40 – Зависимость α после модификации поливинилового спирта: 1 – (35000 – 40000); 2 – 75000; 3 – 110000 с концентрацией 11 масс% в течение одного часа равными количествами (0.375M) эпихлоргидрина и NaOH [128]

Наблюдаемый эффект согласуется с ранее отмеченной закономерностью, что с ростом молекулярной массы поливинилового спирта скорость его разветвления уменьшается (3.33) [128].

$$k_{\text{eff}} = 2.7 \times 10^{-3} + \frac{57}{\bar{M}_n} \quad (3.33)$$

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

Таким образом, можно ожидать, что для поливинилового спирта высокой молекулярной массы, достигаемая плотность разветвления цепи в течении 1 часа модификации, будет меньше, чем для низкомолекулярного поливинилового спирта. Следовательно упорядоченные области высокомолекулярного поливинилового спирта будут в меньшей степени разрушены в результате модификации, а значит и степень набухания будет меньше [128].

С другой стороны, уравнение (3.33) указывает на весьма малую зависимость констант скоростей взаимодействия поливинилового спирта с эпихлоргидрином в области высоких молекулярных масс. Таким образом, по мере протекания модификации поливинилового спирта, принцип равной реакционной способности функциональных групп выполняется все более строго [128].

Также увеличение концентрации щелочи приводит к увеличению степени набухания образующихся полимерных пленок (рисунок 41) (методика 14) [128].

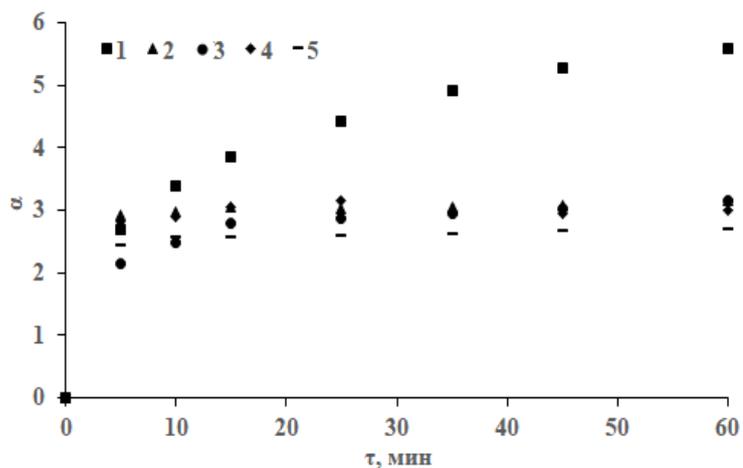


Рисунок 41 – Зависимость α после модификации BF-17 эпихлоргидрином (0.375M) и NaOH с концентрациями: 1 – 0.5 M; 2 – 0.4 M; 3 – 0.375 M; 4 – 0.25 M; 5 – 0.15 M в течении одного часа [128]

По всей видимости, этот результат может быть объяснен большим разупорядочивающим воздействием продуктов вторичных превращений глицидильных групп, иммобилизованных полимерной цепью, по сравнению с самими глицидильными группами. Последнее обстоятельство согласуется с преимущественным гидролизом глицидильных групп, приводящим к образованию гидроксильных групп, которые разрушают упорядоченные области за счет участия в образовании водородных связей с гидроксильными группами поливинилового спирта [128].

Таким образом, модификация поливинилового спирта эпихлоргидрином в присутствии NaOH может приводить как к формированию длинных, так и коротких ответвлений. Возникновение разветвлений цепи приводит к нарушению однородности структуры цепи и осложняет формирование упорядоченных областей. По всей видимости, наибольшие препятствия упорядоченной упаковке цепей создают короткие гидроксилсодержащие ветвления, образующиеся вследствие щелочного гидролиза глицидильных групп (рисунок 24, реакция 4) [128].

Основные результаты настоящего раздела изложены в статье Межуев Я.О., Стенькина М.В., Осадченко С.В., Штильман М.И. Получение и кинетика набухания в воде биосовместимых пленок на основе разветвленного поливинилового спирта // Журнал прикладной химии. 2020. Т. 93. № 2. С. 174 – 180. (Mezhuev Y.O., Sten'kina M.V., Osadchenko S.V., M. I. Shtil'man Production and Kinetics of Swelling in Water of Biocompatible Branched Polyvinyl Alcohol Films // Russ. J. Appl. Chem. 2020. V. 93. P. 176–181).

3.5. Применение пленок на основе разветвленного поливинилового спирта

Известно, что линейный поливиниловый спирт и продукты его сшивки часто демонстрируют наличие биосовместимости. Вместе с тем, данных о биосовместимости продуктов разветвления поливинилового спирта до недавнего времени не имелось. С целью оценки биосовместимости продуктов разветвления поливинилового спирта под действием эпихлоргидрина в присутствии NaOH были использованы тщательно отмытые полимерные пленки, стерилизованные 96% горячим водным этанолом [129].

В частности, пленка, полученная в результате модификации 11 масс% водного раствора BF-17 при температуре 333К под действием эквимольных количеств эпихлоргидрина и NaOH концентрацией 0.375 М в течении одного часа, была использована в качестве подложки для культивации диплоидных клеток человека линии М-22. В качестве подложки сравнения был использован коллаген (рисунок 42) (методика 15, методика 16) [129].

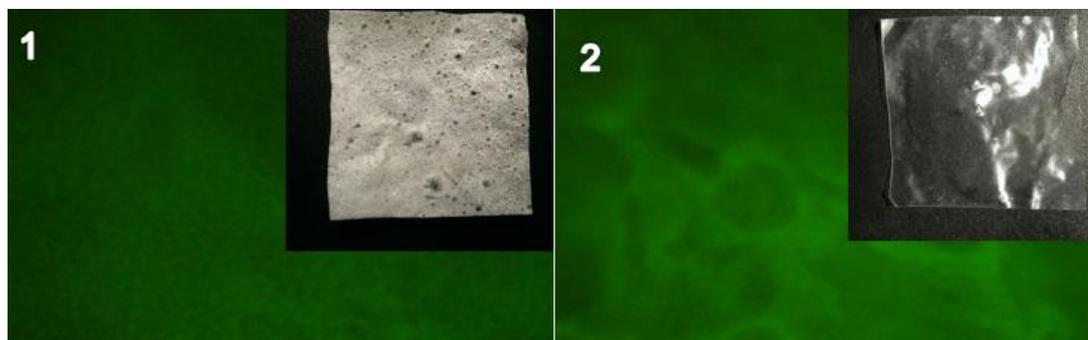


Рисунок 42 – Микрофотография клеток М-22 в процессе культивации на пористом -1 и непористом -2 разветвленном поливиниловоом спирте

Показано, что скорость деления клеток М-22 на разветвленном поливинилового спирта была близка к наблюдаемой на поверхности коллагена. Скорость деления М-22 на непористой пленки поливинилового спирта была несколько больше, чем на пористой, что, вероятно, связано с прорастанием клеточной культуры внутрь макропор. Для формирования пористой пленки на основе разветвленного поливинилового спирта использовалось его осаждение в насыщенный солевой раствор с последующим удалением кристаллов соли. Возможность культивации клеток М-22 на поверхности пленок и пористого и непористого разветвленного поливинилового спирта позволяет предполагать отсутствие его значительной токсичности [129].

По полученным данным XRD степени кристалличности пленок исходного линейного поливинилового спирта, пористого разветвленного и непористого разветвленного поливинилового спирта составляют 35.4%, 32.5% и 33.0% соответственно. Кроме того, ширина рефлексов на полувывсоте для пленок исходного линейного поливинилового спирта, пористого разветвленного и непористого разветвленного поливинилового спирта относятся как 1/1.4/1.29 (рисунок 43). Следовательно размер областей когерентного рассеяния, рассчитанных по уравнению Шеррера [130], для пленок исходного линейного поливинилового спирта, пористого разветвленного и непористого разветвленного поливинилового спирта относятся как 1/0.7/0.78. Из данных XRD (рисунок 43) видно, что разветвление цепи полимера лишь незначительно уменьшает степень кристалличность, в то время как размер кристаллитов уменьшается существенно [129].

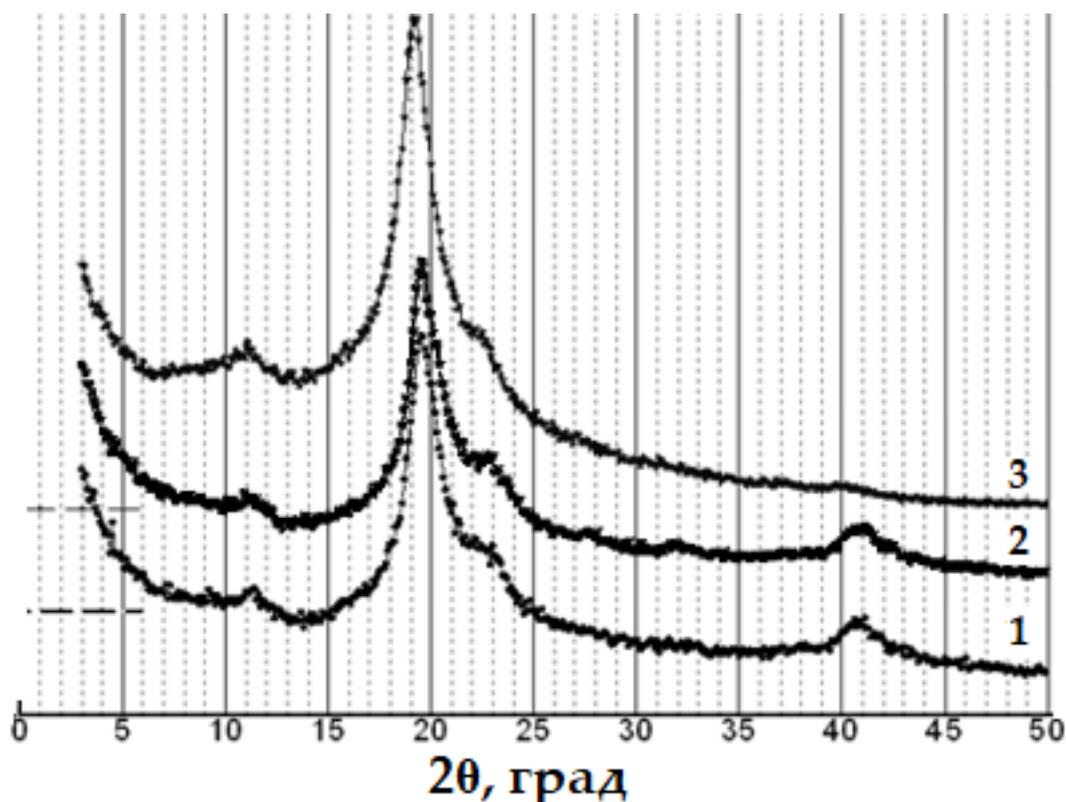


Рисунок 43 – XRD различных материалов: 1 – пленка из линейного поливинилового спирта; 2 – непористая пленка из разветвленного поливинилового спирта; 3– пористая пленка из разветвленного поливинилового спирта [129]

Уменьшение размеров упорядоченных областей при сохранении почти постоянной степени кристалличности после разветвления цепи поливинилового спирта согласуется с увеличением прочности при растяжении пленок, а также увеличением равновесной степени набухания.

