

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ ХІМІЇ ВИСОКОМОЛЕКУЛЯРНИХ СПОЛУК**



КУЛИК Людмила Володимирівна

УДК 678.6:577.164.1:661.78

**СИНТЕЗ І ВЛАСТИВОСТІ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ
ПОЛІУРЕТАНСЕЧОВИН, ЩО МІСТЯТЬ ФОЛАТ-ПОХІДНЕ
ФЕРОЦЕНУ**

02.00.06 – хімія високомолекулярних сполук

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Київ – 2016

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Інституті хімії високомолекулярних сполук НАН України

Науковий керівник

доктор хімічних наук, старший науковий співробітник

Рожнова Ріта Анатоліївна,

Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України,

провідний науковий співробітник відділу полімерів медичного призначення

Офіційні опоненти:

доктор хімічних наук, професор

Волошинець Владислав Антонович

Національний університет «Львівська політехніка»

професор кафедри фізичної та колоїдної хімії

доктор біологічних наук, старший науковий співробітник

Верьовка Сергій Вікторович

ДУ «Інститут отоларингології ім. О. С. Коломійченка АМН України»

завідувач лабораторії біохімії

Захист відбудеться “ ____ ” _____ 2016 р. о ____ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.179.01 Інституту хімії високомолекулярних сполук НАН України. 02160, м. Київ, Харківське шосе, 48; тел. (044) 559-13-94, факс (044) 292-40-64.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Інституту хімії високомолекулярних сполук НАН України (м. Київ, Харківське шосе, 48).

Автореферат розісланий “ ____ ” _____ 2016 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради



О. О. Бровко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Розробка нових біологічно активних речовин і полімерних матеріалів для лікування ран та опіків, здатних стимулювати регенераторні процеси, зумовлена потребами сучасної медицини і залишається одним з актуальних напрямів полімерної хімії.

Один із найвідоміших представників металоценів – фероцен (біс- η^5 -циклопентадієнферум(II)), який широко використовують при створенні біологічно активних речовин завдяки схожості його властивостей з бенzenом щодо різних хімічних перетворень. Фероцен та його похідні застосовують у медичній практиці як лікарські препарати з антианемічною та кроворозріджувальною дією, а також з імуностимулюючою та протипухлинною активністю.

З іншого боку, відома фолієва кислота (N-птероїл-L-глутамінова кислота, ФК), яку використовують як «вектор», який забезпечує доставку лікарських речовин в орган-мішень у протипухлинній терапії. Вона також заслуговує на увагу як біологічно активна сполука, яка бере участь у реакціях обміну амінокислот, синтезі нуклеотидів (ДНК і РНК) і фізіологічно активних сполук, здатна стимулювати процеси регенерації.

Фолієва кислота за умов *in vivo* проявляє біологічну активність за рахунок перетворення на тетрагідрофолієву кислоту шляхом приєднання протонів у птеридиному циклі. Кон'югація ФК до фероцену через функціональну групу, яка не входить до птеридинового циклу, дасть змогу отримати нову сполуку (фолат-похідне фероцену), яка буде проявляти біологічну активність і в подальшому може бути використана при створенні біологічно активних полімерних матеріалів, здатних стимулювати процеси регенерації.

Як полімерні матриці для створення біологічно активних матеріалів медичного призначення варті уваги поліуретансечовини (ПУС), синтезовані з використанням діамінів (ДА) як подовжувачів макроланцюга, завдяки їхнім покращеним експлуатаційним характеристикам, біостабільності, біосумісності та здатності до широкої зміни властивостей залежно від складу, умов синтезу та модифікації. Хімічна і структурна модифікація ПУС фолат-кон'югованим фероценом дасть змогу отримати нові біологічно активні полімерні матеріали, здатні місцево здійснювати стимуляцію тканинної регенерації, і які можуть бути використані як покриття для лікування ран та опіків.

Таким чином, синтез біологічно активних полімерних матеріалів, які містять фолат-похідне фероцену, дослідження їхніх структури і властивостей – актуальне і важливе завдання хімії високомолекулярних сполук.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана у відділі полімерів медичного призначення ІХВС НАН України у відповідності з планами науково-дослідної роботи ІХВС НАН України в межах теми: «Нові ефективні наноструктуровані біоматеріали з імуностимулюючими та протипухлинними властивостями на основі фумарат- та полігідроксіалконоат – поліуретанових композицій, що містять фероцени та фулерени» (2011–2014 рр.), номер державної реєстрації РК0110U007659.

Мета і завдання дослідження. Мета роботи – синтез біологічно активних поліуретансечовин, що містять фолат-похідне фероцену, дослідження їхніх властивостей і біологічної активності.

Для досягнення поставленої мети вирішувалися такі *завдання*:

- розробити спосіб синтезу фолат-похідного фероцену (фолат-кон'югований фероцен, ФКФ), дослідити його будову та властивості;
- синтезувати ряд поліуретансечовин на основі діізоціанатного форполімеру (ДФП), діамінів 1,6-гексаметилендіаміну (ГМДА) і 4,4'-діамінодифенілметану (ДАДФ), здійснити хімічну та структурну модифікацію ПУС фолат-похідним фероцену;
- дослідити вплив ФКФ на структуру, фізико-механічні та фізико-хімічні властивості ПУС;
- дослідити здатність до біодеградації синтезованих ПУС, які містять ФКФ за умов *in vitro*;
- дослідити біологічну активність і біосумісність синтезованих полімерних матеріалів.

Об'єкт дослідження. Створення біологічно активних полімерних матеріалів медичного призначення.

Предмет дослідження. Синтез фолат-похідного фероцену, структурна та хімічна модифікація ПУС фолат-похідним фероцену. Вивчення впливу ФКФ на фізико-механічні та фізико-хімічні властивості полімерів, дослідження їхніх біологічної активності та біосумісності.

Методи дослідження. Для дослідження хімічної будови синтезованих речовин використовували методи ІЧ-, ^1H і ^{13}C ЯМР-спектроскопії. Склад фероценкарбонової кислоти підтверджено даними елементного аналізу. Для визначення фізико-механічних показників синтезованих матеріалів вимірювали міцність при розриві та відносне подовження зразків. Теплофізичні властивості ПУС досліджували за допомогою методу диференціальної сканувальної калориметрії (ДСК). Стійкість синтезованих полімерних матеріалів до термоокисної деструкції оцінювали методом термогравіметричного аналізу (ТГА). Структуру синтезованих полімерів досліджували методами ширококутового (ШКРП) та малокутового (МКРП) розсіювання рентгенівських променів. Стійкість до біодеградації оцінювали за допомогою методів віскозиметрії, ІЧ-спектроскопії, за зміною показників міцності при розриві та відносного подовження. Фармакокінетику ПУС, структурно модифікованих ФКФ, досліджували, використовуючи спектрофотометричний метод, за зміною активності ферменту глутаматдегідрогенази (ГлДГ) у сироватці крові алкоголізованих щурів при імплантації. Динаміку вивільнення ФКФ зі зразків ПУС, структурно модифікованих ФКФ, оцінювали за втратою маси при їх імплантації експериментальним тваринам. Біологічну активність ПУС, модифікованих ФКФ, досліджували за допомогою методу культури тканин, біохімічної і гістологічної методик. Біосумісність синтезованих матеріалів досліджували санітарно-хімічними та гістологічними методами.

Наукова новизна отриманих результатів полягає в тому, що вперше запропоновано спосіб хімічної модифікації поліуретансечовин на основі діізоціанатного форполімеру і діамінів (аліфатичного або ароматичного) фолат-

похідним фєроцену на стадії формування полімеру. Встановлено залежність між вмістом ФКФ у полімері, будовою подовжувача макроланцюга та комплексом фізико-механічних і теплофізичних властивостей синтезованих ПУС. Вперше показано, що модифікація полімерної матриці ФКФ у кількості 0,5 % мас. приводить до того, що полімер стає біологічно активним. За результатами комплексних медико-біологічних досліджень вперше встановлено, що біологічно активна дія ФКФ у структурі полімерного носія полягає в стимуляції регенераторних процесів.

Практичне значення отриманих результатів. Нові біологічно активні полімерні матеріали на основі поліуретансечовин, структурно і хімічно модифіковані фолат-похідним фєроцену, можуть бути використані як плівкові покриття для лікування ран та опіків, здатні стимулювати регенераторні процеси. Отримані полімерні матеріали біологічно активні, біосумісні та можуть бути рекомендовані для клінічних досліджень. Фолат-похідне фєроцену, як біологічно активна сполука, може бути використане в полімерній хімії для отримання нових біологічно активних полімерних матеріалів. За матеріалами дисертаційної роботи отримано 1 патент України на винахід.

Особистий внесок здобувача полягає в аналізі літературних джерел, у проведенні синтезу фолат-похідного фєроцену та полімерних матеріалів, що містять у своїй структурі ФКФ, обробці та інтерпретації результатів, підготовці публікацій. Разом з науковим керівником д.х.н., пров.н.с. Рожною Р.А. проводилось формулювання мети роботи, планування етапів дослідження, обговорення та узагальнення отриманих результатів, написання статей та доповідей на конференціях. У проведенні експериментальних досліджень і аналізуванні результатів брали участь д.х.н., пров.н.с. Штомпель В.І. – рентгенографічні дослідження; к.х.н., ст.н.с. Давиденко В.В. – теплофізичні та фізико-механічні дослідження; пров. інж. Гладир І.І. – синтез фолат-похідного фєроцену та полімерних матеріалів; пров. інж. Остапюк С.М. – ІЧ-спектроскопія; к.б.н., ст.н.с. Кулеш Д.В., пров. інж. Закашун Т.Ю. та пров. інж. Наражайко Л.Ф. – медико-біологічні випробування. Автор висловлює глибоку вдячність зав. відділу полімерів медичного призначення – д.б.н., проф. Галатенко Н.А. за допомогу та творчу співпрацю у виконанні роботи.