Увеличение механической прочности пленок с увеличением длительности модификации эпихлоргидрином, объясняется увеличением молекулярной массы разветвленного поливинилового спирта и увеличением числа упорядоченных областей. По всей видимости, в этом случае одна цепь может проходить через несколько упорядоченных областей, что в конечном счете ответственно за наблюдаемый эффект упрочнения (таблица 1) [127].

Таблица 1 – Прочности при растяжении сухих и набухших пленок на основе разветвленного поливинилового спирта [127]

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

С другой стороны, уменьшение размеров упорядоченных областей после взаимодействия поливинилового спирта с эпихлоргидрином в щелочной среде, увеличивает вероятность их распада при набухании в воде. По всей видимости, увеличение доли упорядоченных областей, подверженных распаду при набухании в воде, является причиной увеличения равновесной степени набухания пленок при увеличении молекулярной массы поливинилового спирта вследствие разветвления его цепи.

Основным преимуществом разветвленного поливинилового спирта перед линейным поливиниловым спиртом является его способность к ограниченному набуханию в воде при комнатной температуре. С другой стороны, разветвленный поливиниловый спирт растворим в воде при температуре около 85 °С. Последнее обстоятельство позволяет осуществлять очистку многократным перерастворением в горячей воде разветвленного поливинилового спирта от эпихлоргидрина, продуктов его щелочного гидролиза и щелочи, обладающих значительной токсичностью. Простота очистки разветвленного поливинилового спирта является существенным преимуществом по сравнению с трехмерными сетками поливинилового спирта, очистка которых от токсичных сшивающих агентов затруднена. Кроме того, пленки на основе разветвленного поливинилового спирта могут быть получены из его водных растворов.

Значительная прочность пленок из разветвленного поливинилового спирта даже в набухом состоянии (таблица 1) позволяет рассматривать их как материалы потенциально пригодные для изготовления антиспаечных материалов и гемосовместимых материалов [127].

А) Применение пленок на основе разветвленного поливинилового спирта для изготовления антиспаечных материалов медико-биологического назначения

Для заключения о возможности применения пористых и непористых пленок на основе продуктов разветвления цепи поливинилового спирта в качестве бандажных материалов была проведена операция по их имплантации в тонкий кишечник собаки с последующим извлечением через 8 суток [129]. Результаты гистологических исследований образцов ткани кишечника после имплантации пленок из непористого разветвленного, пористого разветвлённого поливинилового спирта и образца сравнения – коммерческого материала «Allevin-non-adhesive» показали, что ни один образец не вызвал спаек ткани, и все материалы обладали антиадгезивными свойствами (рисунок 44) [129]. При детальном исследовании было обнаружено, что материал сравнения не вызывает изменения эпителия, но было отмечено наличие небольшого отека, а также очаговое образование плазмоцитарных скоплений. Имплантируемая непористая пленка из разветвлённого поливинилового спирта также обеспечила сохранность эпителия, но была отмечена незначительная отёчность, а также развитие небольшого воспаления, и мелких кровоизлияний [129]. Имплантация пленки из пористого полимера, напротив, вызывала лишь очаговую сохранность эпителия и приводила к развитию сильного воспалительного процесса при одновременном значительном наложении фибрина [129].

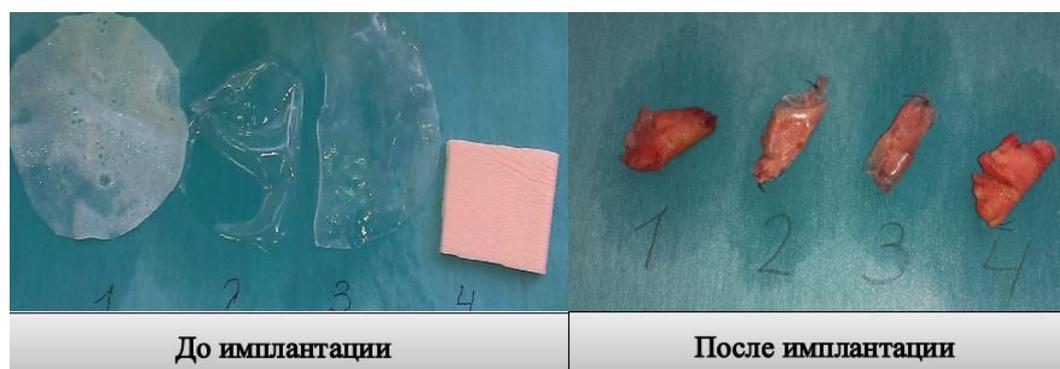


Рисунок 44 – Образцы бандажных материалов до имплантации и после имплантации: 1- пористая пленка из поливинилового спирта; 2, 3 – идентичные непористые пленки из разветвленного поливинилового спирта; 4 – коммерческий материал сравнения “Allevin-non-adhesive” [129]

Таким образом, пленка из непористого разветвленного поливинилового спирта может быть рекомендована в качестве антиадгезионного бандажного материала, не уступающего коммерческому материалу сравнения “Allevin-non-adhesive” [129].

Б) Применение пленок на основе разветвленного поливинилового спирта для изготовления гемосовместимых материалов

Как показано выше, пленки на основе разветвленного поливинилового спирта обладают заметной прочностью даже в набухшем состоянии, а также биосовместимостью. Вместе с тем, перспективы применения разветвленного поливинилового спирта в качестве материала для замещения кровеносных сосудов, обусловило необходимость детального исследования гемосовместимости [127]. Гемосовместимость разветвленного поливинилового спирта исследовалась в сравнении с эндопротезом аорты, изготовленным ПО «Север». Для определения гемосовместимости был проведен гематологический и морфофункциональный анализ эритроцитарной массы после контакта с пленками, сформированными из разветвленного поливинилового спирта, выделенного в процессе модификации линейного поливинилового спирта марки ВF-17 (таблица 2) [127]. В качестве образца сравнения использовалась эритроцитарная масса, не контактировавшая с какими-либо материалами [127].

Полученные результаты (таблица 2) показывают, что контакт с любыми тестируемыми материалами приводит к снижению содержания дискоцитов и увеличению содержания «теней» эритроцитов. Наименьшее количество «теней» эритроцитов наблюдается для образцов ПО «Север» и разветвленного поливинилового спирта, выделенного из реакционной системы через один час после начала модификации ВF-17 [127]. С другой стороны, сохранность дискоцитов была наибольшей (незначительно превышает таковую для образца эндопротеза аорты производства ПО «Север») для образца разветвленного поливинилового спирта, выделенного после одного часа модификации исходного ВF-17. Кроме того, все рассматриваемые материалы не вызывают гемолиза, т.е. распада эритроцитов с высвобождением гемоглобина.

Таблица 2 – Свойства эритроцитарной массы при сравнительных испытаниях пленок из разветвленного поливинилового спирта, выделенных через различное время после начала реакции разветвления цепи линейного поливинилового спирта марки ВF-17 [127]

Образец	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 (время модификации и 20 минут)	0,1891	121	3,82	75	12	9	4
Образец 2 (время модификации и 40 минут)	0,1833	121	3,79	79	10	8	3
Образец 3 (время модификации 60 минут)	0,1853	124	3,83	80	9	8	3
ПО «Север»	0,1712	123	3,81	79	10	8	3

Напротив, концентрация свободного гемоглобина во всех случаях меньше, чем в контрольной группе, что связано с сорбцией свободного гемоглобина полимерными материалами [127]. Разветвленный поливиниловый спирт, выделяемый через 40 минут после начала модификации ВF-17, также обладает высокой гемосовместимостью. Меньшая гемосовместимость образца поливинилового спирта, выделяемого через 20 минут после начала модификации ВF-17, по всей видимости, связана с наличием большого количества непрореагировавших боковых глицидильных групп, которые гидрофобизируют поверхность материала [127].

Основные результаты настоящего раздела изложены в статьях: Осадченко С.В., Стенькина М.В., Межуев Я.О., Штильман М.И. Новый биосовместимый антиадгезионный материал на основе разветвленного поливинилового спирта

// Все материалы. Энциклопедический справочник. 2022. N 1. С. 34 — 39 и Семенова М.В., Осадченко С.В., Межуев Я.О., Штильман М.И., Семенова И.Н. Синтез гемосовместимых материалов на основе разветвленного поливинилового спирта // Журнал прикладной химии. 2016. Т. 89. № 8. С. 1037 – 1042. (Semenova M.V., Osadchenko S.V., Mezhuev Ya.O., Shtil'man M.I., Semenova I.N. Synthesis of hemocompatible materials based on branched polyvinyl alcohol // Russian Journal of Applied Chemistry. 2016. V. 89. № 8. P. 1286–1291).

4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

4.1. Свойства исходных веществ

Поливиниловый спирт

Поливиниловый спирт представляет белый полупрозрачный крупнодисперсный порошок растворимый в воде, особенно быстро при нагревании. В работе использованы образцы поливинилового спирта производства ССР (Тайвань) со степенью гидролиза более 98% марок VF-03, VF-08, VF-17, VF-24. Низкомолекулярный поливиниловый спирт VF-03 имеет молекулярную массу 13000 – 18000 при содержании летучих веществ менее 5% и зольность менее 0,7%. Поливиниловый спирт VF-08 имеет молекулярную массу 35000 – 40000 при содержании летучих веществ менее 5% и зольность менее 0,7%. Поливиниловый спирт VF-17 имеет молекулярную массу 75000 – 80000 при содержании летучих веществ менее 5% и зольность менее 0,7%. Поливиниловый спирт VF-24 имеет молекулярную массу 108000 – 113000 при содержании летучих веществ менее 5% и зольность менее 0,7%.

Эпихлоргидрин

Эпихлоргидрин при комнатной температуре представляет подвижную жидкость с резким раздражающим запахом. Температура кипения 391К. Температура кристаллизации 225К. Молекулярная масса 92,52 г×моль⁻¹. Растворимость в воде 6,5 г×дл⁻¹. Плотность 1,18 г×см⁻³. В работе использовался эпихлоргидрин от компании «Sigma-Aldrich».

Гидроксид натрия

Гидроксид натрия представляет белые кристаллы, обладающие высокой гигроскопичностью. Молекулярная масса 40 г×моль⁻¹. Растворимость в воде 108,7

г×дл⁻¹. Плотность 2,13 г×см⁻³. В работе использовался гидроксид натрия квалификации «х. ч.» производства АО «Реахим».

Хлорид натрия

Хлорид натрия представляет белые прозрачные кристаллы. Молекулярная масса 58,44 г×моль⁻¹. Растворимость в воде 35,9 г×дл⁻¹ при температуре 298К. Плотность 2,165 г×см⁻³. В работе использовался гидроксид натрия квалификации «х. ч.» производства АО «Реахим».

96% раствор этанола

В работе использован 96% водный раствор этанола производства от компании «Химмед».

Стандарт-титры соляной кислоты

В работе использованы стандарт-титры соляной кислоты, произведенные фирмой ООО «Химстандарт».

Фенолфталеин

Фенолфталеин представляет собой белые кристаллы хорошо растворимые в этаноле. Фенолфталеин используется в качестве кислотно-основного индикатора с рН перехода 8,2. В щелочной среде приобретает красно-фиолетовую окраску, что было использовано для регистрации точки эквивалентности при титровании систем, содержащих гидроксид натрия. Молекулярная масса 318,3 г×моль⁻¹. Плотность 1,3 г×см⁻³.

4.2. Методики проведения синтезов

Методика 1. Исследование кинетических закономерностей щелочного гидролиза эпихлоргидрина гидроксидом натрия при различных температурах

Для установления констант скоростей процессов вначале была изучена кинетика щелочного гидролиза эпихлоргидрина в избытке щелочи при различных температурах согласно следующей методике: Гидролиз эпихлоргидрина в водном растворе гидроксида натрия в отсутствие поливинилового спирта исследовали методом кислотно-основного титрования. В 30 мл бидистиллята растворяли 2,31 г (0,025 моль) эпихлоргидрина (х. ч.). Также готовили раствор 1 г (0,025 моль) гидроксида натрия (ч.д.а.) в 20 мл бидистиллята. Растворы термостатировали при температурах 30, 40, 50, 60 и 70 °С в атмосфере азота, а затем смешивали. Модификацию проводили при постоянной температуре и перемешивании. Пробы из реакционной системы объемом 1 мл отбирались через определенные промежутки времени и разбавлялись холодным бидистиллятом объемом 9 мл. Текущую концентрацию гидроксида натрия определяли титрованием 0,025 М водным раствором соляной кислоты с фенолфталеином. 0,025 М раствор соляной кислоты готовили разбавлением стандартного титра производства ООО «Химстандарт» [125].

Методика 2. Исследование кинетики ветвления поливинилового спирта при модификации эпихлоргидрином в щелочной среде

Навеску поливинилового спирта с известной молекулярной массой растворяли в 40 мл бидистиллята при температуре 75 °С. Далее растворы охлаждали до определенной температуры и добавляли 2,31 г (0,025 моль) эпихлоргидрина (х. ч.). Также готовили раствор 1 г (0,025 моль) гидроксида натрия (ч.д.а.) в 10 мл бидистиллята. Растворы термостатировали при заданной температуре, а затем смешивали. Модификацию проводили при постоянной

температуре и перемешивании. Порядок отбора проб из реакционной системы и титрометрического определения концентрации щелочи аналогичен описанному выше [125].

Реакцию проводили при температурах 30, 40, 50, 60 и 70°C, концентрации поливинилового спирта 0,11 г/мл с молекулярной массой 75000 и степенью гидролиза не менее 98,5% [125].

Также реакцию проводили с поливиниловым спиртом с молекулярными массами 15000 и 35000 со степенями гидролиза не менее 98,5 при их концентрации 0,11 г/мл и температуре 50°C [125].

Методика 3. Определение текущей концентрации иммобилизованных эпоксидных групп в процессе модификации поливинилового спирта эпихлоргидрином в щелочной среде

Навеску поливинилового спирта марки VF-17 (молекулярная масса 75000) массой 5.5г растворяли в 40 мл бидистиллята при температуре 348К. Далее растворы охлаждали до заданной температуры и добавляли 2.31 г (0.025 моль) эпихлоргидрина (х.ч.). Также готовили раствор 1 г (0.025 моль) гидроксида натрия (ч.д.а.) в 10 мл бидистиллята. Растворы термостатировали при температурах 303К, 323К и 343К, а затем смешивали. Модификацию проводили при постоянной температуре и перемешивании. Пробы реакционной системы объемом 5 мл отбирали через заданные промежутки времени и быстро смешивали с 50 мл ацетона, что приводило к полному осаждению полимерного продукта. Затем осажденный полимер измельчали, многократно промывали бидистиллятом при температуре 298К до достижения нейтральной среды и растворяли в 50 мл 0.02 М водного раствора соляной кислоты, содержащего избыток хлорида натрия (для подавления побочно протекающего гидролиза эпоксидных групп до 1,2-диолюв) при температуре 353К. После полного растворения полимера и выдержки в течение 24 часов, полученный раствор титровали свежеприготовленным раствором NaOH концентрацией 0,0375 М с фенолфталеином. 0.02 М раствор соляной кислоты

готовили разбавлением стандартного титра производства ООО «Химстандарт». (Исследование выполнено совместно с Я.О. Межуевым и Н.А. Ткаченко).

Методика 4. Определение средних молекулярно-массовых характеристик поливинилового спирта при его модификации эпихлоргидрином в щелочной среде

Для проведения измерений с целью оценки молекулярной массы разветвленного поливинилового спирта использовался метод гельпроникающей хроматографии. Для этого навеску поливинилового спирта (марки ВФ-17) массой 5,5г с молекулярной массой 75000 растворяли в 40 мл бидистиллята при температуре 75 °С. Далее растворы охлаждали до температуры 50 °С и добавляли 2,31 г (0,025 моль) эпихлоргидрина (х. ч.). Также готовили раствор 1 г (0,025 моль) гидроксида натрия (ч.д.а.) в 10 мл бидистиллята. Растворы темостатировали при температурах 50 °С, а затем смешивали. Модификацию проводили при постоянной температуре и перемешивании. Далее через каждые 20 минут пробы реакционной системы массой 5г отбирали и разбавляли бидистиллятом в 10 раз [125, 127].

Среднечисловые молекулярные массы выделенных образцов поливинилового спирта определяли методом гельпроникающей хроматографии с детектором многоугольного лазерного светорассеяния и дифференциальным рефрактометром (ЭХ-МУЛС-ДР). Использовали колонки TSK gel 5000PW (размер пор 17 мкм, размер частиц 100 Å) и 3000PW (размер пор 12 мкм, размер частиц 200 Å) производства Tosoh Bioscience размером 30×7.5 см, соединенные в следующей последовательности: 5000PW/5000PW/3000PW. Расчеты проводили полидисперсным методом калибровки. Расчет средних молекулярных масс осуществляли программным обеспечением Astra 5.3.4.14 (Wyatt Tehnology) в автоматическом режиме. Статистическую обработку результатов выполняли при помощи программы Microsoft Excel в соответствии с ГОСТ 54500.3–2011 [125, 127].

Методика 5. Определение динамики увеличения вязкости реакционной системы во времени в процессе модификации поливинилового спирта эквимольными количествами эпихлоргидрина и гидроксида натрия

5,5г BF-17 при нагревании до 348-353К растворяли в 35 мл дистиллированной воды. Затем раствор помещали в термостат, установленный на поддержание температуры 323К и охлаждали. После охлаждения раствора полимера до 323К добавляли заданное количество эпихлоргидрина и добавляли дистиллят до достижения объема 40мл. Одновременно в 10 мл дистиллята растворяли эквимольное по отношению к эпихлоргидрину количество NaOH. Контроль вязкости реакционной системы осуществлялся с использованием капиллярного вискозиметра. Капиллярный вискозиметр, подбирался таким образом, чтобы время истечения раствора одновременно было достаточно для достоверного определения вязкости, но мало по сравнению с длительностью модификации поливинилового спирта. Модификация BF-17 проводилась при концентрациях NaOH 0.5, 0.4375, 0.375 и 0.25 М [127].