Апробація результатів дисертації. Результати досліджень за темою дисертації були представлені на 17 наукових конференціях: Шостій Всеукраїнській науковій конференції студентів, аспірантів і молодих вчених з міжнародною участю «Хімічні проблеми сьогодення» (Донецьк, 2012), VI науково-технічній конференції «Поступ у нафтогазопереробній та нафтохімічній промисловості» (Львів, 2012), Науково-практичній конференції з міжнародною участю «YouthNanoBioTech-2012. Молодіжний форум з нанобіотехнологій» «Нанонаука, нанотехнології, наномедицина: здобутки та перспективи» (Київ, 2012), VII відкритій українській конференції молодих вчених з високомолекулярних сполук ВМС – 2012 (Київ, 2012), VIII Санкт-Петербурзької конференції молодих учених с міжнародним участием «Современные проблемы науки о полимерах» (Санкт-Петербург, 2012), Сьомій Всеукраїнській науковій конференції студентів, аспірантів і молодих вчених з міжнародною участю «Хімічні проблеми сьогодення» (Донецьк, 2013), V Всеукраїнській науковій конференції студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські

читання – 2013» (Харків, 2013), XI Всеукраїнській конференції молодих вчених та студентів з актуальних питань сучасної хімії (Дніпропетровськ, 2013), International research and practice conference «Nanotechnology and nanomaterials» (Bukovel, 2013), XIII Українській конференції з високомолекулярних сполук (Київ, 2013), Восьмій Всеукраїнській науковій конференції студентів, аспірантів і молодих вчених з міжнародною участю «Хімічні проблеми сьогодення» (Донецьк, 2014), Четвертій регіональній науково-практичній конференції «Житомирські хімічні читання» (Житомир, 2014), VIII Ukrainian-polish conference «Polymers of special applications» (Bukovel, 2014), VI (68) Міжнародному науково-практичному конгресі студентів та молодих вчених «Актуальні проблеми сучасної медицини» (Київ, 2014), The 2nd SEERN Workshop on polymer science (Iasi, 2014), II Міжнародній заочній науково-практичній конференції молодих учених «Фундаментальні та прикладні дослідження в сучасній хімії» (Ніжин, 2015), VII Міжнародній науково-технічній конференції студентів, аспірантів та молодих вчених «Хімія та сучасні технології» (Дніпропетровськ, 2015).

Публікації. Основний зміст дисертаційної роботи викладено в 26 опублікованих наукових працях: 7 статтях в українських наукових журналах, 5 з яких фахові, 1 патенті України на винахід, 18 тезах доповідей на міжнародних і українських конференціях.

Обсяг і структура роботи. Дисертаційна робота складається зі вступу, 4 розділів, висновків, списку використаних джерел, що налічує 115 посилань. Основний зміст роботи викладено на 130 сторінках друкованого тексту, містить 14 таблиць і 47 рисунків.

У *вступі* висвітлено стан проблеми, обґрунтовано актуальність дисертації, сформульовано мету та завдання досліджень, описано її наукову новизну та практичну цінність отриманих результатів, подано загальну характеристику роботи.

У *першому розділі* подано огляд літературних джерел щодо актуальності та доцільності синтезу ФКФ і створення нових полімерних матеріалів на основі поліуретансечовин і фолат-похідного фероцену для використання в медицині як біологічно активних покриттів для лікування ран та опіків.

У *другому розділі* подано опис вихідних реактивів, методик синтезу фолат-похідного фероцену і полімерних матеріалів, що містять ФКФ, методів досліджень отриманих матеріалів.

Третій розділ присвячено синтезу, дослідженню будови і властивостей фолат-похідного фероцену та поліуретансечовин, фізично та хімічно модифікованих фолат-похідним фероцену, та впливу фолат-похідного фероцену на структуру, фізико-механічні, фізико-хімічні та біологічні властивості полімерних матеріалів.

Четвертий розділ присвячено дослідженню біологічної активності та біосумісності полімерних матеріалів з ФКФ.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Дана робота присвячена синтезу біологічно активних полімерних матеріалів на основі поліуретансечовин. У роботі запропоновано два способи модифікації полімерних матеріалів фолат-похідним фероцену, а саме: хімічна модифікація (шляхом реакції NCO-груп діізоціанатного форполімеру з COOH-групами ФКФ на стадії формування полімеру) та структурна модифікація ПУС (шляхом введення

ФКФ у полімерну матрицю як наповнювача). Проведено дослідження комплексу фізико-механічних, фізико-хімічних і теплофізичних властивостей отриманих полімерів. Представлено результати комплексних медико-біологічних досліджень.

СИНТЕЗ І ДОСЛІДЖЕННЯ ВЛАСТИВОСТЕЙ ПОЛІУРЕТАНСЕЧОВИН, ЩО МІСТЯТЬ ФОЛАТ-ПОХІДНЕ ФЕРОЦЕНУ

Розробка методу синтезу фолат-похідного фeroцену

Фероценкарбонова кислота – органічна сполука, яка широко використовується як проміжний продукт для отримання біологічно-активних похідних фeroцену. В літературі існують відомості щодо синтезу ФКК різними методами.

Згідно з існуючими даними, отримана різними методами ФКК характеризується різним інтервалом $T_{пл}$ і виходом кінцевого продукту реакції.

У даній роботі запропоновано використовували ФКК, синтезовану за методикою, описаною у роботі [1]. Синтез ФКК здійснювали у 2 стадії (рис. 1). На першій стадії на основі фeroцену і 2-хлоробензоїл хлориду (за мольного співвідношення 1:1) за наявності алюміній хлориду отримували 2-хлоробензолфероцен. Продукт реакції отримували екстрагуванням з водного розчину натрій гідроксиду. При синтезі ФКК було прекристалізовано отриманий 2-хлоробензолфероцен з н-гептану з наступним висушуванням продукту реакції з метою додаткового очищення синтезованої сполуки, на відміну від методики, описаної у роботі [1], авторами якої було використано 2-хлоробензолфероцен без додаткового очищення.

На другій стадії на основі 2-хлоробензолфероцену і калій *трет*-бутилату, у середовищі 1,2-диметоксіетану отримували фeroценкарбонову кислоту.

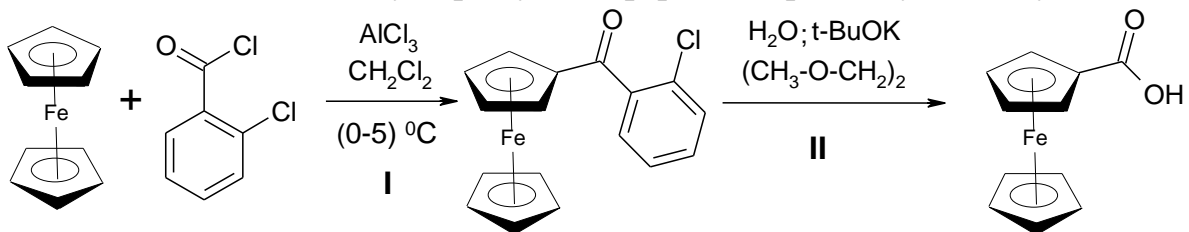


Рис. 1. Схема синтезу фeroценкарбонової кислоти

Фероценкарбонова кислота являє собою порошок темно-жовтого кольору, розчинний в ДМСО, ДМФА, ДМАА. З метою очищення цільового продукту фeroценкарбонову кислоту двічі перекристалізували з толуолу. Вихід продукту реакції після перекристалізації – 52,4 %. Склад ФКК підтверджено даними елементного аналізу. Знайдено (%): С 56,92; Н 4,33. Обчислено (%): С 57,42; Н 4,38.

Хімічну будову ФКК досліджували методами ІЧ- та ^1H ЯМР-спектроскопії.

^1H ЯМР-спектр фeroценкарбонової кислоти характеризується наявністю сигналів (δ , м. ч.): 4,42–4,43 (т, 2Н, Cp_1), 4,68–4,69 (т, 2Н, Cp_1); 4,20 (с, 5Н, Cp_2), 12,12 (с, 1Н, COOH). Будова ФКК також підтверджується даними ^{13}C ЯМР-спектроскопії. ^{13}C ЯМР-спектр ФКК характеризується наявністю сигналів: 69,54 (5С, CpCH); 69,93 (2С, CpCH); 71,10 (2С, CpCH); 71,86 (СрС) і 172,21 (CO_2H).