Методика 6. Определение динамики увеличения вязкости реакционной системы во времени в процессе модификации поливинилового спирта различных молекулярных масс эквимольными количествами эпихлоргидрина и гидроксида натрия

Заданное количество BF-03 (BF-08; BF-17; BF-24) при нагревании до 348-353К растворяли в 35 мл дистиллированной воды. Затем раствор помещали в термостат, установленный на поддержание температуры 323К и охлаждали. После охлаждения раствора полимера до 323К добавляли заданное количество эпихлоргидрина и добавляли дистиллят до достижения объема 40мл. Одновременно в 10 мл дистиллята растворяли эквимольное по отношению к эпихлоргидрину количество NaOH. Контроль вязкости реакционной системы

осуществлялся с использованием капиллярного вискозиметра. Капиллярный вискозиметр, подбирался таким образом, чтобы время истечения раствора одновременно было достаточно для достоверного определения вязкости, но мало по сравнению с длительностью модификации поливинилового спирта. Модификация поливинилового спирта различных марок с концентрацией 2,5М в расчете на составное повторяющееся звено проводилась при концентрациях NaOH и эпихлоргидрина равных 0.5 М [127].

Методика 7. Определение динамики увеличения вязкости реакционной системы во времени в процессе модификации поливинилового спирта различных концентраций эквимольными количествами эпихлоргидрина и гидроксида натрия

Навески BF-24 при нагревании до 348-353К растворяли в 35 мл дистиллированной воды. Затем раствор помещали в термостат, установленный на поддержание температуры 323К и охлаждали. После охлаждения раствора полимера до 323К добавляли заданное количество эпихлоргидрина и добавляли дистиллят до достижения объема 40мл. Одновременно в 10 мл дистиллята растворяли эквимольное по отношению к эпихлоргидрину количество NaOH. Контроль вязкости реакционной системы осуществлялся с использованием капиллярного вискозиметра. Капиллярный вискозиметр, подбирался таким образом, чтобы время истечения раствора одновременно было достаточно для достоверного определения вязкости, но мало по сравнению с длительностью модификации поливинилового спирта. Модификацию BF-24 проводили при концентрациях NaOH 0.5 М и концентрациях исходного BF-24 2,5М в расчете на составное повторяющееся звено [127].

Методика 8. Определение динамики увеличения вязкости реакционной системы во времени в процессе модификации поливинилового спирта эквимольными количествами эпихлоргидрина и гидроксида натрия при различных температурах

5,5г BF-24 при нагревании до 348-353К растворяли в 35 мл дистиллированной воды. Затем раствор помещали в термостат, установленный на поддержание заданной температуры, и охлаждали. После охлаждения раствора полимера до заданной температуры добавляли заданное количество эпихлоргидрина и добавляли дистиллят до достижения объема 40 мл. Одновременно в 10 мл дистиллята растворяли эквимолярное по отношению к эпихлоргидрину количество NaOH. Контроль вязкости реакционной системы осуществлялся с использованием капиллярного вискозиметра. Капиллярный вискозиметр, подбирался таким образом, чтобы время истечения раствора одновременно было достаточно для достоверного определения вязкости, но мало по сравнению с длительностью модификации поливинилового спирта. Модификация BF-24 проводилась при температурах 303К, 323К и 343К. Концентрации NaOH и эпихлоргидрина составляли 0,5М [127].

Методика 9. Определение динамики набухания пленок, полученных в процессе модификации поливинилового спирта эквимолярными количествами эпихлоргидрина и гидроксида натрия

Для разветвления цепи навеску BF-17 растворяли в 40 мл дистиллированной воды при температуре 348К доводя концентрацию до 11 масс%. Полученный раствор охлаждали до температуры 323К и добавляли заданное количество эпихлоргидрина. Также готовили раствор гидроксида натрия заданной концентрации объемом 10 мл и термостатировали до установления температуры равной температуре раствора поливинилового спирта содержащего эпихлоргидрин. Приготовленные растворы смешивали и проводили реакцию в течение 60 минут при интенсивном перемешивании. Концентрации NaOH и эпихлоргидрина составляли 0.125 М, 0.375 М, 0.5М. Пленки из полученного разветвленного BF-17 формировали после удаления воды при 363К и кипячения в 96% водном C₂H₅OH в течении 40 минут. Сформированные пленки сушили при 373К в сушильном шкафу в течении одного часа. Кинетику сорбции воды устанавливали взвешиванием исходного

образца пленки площадью около 4 см^2 , а также гидрогелей, полученных в результате набухания в 100 мл дистиллята в течении известного времени [128].

Методика 10. Сравнение скоростей диффузии хлорида натрия в водных средах через пленки из разветвленного поливинилового спирта, синтезированного в соответствии с методикой 9

Динамику изменения концентрации NaCl вследствие диффузии через пленки из разветвленного поливинилового спирта определяли в условиях диализа кондуктометрическим методом (TDS/ES MeterCOM-80) [128].

Методика 11. Определение динамики набухания пленок, полученных в процессе модификации поливинилового спирта эпихлоргидрином и гидроксидом натрия в течении различного времени

Для разветвления цепи навеску BF-17 растворяли в 40 мл дистиллированной воды при температуре 348К доводя концентрацию до 11 масс%. Полученный раствор охлаждали до температуры 323К и добавляли заданное количество эпихлоргидрина. Также готовили раствор гидроксида натрия объемом 10 мл и термостатировали до установления температуры равной температуре раствора поливинилового спирта содержащего эпихлоргидрин. Концентрации эпихлоргидрина и NaOH составляли 0,5М и 0,4М соответственно. Приготовленные растворы смешивали и проводили реакцию в течение 30, 60, 90 и 150 минут при интенсивном перемешивании. Пленки из полученного разветвленного BF-17 формировали после удаления воды при 363К и кипячения в 96% водном $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ в течении 40 минут. Сформированные пленки сушили при 373К в сушильном шкафу в течении одного часа. Кинетику сорбции воды устанавливали взвешиванием исходного образца пленки площадью около 4 см^2 , а также гидрогелей, полученных в результате набухания в 100 мл дистиллята в течении известного времени [128].

Методика 12. Определение динамики набухания пленок, полученных в процессе модификации поливинилового спирта различных начальных концентраций эквимольными количествами эпихлоргидрина и гидроксида натрия

Для разветвления цепи навески ВФ-17 с известной массой растворяли в 40 мл дистиллированной воды при температуре 348К. Были приготовлены растворы ВФ-17 с концентрациями 4, 6, 8, 9,6 и 11 масс.%. Полученные растворы охлаждали до температуры 323К и добавляли заданное количество эпихлоргидрина. Также готовили раствор гидроксида натрия объемом 10 мл и термостатировали до установления температуры равной температуре раствора поливинилового спирта содержащего эпихлоргидрин. Концентрации эпихлоргидрина и NaOH в реакционной системе были равны и составляли 0,375М. Приготовленные растворы смешивали и проводили реакцию в течение одного часа при интенсивном перемешивании. Пленки из полученного разветвленного ВФ-17 формировали после удаления воды при 363К и кипячения в 96% водном C₂H₅OH в течении 40 минут. Сформированные пленки сушили при 373К в сушильном шкафу в течении одного часа. Кинетику сорбции воды устанавливали взвешиванием исходного образца пленки площадью около 4 см², а также гидрогелей, полученных в результате набухания в 100 мл дистиллята в течении известного времени [128].

Методика 13. Определение динамики набухания пленок, полученных в процессе модификации поливинилового спирта различных начальных молекулярных масс эквимольными количествами эпихлоргидрина и гидроксида натрия

Для разветвления цепи навеску поливинилового спирта заданной молекулярной массы растворяли в 40 мл дистиллированной воды при температуре 348К доводя концентрацию до 11 масс%. Были приготовлены растворы поливинилового спирта с молекулярными массами 35000 – 40000, 75000 и 110000.

Полученные растворы охлаждали до температуры 323К и добавляли заданное количество эпихлоргидрина. Также готовили раствор гидроксида натрия объемом 10 мл и термостатировали до установления температуры равной температуре раствора поливинилового спирта содержащего эпихлоргидрин. Концентрации эпихлоргидрина и NaOH в реакционной системе были равны и составляли 0,375М. Приготовленные растворы смешивали и проводили реакцию в течение одного часа при интенсивном перемешивании. Пленки из полученного разветвленного VF-17 формировали после удаления воды при 363К и кипячения в 96% водном C₂H₅OH в течении 40 минут. Сформированные пленки сушили при 373К в сушильном шкафу в течении одного часа. Кинетику сорбции воды устанавливали взвешиванием исходного образца пленки площадью около 4 см², а также гидрогелей, полученных в результате набухания в 100 мл дистиллята в течении известного времени [128].

Методика 14. Определение динамики набухания пленок, полученных в процессе модификации поливинилового спирта эпихлоргидрином в присутствии различных количеств гидроксида натрия

Для разветвления цепи навеску VF-17 растворяли в 40 мл дистиллированной воды при температуре 348К доводя концентрацию до 11 масс%. Полученный раствор охлаждали до температуры 323К и добавляли заданное количество эпихлоргидрина. Также готовили раствор гидроксида натрия заданной концентрации объемом 10 мл и термостатировали до установления температуры равной температуре раствора поливинилового спирта содержащего эпихлоргидрин. Приготовленные растворы смешивали и проводили реакцию в течение 60 минут при интенсивном перемешивании. Концентрации NaOH составляли 0.5 М, 0.4 М, 0.375 М, 0.25 М и 0,15 М. Концентрация эпихлоргидрина составляла 0,375М. Пленки из полученного разветвленного VF-17 формировали после удаления воды при 363К и кипячения в 96% водном C₂H₅OH в течении 40 минут. Сформированные пленки сушили при 373К в сушильном шкафу в течении одного часа. Кинетику сорбции воды устанавливали взвешиванием исходного образца пленки площадью около 4

см², а также гидрогелей, полученных в результате набухания в 100 мл дистиллята в течении известного времени [128].

Методика 15. Определение биосовместимости пленок на основе разветвленного поливинилового спирта

Биосовместимость пленок на основе разветвленного поливинилового спирта определяли по отношению к диплоидным клеткам человека линии М-22, используя в качестве материала сравнения коллаген. Контроль скорости роста клеток осуществляли с помощью оптического микроскопа, снабженного камерой для фотографирования [129].

Методика 16. Получение пористой и непористой пленок для регистрации XRD

Разветвление BF-17 проводили при температуре 323К по методике 8. Для регистрации XRD на основе синтезированного разветвленного поливинилового спирта были сформированы непористые и пористые пленки. Непористые пленки получали испарением воды при 363К после нанесения 10 мл 11 масс% водного раствора разветвленного поливинилового спирта на поверхность чашки петри. Пленку отделяли от дна чашки петри и кипятили в водном 96 масс% этаноле в течении 40 минут и сушили в течении одного часа при температуре 373К. Пористая пленка образовывалась при осаждении разветвленного поливинилового спирта из водного раствора в чашке петри наполненной концентрированным раствором хлорида натрия с последующим кипячением в водном этаноле и сушкой в сушильном шкафу [129].

4.3. Методы исследования

Гель-проникающая хроматография

Описание характеристик прибора, колонок и детектора дано в методике 4.

Вискозиметрия

Для определения вязкости использованы наборы вискозиметров с различными диаметрами капилляров серии ВПЖ (Лабтех, Россия).

Кондуктометрия

Для определения скорости диффузии хлорида натрия через пленки, сформированные из разветвленного поливинилового спирта, использовали метод кондуктометрии с использованием кондуктометра TDS/ES MeterCOM-80.

XRD исследование образцов пленок, сформированных из разветвленного поливинилового спирта

Для определения фазового состава пленок из разветвленного поливинилового спирта с использованием рентгеновского дифрактометра Malvern Panalytical Aeris.

Определение механической прочности пленок

Определение механической прочности пленок осуществлялось на разрывной машине марки «МЕТРОТЕСТ» (Россия).

Определение гемосовместимости пленок на основе разветвленного поливинилового спирта

Определение гемосовместимости пленок, сформированных из разветвленного поливинилового спирта, осуществлялось в НИИ Скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. Тестируемые образцы пленок 1,5 см×1,5 см перед приведением в контакт с эритроцитарной массой выдерживали в физиологическом растворе в течении четырех дней. Эритроцитарную массу трехкратно центрифугировали с ускорением $1,5 \times 10^3 g$. Супернатант разводили физиологическим раствором в

объемном соотношении 1:1. Полученные пленки обрабатывали 2 мл подготовленной эритроцитарной массы. При проведении тестов на гемосовместимость поддерживалась температура 310К. После контакта с пленками был проведен гематологический и морфофункциональный анализ эритроцитарной массы с использованием стандартных методик, реализованных на базе НИИ Скорой помощи им. Н.В. Склифосовского [127, 129].

Методики, приведенные в экспериментальной части (глава 4), были отражены в статьях [125, 127 - 129].

5. 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 алкоголят-ионов поливинилового спирта на несколько порядков меньше значений констант скоростей других элементарных стадий (k_2K составляет $6.23 \cdot 10^{-6}$ 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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dieu, H. A. Etudes des solutions d'alcool polyvinylique // Journal of Polymer Science. - 1954. - V. 12. - N 1. - P. 417–438.
2. Кленина О.В. Формирование и разрушение надмолекулярного порядка в водных растворах поливинилового спирта/ Кленина О.В., Кленин В.И., Френкель С.Я. // Высокомолекулярные соединения, - Серия А. - 1970. - Т. 12. - N 6. - С. 1277 – 1287. (Klenina, O. V., Klenin, V. I., Frenkel', S. Y. (1970). Formation and breakdown of supermolecular order in aqueous polyvinyl alcohol solutions. Polymer Science U.S.S.R., - 12(6), - P.1448–1461.
3. Klenin, V. J. Thermodynamic nature of supermolecular order in the aqueous solutions of poly (vinyl alcohol) / Klenin, V. J., Klenina, O. V., Shvartsburd, B. I., Frenkel, S. Y.// Journal of Polymer Science: Polymer Symposia. – 1974. – V. 44(1), - P. 131–140.
4. Кленин В.И. Термодинамическая природа метастабильности водных растворов поливинилового спирта / Кленин В.И., Кленина О.В., Колчанов В.А., Шварцбург В.И., Френкель С.Я. // Высокомолекулярные соединения.- Серия А. - 1974. - Т. 16. - N 10. - С. 2351 -2359.
5. Кормановская Г.Н. Проблемы физико-химической механики – Рига: - 1967, - С. 81.
6. Меерсон С.И. Доклад на XVII Конференции по высокомолекулярным соединениям / Меерсон С.И., Шахова Е.М. - Москва, 1969.
7. Hara C. Phase separation in aqueous poly(vinyl alcohol) solution // Polymer. - 1995. - V. 36. - N 3. - P. 603–609.
8. Noorjahan A. Thermodynamic properties of poly(vinyl alcohol) with different tacticities estimated from molecular dynamics simulation / Noorjahan A., Choi P. // Polymer. - 2013. - V. 54. - N 16. - P. 4212–4219.
9. Wan W. Optimizing the tensile properties of polyvinyl alcohol hydrogel for the construction of a bioprosthetic heart valve stent / Wan W., Campbell G., Zhang Z., Hui A., Boughner D.// J Biomed Mater Res. – 2002. –V. 63. – P. 854–861.

10. Yokoyama F. Morphology and structure of highly elastic poly (vinyl alcohol) hydrogel prepared by repeated freezing-and-melting / Yokoyama F., Masada I., Shimamura K., Ikawa T., Monobe K. // *Colloid Polym Sci.* - 1986.- V. 264. – P. 595–601.
11. Willcox P.J. Microstructure of poly (vinyl alcohol) hydrogels produced by freeze/thaw cycling / Willcox P.J., Howie D.W., SchmidtRohr K., Hoagland D.A., Gido S.P., Pudjijanto S, Kleiner L.W., Venkatraman S. // *J Polym Sci Polym Phys.* – 1999. – V. 37. - P.3438–3454.
12. Millon L.E. SANS characterization of an anisotropic poly (vinyl alcohol) hydrogel with vascular applications / Millon L.E., Nieh M., Hutter J.L., Wan W. // *Macromolecules.* - . 2007. - V. 40. – P. 3655–3662.
13. Kanaya T. Structure of poly(vinyl alcohol) gels studied by wide-angle and small-angle neutron-scattering / Kanaya T., Ohkura M., Kaji K., Furusaka M., Misawa M. // *Macromolecules.* – 1994. - V.27. – P. 5609–5615.
14. Wan, W. Poly(Vinyl Alcohol) Cryogels for Biomedical Applications/ Wan, W., Bannerman, A. D., Yang, L., Mak H.// *Advances in Polymer Science.* - 2014. – P. 283–321.
15. Hassan C. Structure and morphology of freeze/thawed PVA hydrogels / Hassan C, Peppas N // *Macromolecules.* – 2000. – V. 33. –P. 2472–2479.
16. Lozinsky V. Study of cryostructuring of polymer systems: 27. Physicochemical properties of poly (vinyl alcohol) cryogels and specific features of their macroporous morphology / Lozinsky V., Damshkaln L., Shaskol'skii B., Babushkina T., Kurochkin I., Kurochkin I. // *Colloid J.* – 2007. – V. 69. – P. 747–764.
17. Trieu H. Poly (vinyl alcohol) hydrogels: 2. Effects of processing parameters on structure and properties / Trieu H., Qutubuddin S. // *Polymer.* - 1995. – V. 36. – P.2531–2539.
18. Millon L.E. Isotropic and anisotropic polyvinyl alcohol based hydrogels for biomedical applications // *Dissertation.* - The University of Western Ontario, Canada. – 2006.

19. Wong EY.L. Poly(vinyl alcohol) nanocomposite hydrogels for intervertebral disc prostheses. Dissertation. - The University of Western Ontario, Canada. – 2012.
20. Hassan C. Structure and applications of poly(vinyl alcohol) hydrogels produced by conventional crosslinking or by freezing/thawing methods. / Hassan C, Peppas N // *Adv Polym Sci.* – 2000. – V .153. – P.37–65.
21. Hyon S.H. Porous and transparent poly(vinyl alcohol) gel and method of manufacturing the same / Hyon S.H., Ikada Y. // *US Patent.* - 1987. - 4,663. - 358A.
22. Nugent M. Investigation of a novel freezethaw process for the production of drug delivery hydrogels / Nugent M., Hanley A., Tomkins P., Higginbotham C. // *J Mater Sci Mater Med.* – 2005. – V.16. – P. 1149–1158.
23. Hatakeyama T. Effect of thermal hysteresis on structural-change of water restrained in poly(vinyl-alcohol) pseudo-gel / Hatakeyama T., Yamauchi A., Hatakeyama H. // *Eur Polym J.* – 1987. - V. 23. – P. 361–365.
24. Lozinsky V. Poly (vinyl alcohol) cryogels employed as matrices for cell immobilization. 3. Overview of recent research and developments / Lozinsky V., Plieva F. // *Enzyme Microb Technol.* - 1998. – V. 23. – P. 227–242.
25. Lozinsky V. Study of cryostructuration of polymer systems. XVII. Poly (vinyl alcohol) cryogels: dynamics of the cryotropic gel formation / Lozinsky V., Damshkaln L.// *J Appl Polym Sci.* – 2000. - V. 77. – P. 2017–2023.
26. Holloway J.L. Analysis of the in vitro swelling behavior of poly(vinyl alcohol) hydrogels in osmotic pressure solution for soft tissue replacement / Holloway J.L., Spiller K.L., Lowman A.M., Palmese G.R. // *Acta Biomater.* – 2011. - V. 7. – P. 2477–2482.
27. Bajpai, A. Preparation and characterization of biocompatible spongy cryogels of poly(vinyl alcohol)-gelatin and study of water sorption behavior / Bajpai, A., Saini, R. // *Polymer International.* – 2005. - V. 54(9). – P.1233–1242.
28. Millon L.E. The polyvinyl alcohol-bacterial cellulose system as a new nanocomposite for biomedical applications / Millon L.E., Wan W.K. // *J Biomed Mater Res.* - 2006. - V. 79B. – P.245–253.