З метою розробки методу синтезу фолат-похідного фeroцену та встановлення умов перебігу реакції було проведено ряд синтезів за мольного співвідношення вихідних речовин ФК:ФКК, рівного 1:1 і 1:2, та використання різних методів

очищення кінцевого продукту реакції. За мольного співвідношення ФК:ФКК, рівного 1:2, синтезований продукт мав температуру плавлення 176–182 °С та найбільший практичний вихід. Синтез фолат-кон'югованого фероцену проводили одностадійно на основі фолієвої кислоти і фероценкарбонової кислоти (рис. 2) за наявності триетиламіну для блокування кислотних груп ФКФ і N,N'-дициклогексилкарбодіміду:

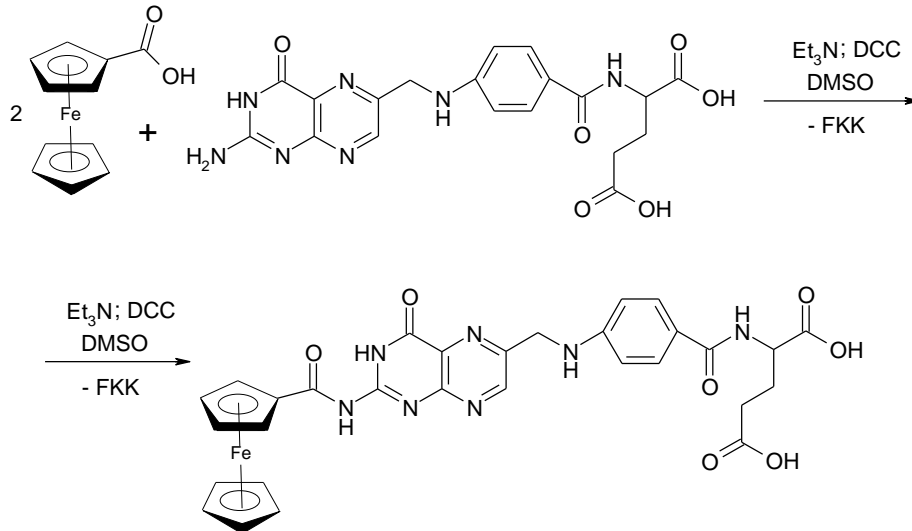


Рис. 2. Схема синтезу ФКФ

¹H ЯМР-спектр ФКФ характеризується наявністю сигналів фрагментів фолієвої кислоти (δ , м. ч.): 6,58–6,60 (д, 2H, CH_{Ar}); 7,59–7,61 (д, 2H, CH_{Ar}); 8,06–8,08 (д, 1H, -NH-C(O)-); 6,91–6,93 (т, 1H, -NH-CH₂-); 4,43–4,45 (д, 2H, -NH-CH₂-); 4,28–4,30 (м, 1H, -CH-); 1,90–2,00 м.ч. (дм, 2H, -CH₂-); 2,24–2,26 (т, 2H, -CH₂-); 8,60 (с, 1H, птеридиновий цикл); 6,94–7,06 (с, 1H, -NH-) і фероценкарбонової кислоти: 4,64–4,66 (т, 2H, Cp₁); 4,34–4,39 (т, 2H, Cp₁); 4,15 (с, 5H, Cp₂). Зникнення сигналу COOH-групи ФКК і поява сигналу вторинної аміногрупи ФКФ за 6,94–7,06 (с, 1H, -NH-) підтверджують кон'югацію фолієвої кислоти до фероцену. На спектрах ФКФ також наявні сигнали побічних продуктів синтезу (ймовірно, гуанідинового ряду).

Отже, внаслідок проведених експериментів, через стадію синтезу фероценкарбонової кислоти було синтезовано фолат-похідне фероцену, яке може бути використане як модифікатор полімерних матеріалів з метою надання їм здатності стимулювати процеси тканинної регенерації.

Синтез поліуретансечовин, хімічно модифікованих фолат-похідним фероцену

ПУС, хімічно модифіковані ФКФ, отримували за різного мольного співвідношення ФКФ і діаміну за наведеною схемою (рис. 3).

На першій стадії отримувалиДФП на основі поліоксипропіленгліколю (ПОПГ, ММ 1000) та 2,4-; 2,6-толуїлендіізоціанату (ТДІ, суміш ізомерів 80/20 % мас.) за мольного співвідношення компонентів, рівного 1:2. В подальшому, до розчинуДФП вводили попередньо розраховану і розчинену в ДМАА кількість ФКФ (від 0,01 до 0,09 моль) з метою реакції NCO-груп діізоціанатного форполімеру з COOH-групами ФКФ. Перебіг реакції контролювали методом ІЧ-спектроскопії за визначенням вмісту вільних ізоціанатних груп ($\nu_{\text{NCO}} = 2275 \text{ cm}^{-1}$) – до досягнення їх

теоретично розрахованої кількості. Після цього вводили розчин діаміну, а саме 1,6-гексаметилендіаміну (ГМДА) або 4,4'-діамінодифенілметану (ДАДФ), і продовжували перемішування до досягнення повної конверсії NCO-груп. Плівки формували у тефлонових формах з розчину полімеру у ДМАА і сушили у сушильній шафі за температури $(70 \pm 5)^\circ\text{C}$ протягом 72 год до постійної маси.

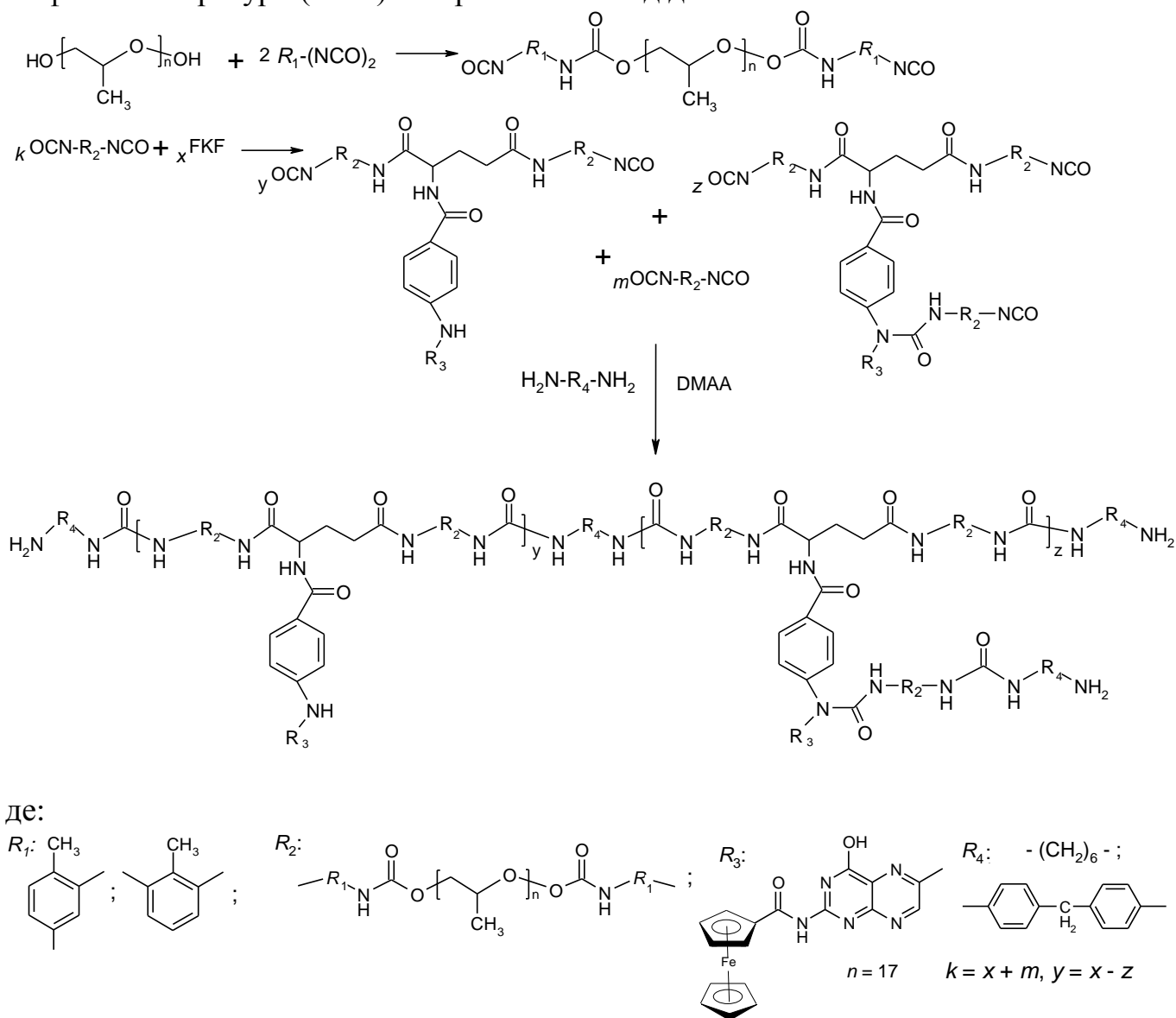


Рис. 3. Схема синтезу ПУС, хімічно модифікованих ФКФ

Полімери отримували у вигляді прозорих плівок жовтого кольору, завтовшки 0,25–0,30 мм, добре розчинних у амідних розчинниках. Було отримано два ряди ПУС: ряд 1 – ПУС(ГМДА) – полімерні матеріали, синтезовані на основі ДФП, у яких як подовжувач макроланцюга було використано ГМДА, хімічно модифіковані ФКФ у кількості 0,01; 0,03; 0,06 і 0,09 моль: ПУС(ГМДА)-1, ПУС(ГМДА)-3, ПУС(ГМДА)-6 і ПУС(ГМДА)-9 відповідно (табл. 1). Ряд 2 – ПУС(ДАДФ) – було синтезовано за таких же умов, але як подовжувач макроланцюга було використано ДАДФ: ПУС(ДАДФ)-1, ПУС(ДАДФ)-3, ПУС(ДАДФ)-6, ПУС(ДАДФ)-9. Зразки порівняння – ПУС без ФКФ: ПУС(ГМДА) і ПУС(ДАДФ).

Склад полімерних матеріалів

Зразок	Розраховане співвідношення ДФП:ДА:ФКФ, моль	Масове співвідношення ДФП:ДА:ФКФ, % мас.
ПУС(ГМДА)	1:1:0	92,02:7,98:0
ПУС(ГМДА)-1	1:0,99:0,01	91,29:8,26:0,45
ПУС(ГМДА)-3	1:0,97:0,03	91,05:7,60:1,35
ПУС(ГМДА)-6	1:0,94:0,06	89,55:7,63:2,82
ПУС(ГМДА)-9	1:0,91:0,09	86,17:6,04:7,79
ПУС(ДАДФ)	1:1:0	87,35:12,65:0
ПУС(ДАДФ)-1	1:0,99:0,01	86,94:12,63:0,43
ПУС(ДАДФ)-3	1:0,97:0,03	86,4:12,3:1,3
ПУС(ДАДФ)-6	1:0,94:0,06	84,42:12,8:2,78
ПУС(ДАДФ)-9	1:0,91:0,09	82,09:10,48:7,43

Оскільки, у фолат-похідного фероцену наявні реакційноздатні функціональні групи, зокрема аміногрупа, то це не виключає можливості перебігу побічних реакцій і розгалуження полімерного ланцюга. Очищення отриманих ПУС від можливих побічних продуктів проводили, переосаджуючи їх у дистильовану воду. За результатами дослідження структури ПУС, хімічно модифікованих ФКФ, методом ШКРП, на рентгенівських дифрактограмах наявний один дифракційний максимум дифузного типу (аморфне гало), що свідчить про незначний відсоток розгалужень, який лежить за межами чутливості приладу і, ймовірно, може становити 1–2 %.

Структуру синтезованих ПУС досліджували методом ІЧ-спектроскопії (рис. 4, 5).

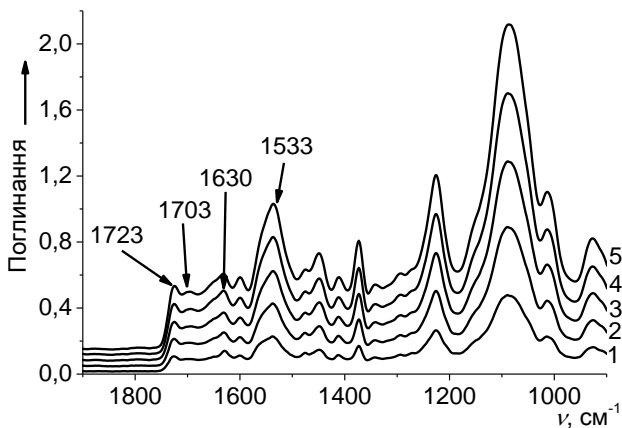


Рис. 4. Фрагменти ІЧ-спектрів зразків ряду ПУС(ГМДА) в інтервалі 1900–900 cm^{-1} :
1 – ПУС(ГМДА); 2 – ПУС(ГМДА)-1;
3 – ПУС(ГМДА)-3; 4 – ПУС(ГМДА)-6;
5 – ПУС(ГМДА)-9

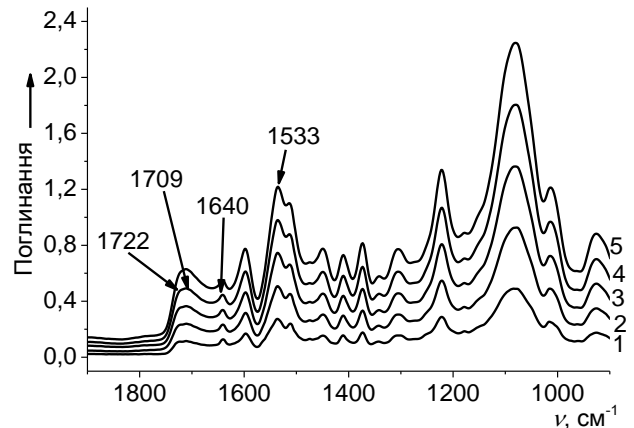


Рис. 5. Фрагменти ІЧ-спектрів зразків ряду ПУС(ДАДФ) в інтервалі 1900–900 cm^{-1} :
1 – ПУС(ДАДФ); 2 – ПУС(ДАДФ)-1;
3 – ПУС(ДАДФ)-3; 4 – ПУС(ДАДФ)-6;
5 – ПУС(ДАДФ)-9

На фрагментах ІЧ-спектрів полімерних матеріалів ряду ПУС(ГМДА), синтезованого на основі ДФП, ГМДА і ФКФ (рис. 4), наявні характерні смуги коливань $\nu_{\text{C=O}}$ за 1723 cm^{-1} і δ_{NH} за 1533 cm^{-1} уретанового фрагменту. Смуги коливань

з максимумами за 1703 см^{-1} та 1630 см^{-1} відносять до коливань $\nu_{\text{C=O}}$ і δ_{NH} сечовинних груп. Для ряду ПУС(ДАДФ), синтезованого на основі ДФП, ДАДФ і ФКФ (рис. 5), характерні смуги коливань $\nu_{\text{C=O}}$ за 1722 см^{-1} і δ_{NH} за 1533 см^{-1} , які відповідають коливанням груп C=O і NH уретанового фрагменту. Смуга валентних коливань $\nu_{\text{C=O}}$ за 1722 см^{-1} є подвійною, на неї накладається смуга $\nu_{\text{C=O}}$ за 1709 см^{-1} , характерна для NH-CO-NH . Деформаційні коливання сечовинних δ_{NH} відзначаються за 1640 см^{-1} .

Таким чином, було синтезовано поліуретансечовини, хімічно модифіковані фолат-похідним фероцену, шляхом взаємодії карбоксильних груп ФКФ з ізоціанатними групами діізоціанатного форполімеру з наступним подовженням макроланцюга діаміном.

Дослідження фізико-механічних і фізико-хімічних властивостей ПУС, хімічно модифікованих фолат-похідним фероцену

При розробці плівкових покриттів медичного призначення важливим етапом є дослідження їхніх фізико-механічних властивостей, оскільки показники міцності та відносного подовження при розриві є показниками, за якими оцінюються експлуатаційні властивості виробу медичного призначення. Для всіх зразків встановлена залежність міцності при розриві від вмісту ФКФ (табл. 2).

Таблиця 2

Фізико-механічні властивості синтезованих ПУС

Зразок	Співвідношення ДФП:ДА:ФКФ, моль	Міцність при розриві (σ), МПа	Відносне подовження (ϵ), %	Характерис- тична в'язкість (η), дЛ/г
ПУС(ГМДА)	1:1:0	4,69±0,09	140±4	0,24±0,02
ПУС(ГМДА)-1	1:0,99:0,01	2,80±0,02	249±4	0,19±0,05
ПУС(ГМДА)-3	1:0,97:0,03	2,81±0,07	202±14	0,29±0,04
ПУС(ГМДА)-6	1:0,94:0,06	4,26±0,07	239±10	0,32±0,04
ПУС(ГМДА)-9	1:0,91:0,09	1,83±0,06	107±3	0,17±0,02
ПУС(ДАДФ)	1:1:0	2,74±0,05	248±8	0,23±0,02
ПУС(ДАДФ)-1	1:0,99:0,01	1,96±0,03	274±11	0,20±0,01
ПУС(ДАДФ)-3	1:0,97:0,03	2,29±0,06	438±27	0,17±0,04
ПУС(ДАДФ)-6	1:0,94:0,06	1,97±0,03	258±9	0,10±0,03
ПУС(ДАДФ)-9	1:0,91:0,09	1,50±0,01	96±19	0,08±0,01

Серед зразків ПУС, у яких як подовжувач макроланцюга було використано 1,6-гексаметилендіамін, найкращі показники міцності при розриві, відносного подовження та характеристичної в'язкості мають зразки, хімічно модифіковані фолат-похідним фероцену у кількості 0,06 моль. Серед зразків ПУС, у яких як подовжувач макроланцюга було використано 4,4'-діамінодифенілметан, найкращі фізико-механічні показники мають зразки, хімічно модифіковані ФКФ у кількості 0,03 моль. Встановлено, що залежність міцності при розриві від вмісту ФКФ має екстремальний характер, ймовірно, пов'язаний не лише зі збільшенням вмісту ФКФ у полімерній матриці, а й з хімічною будовою ПУС, а саме з наявністю у структурі подовжувача ланцюга аліфатичних або ароматичних фрагментів, що, ймовірно, приводить до різної щільності упакування макроланцюгів ПУС, зумовленої

ускладненням орієнтації полімерних ланцюгів при розтягуванні.

Оскільки, синтезовані ПУС – полімерні матеріали медичного призначення, використання яких потребує проведення термічної стерилізації перед застосуванням, виникає необхідність вивчення їхніх теплофізичних властивостей. Температура початку розкладу ($T_{\text{поч. розкл}}$) синтезованих ПУС лежить у діапазоні від 254 до 294 °С (табл. 3) і супроводжується незначною втратою маси (1,15 – 3,95 %). Деструкція зразків відбувається одностадійно з температурою максимуму швидкості розкладу ($T_{\text{м. ш. розкл}}$, за втрати маси 55-60 %) у межах від 290 до 379 °С. Хімічна модифікація ПУС фолат-похідним фероцену приводить до незначного зниження $T_{\text{поч. розкл}}$ зі збільшенням вмісту ФКФ у полімерній матриці. При цьому синтезовані ПУС термостійкі до температури 250 °С, що робить можливим проведення сухої стерилізації отриманих полімерних матеріалів без зміни їхніх характеристик.