29. Millon L.E. Compression properties of polyvinyl alcohol—bacterial cellulose nanocomposite / Millon L.E., Oates C.J., Wan W. // *J Biomed Mater Res.* – 2009. – V. 90B. – P. 922–929.
30. Abe' H. Data book on mechanical properties of living cells, tissues, and organs / Abe' H., Hayashi K., Sato M. // Springer. – Tokyo. - 1996.
31. Liu Y. Physically crosslinked composite hydrogels of PVA with natural macromolecules: structure, mechanical properties, and endothelial cell compatibility / Liu Y., Vrana N.E., Cahill P.A., McGuinness G.B. // *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* - 2009. – V. 90B. – P. 492–502.
32. Aslam, M. Polyvinyl alcohol: A review of research status and use of polyvinyl alcohol based nanocomposites / Aslam, M., Kalyar, M. A., Raza, Z. A. // *Polymer Engineering Science.*
33. Moulay, S. Review: Poly(vinyl alcohol) Functionalizations and Applications // *Polymer-Plastics Technology and Engineering.* - 2015. - V. 54(12). – P. 1289–1319.
34. Ikada, Y. Reaction of poly(vinyl alcohol) with potassium persulfate and graft copolymerization / Ikada, Y., Nishizaki, Y., Sakurada, I. // *Journal of Polymer Science: Polymer Chemistry Edition*, 1974. – V. 12(8). – P. 1829–1839.
35. Riyajan, S. A. Chemical Crosslink Degradable PVA Aqueous Solution by Potassium Persulphate / Riyajan, S. A., Sasithornsonti, Y. // *Journal of Polymers and the Environment.* - 2012. – V. 21(2). – P. 472–478.
36. Li, J., Zhang, Cross-linking of poly(vinyl alcohol) with N,N'-methylene bisacrylamide via a radical reaction to prepare pervaporation membranes / Li, J., Zhang, L., Gu, J., Sun, Y., Ji, X. // *RSC Advances.* - 2015. – V. 5(26). – P. 19859–19864.
37. Lai, C.-L. Bio-inspired cross-linking with borate for enhancing gas-barrier properties of poly(vinyl alcohol)/graphene oxide composite films / Lai, C.-L., Chen, J.-T., Fu, Y.-J., Liu, W.-R., Zhong, Y.-R., Huang, S.-H., Lue, S.J., Hu, C.-C., Lee, K.-R. // *Carbon.* - 2015. – V. 82. – P. 513–522.
38. Cheng, A. T. Y. Mechanical properties of borate crosslinked poly(vinyl alcohol) gels / Cheng, A. T. Y., Rodriguez, F. // *Journal of Applied Polymer Science.* - 1981. – V. 26(11). – P. 3895–3908.

39. Riedo, C. Poly(vinylalcohol)-borate hydrogels with improved features for the cleaning of cultural heritage surfaces / Riedo, C., Caldera, F., Poli, T., Chiantore, O. // *Heritage Science* . - 2015. – V. 3(1).
40. Kale, S. N. Intramolecular and intermolecular crosslinked poly(vinyl alcohol)-borate complexes for the sustained release of fertilizers and enzymes / Kale, S. N., Mona, J., Dhobale, S., Thite, T., Laware, S. L. // *Journal of Applied Polymer Science*. - 2011. – V. 121(4). – P. 2450–2457.
41. Kurokawa, H. Phase behaviour and sol-gel transition of poly(vinyl alcohol)-borate complex in aqueous solution / Kurokawa, H., Shibayama, M., Ishimaru, T., Nomura, S., Wu, W. // *Polymer*. - 1992. – V. 33(10). – P. 2182–2188.
42. Tadavarthy S. Polyvinyl-alcohol (ivalon)—new embolic material / Tadavarthy S., Moller J., Amplatz K. // *Am J Roentgenol*. - 1975. – V. 125. – P. 609–616.
43. Han, B. Effects of Degree of Formaldehyde Acetal Treatment and Maleic Acid Crosslinking on Solubility and Diffusivity of Water in PVA Membranes / Han, B., Li, J., Chen, C., Xu, C., Wickramasinghe, S. R. // *Chemical Engineering Research and Design*. – 2003. – V. 81(10). – P. 1385–1392.
44. Figueiredo, K. C. S. Poly(vinyl alcohol) films crosslinked by glutaraldehyde under mild conditions / Figueiredo, K. C. S. , Alves, T. L. M., Borges, C. P. // *Journal of Applied Polymer Science*. - 2009. – V. 111(6). – P. 3074–3080.
45. Rudra, R. Acid catalysed cross-linking of poly vinyl alcohol (PVA) by glutaraldehyde: effect of crosslink density on the characteristics of PVA membranes used in single chambered microbial fuel cells / Rudra, R., Kumar, V., Kundu, P. P. // *RSC Advances*. - 2015. – V. 5(101). – P. 83436–83447.
46. Gadhawe, R. V. Effect of glutaraldehyde on thermal and mechanical properties of starch and polyvinyl alcohol blends / Gadhawe, R. V., Mahanwar, P. A., Gadekar, P. T. // *Designed Monomers and Polymers*. - 2019. – V. 22(1). – P. 164–170.
47. Kim, K.-J. Effects of the Degree of Crosslinking on Properties of Poly(vinyl alcohol) Membranes / Kim, K.-J., Lee, S.-B., Han, N. W. // *Polymer Journal*. - 1993. – V. 25(12). – P. 1295–1302.

48. Puguan, J. M. C. Poly(vinyl alcohol) Membrane with Surface Immobilized β -Cyclodextrin Synthesis via Glutaraldehyde / Puguan, J. M. C. Kim, H. // *Advanced Materials Research*. - 2012. – V. 622-623. – P. 1774–1778.
49. Qin, X. Characterization of poly (vinyl alcohol) nanofiber mats cross-linked with glutaraldehyde / Qin, X., Dou, G., Jiang, G., Zhang, S. // *Journal of Industrial Textiles*. - 2012. – V. 43(1). – P. 34–44.
50. Kim, K.-J. Kinetics of crosslinking reaction of PVA membrane with glutaraldehyde / Kim, K.-J., Lee, S.-B., Han, N.-W. // *Korean Journal of Chemical Engineering*. - 1994. – V. 11(1). – P. 41–47.
51. Gebben, B. Intramolecular crosslinking of poly(vinyl alcohol) / Gebben, B., van den Berg, H. W. A., Bargeman, D., Smolders, C. A. // *Polymer*. - 1985. – V. 26(11). – P. 1737–1740.
52. Zhang, Y. Crosslinking reaction of poly(vinyl alcohol) with glyoxal / Zhang, Y., Zhu, P. C., Edgren, D. // *Journal of Polymer Research*. - 2009. – V. 17(5). – P. 725–730.
53. Xu, G. G. Combination of bifunctional aldehydes and poly(vinyl alcohol) as the crosslinking systems to improve paper wet strength / Xu, G. G., Yang, C. Q., Deng, Y. // *Journal of Applied Polymer Science*. - 2004. – V. 93(4). – P. 1673–1680.
54. Panigrahi, D. Modulating chain conformations of polyvinyl alcohol through low cost and nontoxic glyoxal crosslinker: Application in high performance organic transistors / Panigrahi, D., Kumar, S., Dhar, A. // *Organic Electronics*. - 2019. – V. 65. – P. 193–200.
55. Dey, A. Influence of diethylene glycol as a porogen in a glyoxal crosslinked polyvinyl alcohol hydrogel / Dey, A., Bera, B., Bera, R., Chakrabarty, D. // *RSC Adv*. - 2014. – V. 4(80). – P. 42260–42270.
56. Kumeta, K. Crosslinking of Poly(vinyl alcohol) via Bis(β -hydroxyethyl) Sulfone / Kumeta, K., Nagashima, I., Matsui, S., Mizoguchi, K. // *Polymer Journal*. - 2004. – V. 36(6). – P. 472–477.
57. Sapalidis, A. A. Porous Polyvinyl Alcohol Membranes: Preparation Methods and Applications // *Symmetry*. - 2020. – V. 12(6). – P. 960.

58. Stone, S. A. In situ citric acid crosslinking of alginate/polyvinyl alcohol electrospun nanofibers / Stone, S. A., Gosavi, P., Athauda, T. J., Ozer, R. R. // *Materials Letters*. - 2013. – V. 112. – P. 32–35.
59. Jose, J. Citric acid crosslinking of poly(vinyl alcohol)/starch/graphene nanocomposites for superior properties / Jose, J., Al-Harhi, M. A. // *Iranian Polymer Journal*. - 2017. – V. 26(8). – P. 579–587.
60. Gohil, J. M. Studies On The Crosslinking Of Poly (Vinyl Alcohol) / Gohil, J. M., Bhattacharya, A., Ray, P. // *Journal of Polymer Research*. - 2005. – V. 13(2). – P. 161–169.
61. Huang, R. Y. M. Modification of poly(vinyl alcohol) using maleic acid and its application to the separation of acetic acid-water mixtures by the pervaporation technique / Huang, R. Y. M., Rhim, J. W. // *Polymer International*. - 1993. – V. 30(1). – P. 129–135.
62. Shi, R. The effect of citric acid on the structural properties and cytotoxicity of the polyvinyl alcohol/starch films when molding at high temperature / Shi, R., Bi, J., Zhang, Z., Zhu, A., Chen, D., Zhou, X., Zhang, L., Tian, W. // *Carbohydrate Polymers*. - 2008. – V. 74(4). - P. 763–770.
63. Kumeta, K.. Crosslinking reaction of poly(vinyl alcohol) with poly(acrylic acid) (PAA) by heat treatment: Effect of neutralization of PAA / Kumeta, K., Nagashima, I., S. Matsui, K. Mizoguchi. // *Journal of Applied Polymer Science*. - 2003. – V. 90(9). – P. 2420–2427.
64. Liu, T. Super-strong and tough poly(vinyl alcohol)/poly(acrylic acid) hydrogels reinforced by hydrogen bonding / Liu, T., Jiao, C., Peng, xin, Chen, Y.-N., Chen, Y., He, C., Liu, R., Wang, H. // *Journal of Materials Chemistry B*. – 2018.
65. Byun, H. Swelling behavior and drug release of poly(vinyl alcohol) hydrogel cross-linked with poly(acrylic acid) / Byun, H., Hong, B., Nam, S. Y., Jung, S. Y., Rhim, J. W., Lee, S. B., Moon, G. Y. // *Macromolecular Research*. - 2008. – V. 16(3). – P. 189–193.
66. Bo, J. Study on PVA hydrogel crosslinked by epichlorohydrin. *Journal of Applied Polymer Science*. - 1992. – V. 46(5). – P. 783–786.