Таблиця 3

Теплофізичні властивості полімерів, хімічно модифікованих ФКФ

Зразок	T_c , °С	ΔC_p , Дж/(г·°С)	$T_{\text{поч. розкл}}$, °С	$T_{\text{м. ш. розкл}}$, °С
ПУС(ГМДА)	-36	0,39	264	309
ПУС(ГМДА)-1	-29	0,38	254	290
ПУС(ГМДА)-3	-29	0,36	256	295
ПУС(ГМДА)-6	-29	0,49	256	298
ПУС(ГМДА)-9	-29	0,31	267	315
ПУС(ДАДФ)	-32	0,43	294	356
ПУС(ДАДФ)-1	-30	0,43	291	379
ПУС(ДАДФ)-3	-30	0,42	287	377
ПУС(ДАДФ)-6	-31	0,40	286	377
ПУС(ДАДФ)-9	-26	0,38	277	368

За даними ДСК на термограмах вихідного зразка і ПУС, хімічно модифікованих ФКФ, спостерігали один температурний перехід і, відповідно, одну температуру склування (T_c). Значення T_c всіх вивчених систем лежать у діапазоні від -36 до -26 °С (табл. 3). Для зразків ряду ПУС(ГМДА) спостерігали незначне підвищення значень T_c і зменшення величини стрибка теплоємності (ΔC_p) порівняно із вихідним зразком. Зі збільшенням вмісту ФКФ у полімерній матриці зменшується величина ΔC_p , при цьому T_c практично не змінюється. Якщо розглядати ΔC_p як міру вільного об'єму системи то, зменшення величини ΔC_p ймовірно, пов'язано зі збільшенням міжмолекулярної взаємодії між жорсткими блоками полімерної матриці і фолат-похідним фероцену. Виняток становить зразок ПУС(ГМДА)-6, для якого характерне збільшення величини ΔC_p до 0,49 Дж/(г·°С) як відносно вихідного зразка (0,39 Дж/(г·°С)), так і зразків ПУС(ГМДА)-3 і ПУС(ГМДА)-9, що, ймовірно, пов'язано із перерозподілом міжмолекулярних зв'язків зі збільшенням впливу взаємодії між ФКФ-вмісними фрагментами у порівнянні з впливом взаємодії жорсткий блок – ФКФ-вмісний фрагмент. Для ряду ПУС(ДАДФ) значення T_c досліджуваних зразків зазнає незначного підвищення зі збільшенням вмісту ФКФ у ПУС, а величина ΔC_p поступово зменшується, що, ймовірно, пов'язано з

поступовим зменшенням вільного об'єму у системі за рахунок збільшення міжмолекулярної взаємодії між ФКФ-вмісними фрагментами.

Отже, введення у структуру поліуретансечовин фолат-похідного фероцену і варіювання його вмісту дає змогу отримати полімерні матеріали різної структури та властивостей.

Дослідження структури ПУС, що містять ФКФ, методами ширококутового та малокутового розсіювання рентгенівських променів

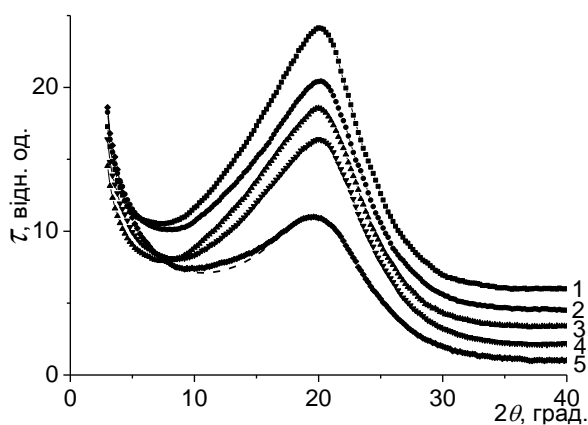


Рис. 6. Ширококутові рентгенівські дифрактограми зразків:
1 – ПУС(ДАДФ); 2 – ПУС(ДАДФ)-1;
3 – ПУС(ДАДФ)-3; 4 – ПУС(ДАДФ)-6;
5 – ПУС(ДАДФ)-9

об'ємі ПУС(ДАДФ)-1, порівняно з тим, який має місце в об'ємі ПУС(ДАДФ). Така «псевдотрифазна» морфологія характерна для всіх хімічно модифікованих ФКФ зразків ПУС, однак за концентрації 0,06 і 0,09 моль ФКФ у ПУС області гетерогенності, утворені фрагментами жорстких блоків, які комплексно зв'язані атомами заліза ФКФ, утворюють досить значну величину контрасту електронної густини із гнучкими доменами, наслідком чого є високий рівень мірогетерогенності структури зразків ПУС(ДАДФ)-6 і ПУС(ДАДФ)-9.

Синтез і дослідження ПУС, структурно модифікованих ФКФ

Зразки ПУС, структурно модифіковані фолат-похідним фероцену, отримували у дві стадії. На першій стадії синтезували діізоціанатний форполімер на основі ПОПГ і ТДІ за мольного співвідношення 1:2, з наступним подовженням макроланцюга діаміном (ГМДА або ДАДФ) до повної конверсії NCO-груп. Розчин полімеру поміщали у тефлонові форми і сушили у сушильній шафі за температури (70 ± 5) °С протягом 72 год до постійної маси. На другій стадії наважки кон'югату у кількості 0,5 % від маси полімеру розчиняли у ДМАА, додавали до 20 %-го розчину полімеру в ДМАА, формували та висушували. Полімерні матеріали отримували у вигляді прозорих плівок жовтого кольору, розчинних у полярних розчинниках.

Встановлено, що структурна модифікація ПУС фолат-похідним фероцену, не приводить до суттєвих змін їхніх фізико-механічних і теплофізичних властивостей. За даними фізико-механічних досліджень високу міцність при розриві (σ , МПа) і відносне подовження (ϵ , %) мають зразки ПУС, у яких як подовжувач макроланцюга

Проведені дослідження виявили значний вплив мікроструктури молекулярних ланцюгів ФКФ, особливо наявності в них атомів заліза, на процеси структуроутворення в хімічно модифікованих ФКФ зразках ПУС. Показано, що введення у склад жорстких блоків ПУС 0,01 моль ФКФ викликає значну деградацію мірогетерогенної структури, порівняно з ПУС(ДАДФ). На основі цього зроблено припущення про утворення, крім жорстких і гнучких блоків, також областей гетерогенності з фрагментів жорстких блоків, полярні групи яких утворюють комплекси з атомами заліза. Внаслідок цього, утворюється «псевдотрифазна» структура зі значно меншим контрастом електронної густини в

було використано ГМДА (табл. 4). Значення температури склування досліджених зразків лежать у діапазоні від -36 до -27 °С, а їхня температура початку розкладу лежить у діапазоні від 264 до 294 °С (табл. 4). Таким чином, усі вивчені системи термостійкі до 250 °С, що дає змогу використовувати суху стерилізацію матеріалів без зміни їхніх характеристик.

Таблиця 4

Фізико-механічні і теплофізичні властивості полімерів, структурно модифікованих ФКФ

Зразок	σ , МПа	ϵ , %	T_c , °С	ΔC_p , Дж/(г·°С)	$T_{\text{поч. розкл.}}$, °С	$T_{\text{м. ш. розкл.}}$, °С
ДФП+ГМДА	4,69±0,08	140±4	-36	0,39	264	309
ДФП+ГМДА+0,5% ФКФ	4,80±0,11	220±17	-27	0,33	266	311
ДФП+ДАДФ	2,74±0,05	248±8	-32	0,43	294	356
ДФП+ДАДФ+0,5% ФКФ	2,50±0,04	253±1	-35	0,37	290	360

Дослідження здатності до біодеградації ПУС, хімічно та структурно модифікованих ФКФ

Однією з вимог, яку пред'являють до плівкових матеріалів для лікування ран та опіків, є стабільність щодо біологічного середовища протягом певного терміну. Тому необхідними є дослідження, пов'язані з вивченням зміни структури та властивостей ПУС (здатність до біодеградації) за умов, наближених до середовища організму людини. Як модельне використовували біологічне середовище 199 (БС 199), що являє собою суміш білків, амінокислот, вуглеводів, жирів, солей, гормонів, ферментів і розчинних газів (рН = 7,4). Досліджували зразки ПУС, структурно та хімічно модифіковані ФКФ. Здатність до біодеградації вивчали методом ІЧ-спектроскопії та за зміною фізико-механічних показників і питомої в'язкості.

Було встановлено, що фізико-механічні показники зразків ПУС, хімічно модифікованих ФКФ, після інкубації в БС 199 не зазнають значних змін (табл. 5).

Таблиця 5

Міцність при розриві ПУС, хімічно модифікованих ФКФ, після інкубації в БС 199

Зразок	Міцність при розриві (σ , МПа)			
	До інкубації	30 діб	90 діб	180 діб
ПУС(ГМДА)	4,69±0,09	4,48±0,73	4,71±0,22	4,79±0,26
ПУС(ГМДА)-1	2,80±0,02	2,83±0,09	2,78±0,09	2,81±0,32
ПУС(ГМДА)-3	2,81±0,07	2,70±0,04	2,85±0,05	2,81±0,18
ПУС(ГМДА)-6	4,26±0,07	4,00±0,06	4,20±0,09	4,23±0,11
ПУС(ГМДА)-9	1,83±0,06	1,93±0,15	2,09±0,03	1,81±0,42
ПУС(ДАДФ)	2,74±0,05	3,02±0,30	3,03±0,57	2,73±0,70
ПУС(ДАДФ)-1	1,96±0,03	2,16±0,06	1,98±0,12	1,86±0,10
ПУС(ДАДФ)-3	2,29±0,06	2,56±0,03	2,08±0,09	2,34±0,03
ПУС(ДАДФ)-6	1,97±0,03	2,17±0,06	2,06±0,06	1,84±0,18
ПУС(ДАДФ)-9	1,50±0,01	1,78±0,01	1,83±0,48	1,45±0,33

Для зразків ряду ПУС(ДАДФ) характерне незначне підвищення значень міцності при розриві на 30-ту і 90-ту добу дослідження зі зниженням до вихідних значень на 180-ту добу. За даними ІЧ-спектроскопії, структура досліджуваних зразків також не зазнає істотних змін.

Фізико-механічні показники зразків полімерних матеріалів, структурно модифікованих ФКФ, після інкубації в БС 199 також не зазнають значних змін (табл. 6).

Таблиця 6

Фізико-механічні властивості ПУС, структурно модифікованих ФКФ, після інкубації у БС 199

Термін інкубації	ДФП+ГМДА+0,5%ФКФ		ДФП+ДАДФ+0,5%ФКФ	
	σ , МПа	ε , %	σ , МПа	ε , %
до інкубації	4,80±0,11	219±14	2,50±0,04	253±8
1 міс	4,28±0,10	190±4	2,78±0,11	184±10
3 міс	4,23±0,11	257±11	2,90±0,13	241±7
6 міс	4,56±0,08	205±12	2,74±0,08	170±14

Слід зазначити, що всі синтезовані ПУС залишаються біостабільними протягом 6 місяців, що робить можливим використання їх не лише як полімерних покриттів для лікування ран та опіків, а й як імплантаційних матеріалів у реконструктивно-відновлювальній хірургії. Оскільки, зміну плівкових пов'язок при лікуванні ран та опіків зазвичай здійснюють кожні три доби, що пов'язано з інактивацією лікарського препарату, отримані плівкові матеріали можуть бути використані як полімерні покриття більш тривалого використання, оскільки зберігають фізико-механічні властивості під впливом біологічного середовища протягом тривалого терміну дії та проявляють біологічну активність протягом 21 доби.

**ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ТА БІОСУМІСНОСТІ
ПОЛІУРЕТАНСЕЧОВИН З ФОЛАТ-ПОХІДНИМ ФЕРОЦЕНУ
IN VITRO ТА IN VIVO**

З метою встановлення біологічної активності фолат-похідного фeroцену було проведено дослідження його впливу на ріст і розвиток тканинних елементів сполучної тканини методом культури тканин. Були проведені дослідження ФКФ, отриманого за мольного співвідношення ФК:ФКК = 1:1 і ФК:ФКК = 1:2. Згідно з отриманими результатами, у прояві біологічної активності досліджуваних зразків (за площами росту фібробластичних елементів і за тривалістю періодів їх росту) істотних відмінностей не виявлено. Показано, що фолат-похідне фeroцену, внесене до середовища культивування, істотно активує ріст і розвиток клітинних елементів на всіх етапах культивування. Так, міграція і формування зон росту фібробластичних елементів на 3-ю, 7-у і 10-у добу значно перевищують контроль. Відмічається тканиноподібний ріст клітин на 7-у добу дослідження, що свідчить про активацію процесів диференціювання клітинної культури. Також відсутня фаза дегенерації тканинної культури. На пізніх етапах культивування відбувається значний ріст макрофагальних і гістоцитарних елементів, що підтверджує біологічну активність синтезованої сполуки за умов середовища культивування.

Метод культури тканин був також використаний для вивчення біологічної активності синтезованих ПУС, що містять ФКФ, за їх здатністю до стимулювання росту і розвитку фібробластичних елементів, які є основними клітинними елементами, що беруть участь у процесах загоєння тканинних уражень. Були досліджені ПУС, структурно і хімічно модифіковані ФКФ, які характеризувались кращими фізико-механічними показниками: ПУС(ГМДА) (вихідний зразок без ФКФ); ПУС(ГМДА)-1; ПУС(ГМДА)-6 і ДФП+ГМДА+0,5%ФКФ. Для зразків ПУС(ГМДА)-1 і ДФП+ГМДА+0,5%ФКФ спостерігали більш активний ріст фібробластичних елементів, ніж у контролі, що свідчить про їх здатність до стимуляції регенераторних процесів у місці використання.

Вивчення фармакокінетики ФКФ при імплантації зразків ПУС, структурно модифікованих ФКФ

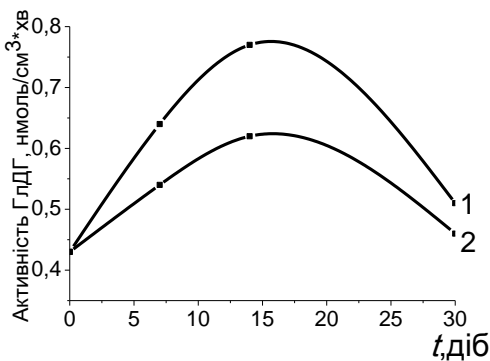


Рис. 7. Активність ГлДГ у сироватці крові щурів:
1 – ДФП+ГМДА+0,5%ФКФ;
2 – ДФП+ДАДФ+0,5%ФКФ

Кількісну оцінку біологічної активності ПУС, структурно модифікованих ФКФ, проводили спектрофотометричним методом за зміною активності ферменту глутаматдегідрогенази у сироватці крові алкоголізованих щурів під впливом пролонгованої форми ФКФ при імплантації зразків на термін 7, 14 і 30 діб (рис 7). З цією метою було розроблено модель ураження печінки шляхом алкогольної інтоксикації експериментальних тварин (жирова дистрофія), оскільки підвищення активності ферменту ГлДГ є маркером патологічного процесу паренхіматозних органів. Досліджували зразки ПУС: ДФП+ГМДА+0,5%ФКФ

(крива 1) і ДФП+ДАДФ+0,5%ФКФ (крива 2). Отримані результати порівнювали зі значеннями активності ферменту ГлДГ у крові здорових щурів (контрольна група). Активність ферменту визначали за зміною оптичної густини (ΔE) НАД-Н₂ за 340 нм за одиницю часу. Встановлено, що активність ГлДГ у сироватці крові дослідних тварин, яким імплантували зразки ПУС, структурно модифіковані ФКФ, поступово зменшується та наближається до норми (0,43 нмоль/см³·хв) і на 30-у добу після імплантації становить 0,51 нмоль/см³·хв для ДФП+ГМДА+0,5%ФКФ і 0,46 нмоль/см³·хв для ДФП+ДАДФ+0,5%ФКФ.

Дослідження динаміки вивільнення ФКФ із ПУС *in vivo*

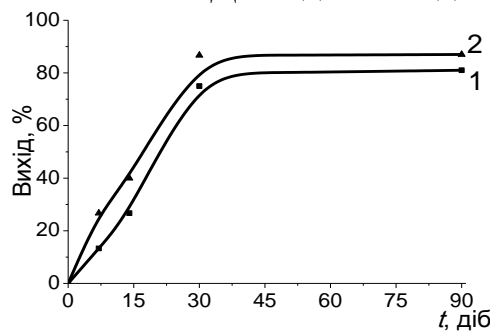


Рис. 8. Динаміка вивільнення ФКФ:
1 – ДФП+ГМДА+0,5%ФКФ;
2 – ДФП+ДАДФ+0,5%ФКФ

Кількість вивільненого ФКФ зі зразків ДФП+ГМДА+0,5%ФКФ і ДФП+ДАДФ+0,5%ФКФ оцінювали за втратою маси при їх імплантації експериментальним тваринам терміном на 7, 14, 30 і 90 діб, яку розраховували за різницею між відомою кількістю ФКФ, введеного у полімер до імплантації, та кількістю кон'югату у полімері після імплантації. Як контроль використовували зразки без ФКФ такої ж маси. Згідно з отриманими результатами, на 7-у добу дослідження зі зразків складу ДФП+ГМДА+0,5%ФКФ вивільняється

13,3 %, а зі зразків ДФП+ДАДФ+0,5%ФКФ – 26,7 % ФКФ від загальної кількості введеного кон'югату (рис. 8). У подальшому триває пролонговане вивільнення ФКФ, яке на 30-ту добу становить 80 і 86,7 % для першого і другого зразка відповідно, що у перерахунку на масу становить 0,0012 – 0,0013 г. Згідно результатів досліджень біологічної активності ФКФ методом культури тканин, така концентрація ФКФ оптимальна для стимуляції процесів регенерації.

Дослідження біосумісності ПУС з ФКФ з використанням гістологічної методики

З метою вивчення біосумісності отриманих полімерних матеріалів проводили імплантацію дослідних зразків експериментальним тваринам терміном на 7, 14, 30 і 90 діб. Об'єктами досліджень були зразки ПУС(ГМДА), ПУС(ГМДА)-1, ПУС(ГМДА)-6 і ДФП+ГМДФ+0,5%ФКФ. Наявність у складі полімерного матеріалу ФКФ сприяла істотному скороченню періоду формування сполучнотканинної капсули навколо імплантованих зразків, приводила до зменшення реакції мікроциркуляторного русла в місці розміщення імплантата, сприяла прискоренню процесів загоєння на всіх термінах дослідження.