67. Garnica-Palafox, I. M. Mechanical and structural response of a hybrid hydrogel based on chitosan and poly(vinyl alcohol) cross-linked with epichlorohydrin for potential use in tissue engineering / Garnica-Palafox, I. M., Sánchez-Arévalo, F. M., Velasquillo, C., García-Carvajal, Z. Y., García-López, J., Ortega-Sánchez, C., Ibarra, C., Luna-Bárcenas, G., Solís-Arrieta, L. // *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*. - 2013. – V. 25(1). – P. 32–50.
68. Wang, Z. Functionalized Cross-Linked Poly(vinyl alcohol) Resins as Reaction Scavengers and as Supports for Solid-Phase Organic Synthesis / Wang, Z., Luo, J., Zhu, X. X., Jin, S., Tomaszewski, M. J. // *Journal of Combinatorial Chemistry*. - 2004. – V. 6(6). – P. 961–966.
69. Shui, T. (2020). Cross-Linking of Thermally Hydrolyzed Specified Risk Materials with Epoxidized Poly (Vinyl Alcohol) for Tackifier Applications. *Coatings* / Shui, T., Chae, M., Bressler, D. C. // *Coatings*. - V. 10(7). –P. 630.
70. Li, C. PVA and CS cross-linking combined with in situ chimeric SiO₂ nanoparticle adhesion to enhance the hydrophilicity and antibacterial properties of PTFE flat membranes / Li, C., Zhang, H., Wang, F., Zhu, H., Guo, Y., Chen, M. // *RSC Advances*. - 2019. – V. 9(33). P. 19205–19216.
71. Gauthier, M. A. Degree of crosslinking and mechanical properties of crosslinked poly(vinyl alcohol) beads for use in solid-phase organic synthesis / Gauthier, M. A., Luo, J., Calvet, D., Ni, C., Zhu, X. X., Garon, M., Buschmann, M. D. // *Polymer*. - 2004. – V. 45(24). – P. 8201–8210.
72. Tataru, G. Microparticles based on natural and synthetic polymers for ophthalmic applications / Tataru, G., Popa, M., Costin, D., Desbrieres, J. // *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. - 2012. – V. 100A(5). - P.1209–1220.
73. Sreedhar, B. Thermal and surface characterization of plasticized starch polyvinyl alcohol blends crosslinked with epichlorohydrin / Sreedhar, B., Chattopadhyay, D. K., Karunakar, M. S. H., Sastry, A. R. K. // *Journal of Applied Polymer Science*. - 2006. – V. 101(1). – P. 25–34.
74. Ehsanimehr S. Modification of Polyvinyl Alcohol via Atom Transfer Radical Polymerization for Targeted Drug Delivery Applications / Ehsanimehr S., Moghadam

P.N., Movagharneshad N., Fareghi A.R. // *J. Appl. Chem. Res.* - 2016. - V. 10. - N. 4. - P. 69-78.

75. Carlotti, S. J. Water-soluble poly(vinyl alcohol) grafted with propylene oxide and epichlorohydrin: Characterization, mechanical properties, and model reactions / Carlotti, S. J., Giani-Beaune, O., Schué, F. // *Journal of Applied Polymer Science.* - 2001. – V. 81(12). –P. 2868–2874.

76. Migneault, I. Glutaraldehyde: behavior in aqueous solution, reaction with proteins, and application to enzyme crosslinking. / Migneault, I., Dartiguenave, C., Bertrand, M. J., Waldron, K. C. // *BioTechniques.* - 2004. – V. 37(5). – P. 790–802.

77. Ruiz, J. Hydrogels from glycidyl derivatives of poly(vinyl alcohol) / Ruiz, J., Mantecón, A., Cádiz, V. // *Journal of Applied Polymer Science.* - 2002. – V. 87(4). – P. 693–698.

78. Giménez, V. Unsaturated modified poly(vinyl alcohol). Crosslinking through double bonds / Giménez, V., Reina, J. A., Mantecón, A., Cádiz, V // *Polymer.* - 1999. – V. 40(10), - P. 2759–2767.

79. Drozdova, M. G. Macroporous modified poly (vinyl alcohol) hydrogels with charged groups for tissue engineering: Preparation and in vitro evaluation / Drozdova, M. G., Zaytseva-Zotova, D. S., Akasov, R. A., Golunova, A. S., Artyukhov, A. A., Udartseva, O. O., Andreeva, E.R., Lisovyy, D.E., Shtilman, M.I., Markvicheva, E. A. // *Materials Science and Engineering: C.* - 2017. – V. 75. – P. 1075–1082.

80. Morgacheva, A. A. Synthesis of polyvinyl alcohol with methacrylate groups and of hydrogels based on it / Morgacheva, A. A., Artyukhov, A. A., Panov, A. V., Gordienko, M. G., Shtil'man, M. I., Mezhev, Y. O. // *Russian Journal of Applied Chemistry.* - 2015. – V. 88(4). – P. 617–621.

81. Sukhanova, T. V. Entrapment and in vitro release of delta-sleep inducing peptide from polymer hydrogels based on modified polyvinyl alcohol. / Sukhanova, T. V., Artyukhov, A. A., Prudchenko, I. A., Golunova, A. C., Semenikhin, M. A., Shtilman, I., Markvicheva, E. A. // *Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry.* - 2012. – V. 6(2). – P. 149–155.

82. Artyukhov, A. A. Macroporous polymeric hydrogels formed from acrylate modified polyvinyl alcohol macromers / Artyukhov, A. A., Shtilman, M. I., Kuskov, A. N., Fomina, A. P., Lisovyy, D. E., Golunova, A. S., Tsatsakis, A. M. // *Journal of Polymer Research*. - 2010. – V. 18(4). – P. 667–673.
83. Artyukhov, A. A. Polyvinyl alcohol cross-linked macroporous polymeric hydrogels: Structure formation and regularity investigation / Artyukhov, A. A., Shtilman, M. I., Kuskov, A. N., Pashkova, L. I., Tsatsakis, A. M., Rizos, A. K. // *Journal of Non-Crystalline Solids*. - 2011. – V. 357(2). – P. 700–706.
84. Martens, P. Characterization of hydrogels formed from acrylate modified poly(vinyl alcohol) macromers / Martens, P., Anseth, K. . // *Polymer*. - 2000. – V. 41(21). – P. 7715–7722.
85. Lozinsky, V. I. Cryogels on the basis of natural and synthetic polymers: preparation, properties and application // *Russian Chemical Reviews*. - 2002. – V. 71(6). – P. 489–511.
86. Crispim, E. G. Hydrogels based on chemically modified poly(vinyl alcohol) (PVA-GMA) and PVA-GMA/chondroitin sulfate: Preparation and characterization / Crispim, E. G., Piai, J. F., Fajardo, A. R., Ramos, E. R. F., Nakamura, T. U., Nakamura, C. V., Rubira, A.F., Muniz, E. C. // *Express Polymer Letters*. - 2012. – V. 6(5). – P. 383–395.
87. Bakhshpour, M. Biomedical Applications of Polymeric Cryogels / Bakhshpour, M., Idil, N., Perçin, I., Denizli, A. // *Applied Sciences*. - 2019. – V.9(3). - P. 553.
88. Peppas, N. A. Poly(vinyl alcohol) hydrogels: Reinforcement of radiation-crosslinked networks by crystallization / Peppas, N. A., Merrill, E. W. // *Journal of Polymer Science: Polymer Chemistry Edition*. - 1976. – V. 14(2). – P. 441–457.
89. Baudry, R., Facile Synthesis of Branched Poly(vinyl alcohol)s // *Macromolecules*. – 2006. – V. 39(16). - P. 5230–5237.
90. Wan, Y. Preparation and characterization of high loading porous crosslinked poly(vinyl alcohol) resins/ Wan, Y., Huang, W., Wang, Z., Zhu, X. X. // *Polymer*. - 2004. – V. 45(1). – P. 71–77.
91. DeMerlis, C. Review of the oral toxicity of polyvinyl alcohol (PVA) / DeMerlis, C., Schoneker, D. // *Food and Chemical Toxicology*. - 2003. – V. 41(3). – P. 319–326.