За результатами гістологічних досліджень, полімерні матеріали з ФКФ нетоксичні, не викликають гострої та хронічної запальної реакції та мають високий рівень біологічної сумісності. Таким чином, біологічно активна дія синтезованих ПУС, як структурно, так і хімічно модифікованих ФКФ, проявляється у стимуляції процесів росту, розвитку і диференціювання фібробластичних елементів. Це, в свою чергу, приводить до зменшення запальних процесів у місці імплантації на ранніх термінах дослідження, до прискорення процесів регенерації.

ВИСНОВКИ

Аналіз літературних даних показав перспективність створення біологічно активних матеріалів на основі поліуретансечовин, що містять фолат-похідне фероцену, як плівкових матеріалів для лікування ран та опіків, здатних стимулювати процеси регенерації. Отримані в роботі результати дають підставу зробити такі основні висновки:

1. Запропоновано два способи модифікації поліуретансечовин на основі діізоціанатного форполімеру і діамінів різної будови (1,6-гексаметилендіамін або 4,4'-діамінодифенілметан) фолат-похідним фероцену: хімічна модифікація (шляхом реакції NCO-груп діізоціанатного форполімеру з COOH-групами ФКФ на стадії формування полімеру) та структурна модифікація ПУС (шляхом введення ФКФ у полімерну матрицю як наповнювача).

2. Встановлено, що, незалежно від способу модифікації, введення 0,5 % мас. ФКФ у ПУС приводить до набуття полімером біологічної активності, яка полягає у стимуляції процесів тканинної регенерації.

3. Встановлено, що залежність фізико-механічних властивостей поліуретансечовин від вмісту фолат-похідного фероцену має екстремальний характер, з максимумом міцності при розриві (4,26 МПа), характерним для зразків, синтезованих на основі діізоціанатного форполімеру, подовженого 1,6-гексаметилендіаміном і модифікованого ФКФ у кількості 0,06 моль (3 % мас.). Показано, що варіюванням вмісту фолат-похідного фероцену і використанням різних діамінів (аліфатичного або ароматичного) можна отримувати полімерні

матеріали різної структури та властивостей.

4. Встановлено, що структурна модифікація ПУС фолат-похідним фероцену, не приводить до суттєвих змін фізико-механічних і теплофізичних властивостей отриманих матеріалів. Показано, що наявність ФКФ у складі полімерного матеріалу приводить до незначного підвищення міцності при розриві і відносного подовження які становлять 4,80 МПа і 219 % для зразків ДФП+ГМДА+0,5%ФКФ відповідно.

5. Встановлено, що інкубація ПУС, структурно і хімічно модифікованих фолат-похідним фероцену, протягом 180 діб у модельному біологічному середовищі 199 істотно не впливає на зміну фізико-механічних і теплофізичних властивостей ПУС, що робить можливим їх використання протягом тривалого часу.

6. За результатами медико-біологічних досліджень встановлено, що зразки ПУС, які містять фолат-похідне фероцену – це біологічно активні та біосумісні матеріали, які можуть бути рекомендовані для подальшого впровадження в медичну практику як плівкові покриття для лікування ран і опіків. Їх біологічно активна дія полягає в стимуляції росту, розвитку і диференціювання клітинних елементів сполучної тканини, що, у свою чергу, приводить до прискорення процесів регенерації.

Перелік літературних джерел, на які зроблено посилання в авторефераті:

1. Carboxylation of aromatic compounds: ferrocenecarboxylic acid / P. C. Reeves // Organic syntheses. – 1988. – Vol. 6. – P. 625–628.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Розробка методу синтезу фолат-кон'югованого фероцену / Л. В. Макеєва, І. І. Гладир, Р. А. Рожнова, І. Б. Демченко // Доповіді НАН України. – 2013. – №1. – С. 132-137. *Дисертантка брала участь в отриманні та дослідженні кон'югату, аналізі результатів, написанні та оформленні статті.*

2. Синтез і властивості нових поліуретансечовин, які містять в структурі фолат-кон'югований фероцен / Л. В. Макеєва, І. І. Гладир, Р. А. Рожнова, Н. А. Галатенко // Полімерний журнал. – 2014. – Т. 36, № 2. – С. 181–187. *Дисертантка брала участь у синтезі полімерів та їх дослідженні, обговоренні результатів, оформленні статті.*

3. Біологічно активні поліуретансечовини з фізично іммобілізованим фолат-кон'югованим фероценом / Л. В. Макеєва, І. І. Гладир, Р. А. Рожнова, Н. А. Галатенко, Т. Ю. Закашун, В. П. Гриценко // Доповіді НАН України. – 2014. – №10. – С. 131–135. *Дисертантка брала участь у синтезі зразків, обговоренні результатів, написанні статті.*

4. Вивчення біологічної активності та біосумісності поліуретансечовин з фізично іммобілізованим фолат-кон'югованим фероценом / Л. В. Макеєва, І. І. Гладир, Р. А. Рожнова, Д. В. Кулеш, Т. Ю. Закашун, В. П. Гриценко // Полімерний журнал. – 2014. – Т. 36, № 4. – С. 434–439. *Дисертантка брала участь в отриманні полімерів, обговоренні результатів, оформленні статті.*

5. Synthesis of bioactive folate-ferrocene conjugate / L. Makeieva, I. Gladyr, R. Rozhnova, N. Galatenko // Chemistry and Chemical Technology. – 2014. – V. 8, № 4. – P. 395–400. *Дисертантка брала участь у плануванні експерименту, отриманні кон'югату, обговоренні отриманих результатів, написанні статті.*

6. Пат. 103450 Україна МПК⁸ C2 C07F 17/00, A61K 31/495. Фолат-

кон'югований фероцен як біологічно активна сполука медичного призначення / Р. А. Рожнова, І. І. Гладир, Л. В. Макеєва, Н. А. Галатенко – № а 2013 01370; заявл. 05.02.2013; опубл. 10.10.2013. – Бюл. №19. *Дисертантка брала участь в отриманні сполуки, дослідженні і обговоренні результатів, написанні заявки.*

7. Биологическая активность фолат-конъюгированного ферроцена / И. Б. Демченко, Н. А. Галатенко, Л. В. Макеева, Р. А. Рожнова, Л. Ф. Нарожайко, И. И. Гладырь // Доповіді НАН України. – 2013. – №3. – С. 143–149.

8. Дослідження біосумісності та біологічної активності нових полімерних матеріалів на основі поліуретансечовин з іммобілізованим фолат-кон'югованим фероценом для медицини / Д. В. Кулеш, Л. В. Кулик, І. І. Гладир, Р. А. Рожнова, Л. Ф. Нарожайко, І. М. Кебуладзе // Пластична, реконструктивна і естетична хірургія. – 2015. – №1. – С.56–62.

9. Синтез фолат-кон'югованих фероценів / Л.В. Макеєва, І.І. Гладир, Р.А. Рожнова, І.Б. Демченко // VI науково-технічна конференція «Поступ у нафтогазопереробній та нафтохімічній промисловості» 25-28 квітня, 2012 р.: зб. тез доп. – Львів, 2012. – С. 230.

10. Синтез фероценів, кон'югованих фолієвою кислотою / І.І. Гладир, Л.В. Макеєва, Р.А. Рожнова, І.Б. Демченко // VI Всеукраїнська наукова конференція студентів, аспірантів та молодих вчених з міжнародною участю, Донецьк, 12-15 березня 2012 р.: зб. тез доп. – Донецьк, 2012. – С. 162.

11. Фолат-кон'юговані фероцени для медицини / Л.В. Макеєва, І.І. Гладир, Р.А. Рожнова // Науково-практична конференція «YouthNanoBioTech-2012. Молодіжний форум з нанобіотехнологій», Київ, 15-16 травня 2012 р. – Український науково-медичний молодіжний журнал, К. : 2012. – С. 112. – (Спецвип.: №2, 2012).

12. Синтез та дослідження фолат-кон'югованих фероценів / Л.В. Макеєва, І.І. Гладир, Р.А. Рожнова // VII відкрита українська конференція молодих вчених з високомолекулярних сполук ВМС-2012, Київ, 15-18 жовтня, 2012 р.: тези доп. – Київ, 2012. – С. 33.

13. Folate-ferrocene conjugate for medicine / L.V. Makeieva, I.I. Gladyr, R.A. Rozhnova, I.B. Demchenko // Современные проблемы науки о полимерах: Восьмая Санкт-Петербургская конф. молодых ученых с междунар. участием, 12-15 ноября 2012 г.: тезисы докл. – Санкт-Петербург, 2012. – С. 125.

14. Синтез поліуретансечовин з іммобілізованим фолат-кон'югованим фероценом / Л.В. Макеєва, І.І. Гладир, І.Б. Демченко // VII Всеукраїнська наукова конференція студентів, аспірантів та молодих вчених з міжнародною участю «Хімічні проблеми сьогодення», Донецьк, 11-14 березня 2013 р.: зб. тез доп. – Донецьк, 2013 – с. 145.

15. Метод синтезу фероцену, кон'югованого фолієвою кислотою / Л.В. Макеєва, І.І. Гладир, Р.А. Рожнова, Н.А. Галатенко // П'ята Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання – 2013», Харків, 22-25 квітня 2013 р.: тези доп. – Харків, 2013. – с. 190-191.

16. Фолат-кон'югований фероцен: синтез і дослідження біологічної активності / Л.В. Макеєва // Матеріали XI Всеукраїнської конференції молодих вчених та студентів з актуальних питань сучасної хімії, Дніпропетровськ, 3-5 червня 2013 р. – Дніпропетровськ, 2013. – с. 80.

17. Synthesis and bioactivity of new compound – folate-ferrocene conjugate / L.V. Makeieva, I.I. Gladyr, R.A. Rozhnova, N.A. Galatenko // Nanotechnology and nanomaterials: International research and practice Conf., August 29 – September 1, 2013. – Bukovel, 2013. – P. 276.

18. Синтез поліуретансечовин, які містять у своїй структурі фолат-кон'югований фероцен / Л.В. Макеєва, І.І. Гладир, Р.А. Рожнова, Н.А. Галатенко // XIII Укр. конф. з високомолекулярних сполук, 7-10 жовтня 2013 р.: тези доп. – К., 2013. – С. 242–244.

19. Полімерні матеріали з хімічно іммобілізованим фолат-кон'югованим фероценом / Л.В. Макеєва, І.І. Гладир, Р.А. Рожнова, І.Б. Демченко // VIII Всеукраїнська наукова конференція студентів, аспірантів та молодих вчених з міжнародною участю «Хімічні проблеми сьогодення», Донецьк, 11-14 березня 2014 р.: зб. тез доп. – Донецьк, 2014. – С. 145.

20. Поліуретансечовини з фізично іммобілізованим фолат-кон'югованим фероценом і дослідження їх біологічної активності / Л.В. Макеєва, І.І. Гладир, Т.Ю. Закашун, В.П. Гриценко, Р.А. Рожнова // Матеріали IV регіональної науково-практичної конференції «Житомирські хімічні читання – 2014». – Житомир, ЖДУ, 2014. – С. 35-39.

21. New polyurethane ureas with folate-ferrocene conjugate for medicine / L.V. Makeieva, I.I. Gladyr, R.A. Rozhnova, N.A. Galatenko, T.U. Zakashun // VIII Ukrainian-polish conference «Polymers of special applications», October 01-04, 2014. – Bukovel, 2014. – P. 81.

22. Дослідження біосумісності поліуретансечовин з фолат-кон'югованим фероценом медичного призначення / Л.В. Макеєва, І.І. Гладир, В.П. Гриценко, Р.А. Рожнова // Актуальні проблеми сучасної медицини: VI (68) міжнар. наук.-практ. конгрес студентів та молодих вчених, 15-17 жовтня 2014 р. – Український науково-медичний молодіжний журнал, К., 2014. – С. 48. – (Спецвип.: №4, 2014).

23. Bioactive folate-ferrocene conjugate / L.V. Makeieva, R.A. Rozhnova, N.A. Galatenko, I.I. Gladyr // The 2nd CEEP Workshop on Polymer Science, October 24-25, 2014. – Iasi, Romania, 2014. – P. 169–173.

24. Дослідження біологічної активності поліуретансечовин з фолат-кон'югованим фероценом / Л.В. Кулик, І.І. Гладир, Р.А. Рожнова, Л.Ф. Нарожайко // VII Міжнародній науково-технічній конференції студентів, аспірантів та молодих вчених «Хімія та сучасні технології»: тези доп. – Дніпропетровськ, 2015. – С. 28–29.

25. Дослідження біосумісності поліуретансечовин з хімічно іммобілізованим фолат-кон'югованим фероценом / Д.В. Кулеш, Л.В. Кулик, І.І. Гладир, Р.А. Рожнова // VII Міжнародній науково-технічній конференції студентів, аспірантів та молодих вчених «Хімія та сучасні технології»: тези доп. – Дніпропетровськ, 2015. – С. 97–98.

26. Вивчення впливу модельного біологічного середовища на властивості полімерних матеріалів з хімічно іммобілізованим фолат-кон'югованим фероценом / Л.В. Кулик, І.І. Гладир, Р.А. Рожнова, Н.А. Галатенко // Фундаментальні та прикладні дослідження в сучасній хімії : матеріали II Міжнародної заочної науково-практичної конференції молодих учених (Ніжин, 10 квітня 2015 р.) / за заг. ред. В.В. Суховєєва. – Ніжин : НДУ ім. Миколи Гоголя, 2015. – С. 132–136.

АНОТАЦІЯ

Кулик Л.В. Синтез і властивості біологічно активних поліуретансечовин, що містять фолат-похідне фероцену. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.06 – хімія високомолекулярних сполук. – Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України, Київ, 2016.

Дисертація присвячена синтезу полімерних матеріалів на основі поліуретансечовин і фолат-похідного фероцену для використання в медицині як біологічно активних покриттів для лікування ран та опіків.

Отримано фолат-похідне фероцену через стадію синтезу фероценкарбонової кислоти, досліджено його будову методами ІЧ- та ¹Н ЯМР-спектроскопії, методом культури тканин доведено його біологічну активність. Синтезовано ряд поліуретансечовин, хімічно модифікованих 0,01, 0,03, 0,06 і 0,09 моль фолат-похідного фероцену, шляхом взаємодії карбоксильних груп фолат-похідного фероцену з ізоціанатними групами діізоціанатного форполімеру (отриманого на основі поліоксипропіленгліколю і 2,4-;2,6-толуїлендіізоціанату) з наступним подовженням поліуретанового ланцюга діаміном (1,6-гексаметилендіаміном або 4,4'-діамінодифенілметаном). Встановлено, що полімерні матеріали, що містять фолат-похідне фероцену, біосумісні, біологічно активні і можуть бути запропоновані до використання як покриття для лікування ран та опіків.

Ключові слова: фолат-похідне фероцену, поліуретансечовини, структурна і хімічна модифікація, біологічна активність, біосумісність.

АННОТАЦИЯ

Кулик Л.В. Синтез и свойства биологически активных полиуретанмочевин, содержащих фолат-производное ферроцена. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.06 – химия высокомолекулярных соединений. – Институт химии высокомолекулярных соединений НАН Украины, Киев, 2016.

Диссертация посвящена синтезу полимерных материалов на основе полиуретанмочевин и фолат-производного ферроцена для использования в медицине в качестве биологически активных покрытий для лечения ран и ожогов.

Получено фолат-производное ферроцена через стадию синтеза фероценкарбоновой кислоты, изучено его строение методами ИК- и ¹Н ЯМР-спектроскопии. Методом культуры ткани доказано, что биологическая активность ФКФ проявляется в стимуляции роста, развития и дифференцирования клеточных элементов соединительной ткани, что приводит к ускорению процессов регенерации.

Синтезировано ряд полиуретанмочевин, химически модифицированных 0,01, 0,03, 0,06 и 0,09 моль фолат-конъюгированного ферроцена, путем взаимодействия карбоксильных групп фолат-производного ферроцена с изоцианатными группами диізоціанатного форполімера (полученного на основі поліоксипропіленгліколя і 2,4-;2,6-толуїлендіізоціаната) с последующим удлинением полиуретановой цепи диаміном (1,6-гексаметилендіаміном или 4,4'-диамінодифенілметаном).

Выполнено структурную модификацию ПУМ фолат-производным ферроцена и получено биологически активные полимерные материалы, структурно

модифицированные 0,5 % мас. ФКФ. Показано влияние фолат-производного ферроцена в составе полиуретанмочевин на физико-механические, физико-химические и теплофизические свойства полимерных материалов. Согласно проведенным исследованиям установлена зависимость свойств полимеров от количества введенного фолат-конъюгированного ферроцена и строения диамина.

Установлено, что полученные полиуретанмочевины биостабильны к влиянию модельной биологической среды 199 и условиям имплантационного теста как на ранних (7 суток), так и на поздних сроках наблюдения (6 месяцев). Доказано, что полимерные материалы, содержащие фолат-производное ферроцена, биосовместимы, биологически активны и могут быть предложены для использования в качестве покрытий для лечения ран и ожогов.

Ключевые слова: фолат-производное ферроцена, полиуретанмочевины, структурная и химическая модификация, биологическая активность, биосовместимость.

SUMMARY

Kulyk L.V. Synthesis and properties of biologically active polyurethane ureas containing folate-derivative of ferrocene. – Manuscript.

Thesis for scientific degree of Candidate of Sciences (Philosophy Doctor) in speciality 02.00.06 – macromolecular chemistry. – Institute of Macromolecular Chemistry of NAS of Ukraine, Kyiv, 2016.

The thesis is devoted to synthesis of the polymeric materials, based on polyurethane ureas and folate- derivative of ferrocene, for usage in medicine as coatings for the treatment of wounds and burns.

Folate-derivative of ferrocene was received through the stage of ferrocene carboxylic acid synthesis. Its structure was investigated by IR- and ^1H NMR-spectroscopy methods, its bioactivity was proved by tissue culture method. The series of polyurethane ureas, chemically modified by folate-derivative of ferrocene in an amount of 0,01, 0,03, 0,06, and 0,09 mol, were obtained by carboxylic groups of folate-ferrocene conjugate and isocyanate groups of diisocyanate prepolymer (based on polioksipropilene glycol and 2,4-; 2,6-tolyilenediisocyanate) interaction, followed by polyurethane chain elongation by diamine (1,6-hexamethylenediamine or 4,4'-diaminodiphenylmethane). It was established, that polymers, containing folate-derivative of ferrocene, are biocompatible, bioactive and can be proposed for usage as coatings for wounds and burns treating.

Key words: folate-derivative of ferrocene, polyurethane ureas, structural and chemical modification, biological activity, biocompatibility.