92. Alexandre, N. Biocompatibility and hemocompatibility of polyvinyl alcohol hydrogel used for vascular grafting-In vitro and in vivo studies / Alexandre, N., Ribeiro, J., Gärtner, A., et. al. // *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. - 2014. - n/a–n/a.
93. Paradossi, G. Preparation and characterization of polyvinyl alcohol-chitosan-tripolyphosphate hydrogel for extended release of anti-tuberculosis drugs / Cavalieri, F., Chiessi, E., Spagnoli, C., Cowman, M. K. // *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. - 2003. – V.14(8). – P. 687–691.
94. Hickey A.S. Mesh size and diffusive characteristics of semicrystalline poly (vinyl alcohol) membranes prepared by freezing/thawing techniques / Hickey A.S., Peppas N.A. // *J Membr Sci*. – 1995. – V. 107. – P. 229–237.
95. Li J.K., Poly(vinyl alcohol) nanoparticles prepared by freezing - thawing process for protein/peptide drug delivery/ Li J.K., Wang N., Wu X.S. // *J Control Release* (1998). – V. 56. – P. 117–126.
96. Kennedy K.L. Local delivery of therapeutics for percutaneous coronary intervention / Kennedy K.L., Lucas A.R., Wan W. // *Curr Drug Deliv*. - 2011. – V. 8. – P. 534–556.
97. Gusev D. Study of the frozen water poly (vinyl alcohol) system by H-2 and C-13 nmr-spectroscopy / Gusev D., Lozinsky V., Vainerman E., Bakhmutov V. // *Magn Reson Chem*. - 1990. – V. 28. – P.651–655.
98. Lozinsky V.I. Study of cryostructuring of polymer systems. Effect of rate of chilling aqueous poly(vinyl alcohol) solutions during their freezing on physicochemical properties and porous structure of resulting cryogels / Lozinsky V.I., Damshkaln L.G., Kurochkin I.N., Kurochkin I.I. // *Colloid Journal*. -2012. – V. 74.- P. 319–327
99. Stammen J.A. Mechanical properties of a novel PVA hydrogel in shear and unconfined compression / Stammen J.A., Williams S., Ku D.N., Guldberg R.E. // *Biomaterials*. - 2001. – V. 22. – P.799–806.
100. Nishinari K. Structure of junction zones in poly (vinyl alcohol) gels by rheological and thermal studies / Nishinari K., Watase M., Tanaka F. // *J Chim Phys Physicochim Biol*. - (1996). – V. 93. – P. 880–886.

101. Urushizaki F. Swelling and mechanical-properties of poly(vinyl alcohol) hydrogels/ Urushizaki F, Yamaguchi H, Nakamura K, Numajiri S, Sugibayashi K, Morimoto Y // *Int J Pharm.* - 1990. – V. 58. - P. 135–142.
102. Bodugoz-Senturk H. Poly(vinyl alcohol)- acrylamide hydrogels as load-bearing cartilage substitute/ Bodugoz-Senturk H., Macias C.E., Kung J.H., Muratoglu O.K. // *Biomaterials.* - 2009. – V. 30. – P. 589–596.
103. Wang B.H. Formulations of polyvinyl alcohol cryogel that mimic the biomechanical properties of soft tissues in the natural lumbar intervertebral disc / Wang B.H., Campbell G. // *Spine.* - 2009. – V. 34. – P. 2745–2753.
104. Kovacs F. Kovacs-Atencion Primaria Group Correlation between pain, disability, and quality of life in patients with common low back pain / Kovacs F, Abaira V., Zamora J., del Real M., Llobera J., Fernandez C. // *Spine.* - 2004. - V. 29. – P. 206–210.
105. Perie D. Correlating material properties with tissue composition in enzymatically digested bovine annulus fibrosus and nucleus pulposus tissue / Perie D., MacLean J., Owen J., Iatridis J. // *Ann Biomed Eng.* - 2006 . – V. 34. - P. 769–777.
106. Joshi A, Fussell G, Thomas J, Hsuan A, Lowman A, Karduna A, Vresilovic E, Marcolongo M (2006) Functional compressive mechanics of a PVA/PVP nucleus pulposus replacement. *Biomaterials* 27:176–184
107. Hui A.J. Hydrogel-based artificial heart valve stent material // *Dissertation.* - 1998. - The University of Western Ontario. – Canada.
108. Nuttelman C. Attachment of fibronectin to poly(vinyl alcohol) hydrogels promotes NIH3T3 cell adhesion, proliferation, and migration / Nuttelman C., Mortisen D., Henry S., Anseth K. // *J Biomed Mater Res.* - (2001. – V. 57. – P. 217–223.
109. Mansur H.S. Cytocompatibility evaluation in cell-culture systems of chemically crosslinked chitosan/PVA hydrogels / Mansur H.S., Costa E.S. Jr., Mansur A.A.P., Barbosa-Stancioli E.F. // *Mat Sci Eng C.* - 2009. – V. 29. – P. 1574–1583.
110. Mathews DT Vascular cell viability on polyvinyl alcohol hydrogels modified with water-soluble and -insoluble chitosan / Mathews D.T., Birney Y.A., Cahill P.A., McGuinness G.B. // *J Biomed Mater Res B* 2008. - V. 84B. – P. 531–540.

111. Jiang T. Heparinized poly(vinyl alcohol)-small intestinal submucosa composite membrane for coronary covered stents / Jiang T., Wang G., Qiu J., Luo L., Zhang G. // *Biomed Mater* (2009. – V.4. – P. 025-012.
112. Sugawara T. Photochemical surface derivatization of a peptide-containing Arg-Gly-Asp (RGD)/ Sugawara T., Matsuda T. // *J Biomed Mater Res.* - 1995. – V.29. – P. 1047–1052.
113. Millon L.E. Anisotropic polyvinyl alcohol hydrogel for cardiovascular applications/ Millon L.E., Mohammadi H., Wan WK // *J Biomed Mater Res B.* - 2006. – V. 79B. – P. 305–311.
114. Hudson S.D. Characterization of anisotropic poly(vinyl alcohol) hydrogel by small- and ultra-small-angle neutron scattering / Hudson S.D., Hutter J.L., Nieh M., Pencer J., Millon L.E., Wan W. // *J Chem Phys.* - 2009. – V. 130. – P. 034903
115. Jiang H. Design and manufacture of a polyvinyl alcohol (PVA) cryogel tri-leaflet heart valve prosthesis / Jiang H., Campbell G., Boughner D., Wan W., Quantz M. // *Med Eng Phys.* - 2004. – V. 26. – P. 269–277.
116. Mohammadi H. Design and simulation of a poly (vinyl alcohol)-bacterial cellulose nanocomposite mechanical aortic heart valve prosthesis / Mohammadi H., Boughner D., Millon L.E., Wan W.K. // *Proc Inst Mech Eng H.* - 2009. – V. 223. – P. 697–711.
117. Sakai, S. Polyvinyl alcohol-based hydrogel dressing gellable on-wound via a co-enzymatic reaction triggered by glucose in the wound exudate / Sakai, S., Tsumura, M., Inoue, M., Koga, Y., Fukano, K., Taya, M. // *Journal of Materials Chemistry B.* - 2013. – V. 1(38). – P. 5067.
118. Zheng, C. Effective wound dressing based on Poly (vinyl alcohol)/Dextran-aldehyde composite hydrogel / Zheng, C., Liu, C., Chen, H., Wang, N., Liu, X., Sun, G., Qiao, W. // *International Journal of Biological Macromolecules.* - 2019. – V. 132. – P. 1098 – 1105.
119. Yu, H. Medicated wound dressings based on poly(vinyl alcohol)/poly(N-vinyl pyrrolidone)/chitosan hydrogels / Yu, H., Xu, X., Chen, X., Hao, J., Jing, X. // *Journal of Applied Polymer Science.* - 2006. – V. 101(4). - P. 2453–2463.

120. Shitole, A.A. Design and engineering of polyvinyl alcohol based biomimetic hydrogels for wound healing and repair / Shitole, A.A., Raut, P.W., KhanVdwekar, A., Sharma, N., Baruah, M. // J Polym Res. – 2019. - V. 26. – P. 201.
121. Oliveira, R. N. Mechanical properties and in vitro characterization of polyvinyl alcohol-nano-silver hydrogel wound dressings / Oliveira, R. N., Rouze, R., Quilty, B., Alves, G. G., Soares, G. D. A., Thire, R. M. S. M., McGuinness, G. B. // Interface Focus. - 2013. – V. 4(1). – P. 20130049–20130049.
122. Bahadoran, M. Development of a polyvinyl alcohol/sodium alginate hydrogel-based scaffold incorporating bFGF-encapsulated microspheres for accelerated wound healing/ Bahadoran, M., Shamloo, A., Nokoorani, Y. D. // Scientific Reports. - 2020. – V. 10(1). – P. 7342.
123. Baniasadi, M. Fabrication and characterization of a wound dressing composed of polyvinyl alcohol/nanochitosan/Artemisia ciniformis extract: An RSM study / Baniasadi, M., Baniasadi, H., Azimi, R., Khosravi Dehaghi, N. // Polymer Engineering Science. - 2020. - V. 60. N 2. P. 1459 – 1473.
124. L. Ma. SYNTHESIS OF EPICHLOROHYDRIN FROM DICHLOROPROPANOLS Kinetic Aspects of the Process / L. Ma, J. W. Zhu, X. Q. Yuan and Q. Yue // Trans IChemE, Part A, Chemical Engineering Research and Design. – 2007. – V. 85(A12). – P. 1580–1585.
125. М.В. Семенова. 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. (M.V. Semenova, Shtil'man Kinetic features of the reaction of polyvinyl alcohol with epichlorohydrin in an alkaline medium // M.V. Semenova, Ya.O. Mezhuev, S.V. Osadchenko, M.I. Russian Journal of General Chemistry. – 2017. – 87. - № 5. - P. 1047 – 1052).
126. Sun X. The simulation of epichlorohydrin production process by using naoh instead of $\text{Ca}(\text{OH})_2$ based on the reaction kinetics / Sun X., Xia L., Xiang S. // Chemical Engineering Transactions. - 2017. – V. 61. – P. 1801-1806.

127. М.В. Семенова. 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. (M.V. Semenova. Synthesis of hemocompatible materials based on branched polyvinyl alcohol / M.V. Semenova, S.V. Osadchenko, Ya.O. Mezhuev, M.I. Shtil'man, I.N. Semenova // Russian Journal of Applied Chemistry. - 2016. - V. 89. - № 8. - P. 1286–1291).
128. Я.О. Межуев. 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. (Y.O. Mezhuev. 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 // Russ. J. Appl. Chem. - 2020. - V. 93. - P. 176–181).
129. С.В. Осадченко. 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. - N 1. - С. 34 — 39.
130. B.D. Cullity. Elements of X-Ray Diffraction / B.D. Cullity, S.R. Stock // Prentice-Hall Inc. - (3rd Ed.). - 2001. - P. 96-102.