

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
Кабардино-Балкарский государственный университет им.
Х.М. Бербекова**

На правах рукописи

Эльчепарова Светлана Анатольевна

**НОВЫЕ МЕТАЛЛОСОДЕРЖАЩИЕ КОМПОЗИТЫ
НА ОСНОВЕ ДИАЛЬДЕГИДЦЕЛЛЮЛОЗЫ И АКРИЛАТНЫХ
ПРОИЗВОДНЫХ ГУАНИДИНА**

Специальность 02.00.06 - высокомолекулярные соединения

диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
доктор химических наук, доцент
Хаширова Светлана Юрьевна

Нальчик – 2014

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	10
1.1 Целлюлоза: структура и свойства	10
1.2 Химические превращения целлюлозы под действием окислителей	20
1.3 Целлюлоза и ионные жидкости	22
1.3.1 Химическая модификация целлюлозы в ионных жидкостях	24
1.4 Получение и свойства целлюлозных металлосодержащих композитов	27
1.4.1 Адсорбционные свойства металлосодержащих полимерных адсорбентов на основе природных полисахаридов	38
1.5 Биологически активные полимерные материалы	41
1.6 Полимерные системы с контролируемым высвобождением биологически активных веществ	43
ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	51
2.1 Исходные реагенты и растворители	51
2.2 Синтез исходных мономеров	52
2.2.1 Синтез акрилатгуанидина	52
2.2.2 Синтез метакрилат гуанидина	53
2.2.3 Синтез метакрилоилгуанидина	53
2.2.4 Синтез метакрилоилгуанидин гидрохлорида	54
2.3 Получение диальдегидцеллюлозы	55
2.4 Методика получения композиционных материалов	55
2.5 Методика получения металлосодержащих композиционных материалов	56
2.6 Физико-химические методы исследования синтезированных соединений	57

2.7 Методика оценки бактерицидной активности мономеров, полимеров и композиционных материалов	57
ГЛАВА 3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	59
3.1 Синтез новых металлосодержащих композитов на основе диальдегидцеллюлозы и акрилатных производных гуанидина	59
3.2 Исследование структуры металлосодержащих композитов, полученных методом <i>in situ</i>	69
3.3 Исследование структуры металлосодержащих композитов, полученных выдерживанием в растворах солей переходных металлов	73
3.4 Термические исследования металлосодержащих композитов ДАЦ/АГ(МАГ, МГГХ).	78
3.5 Механизм растворения диальдегидцеллюлозы в акрилатных производных гуанидина	86
3.6 Микроструктура металлосодержащих композитов	90
3.7 Биологически активные свойства металлосодержащих композитов диальдегидцеллюлозы с акрилатными производными гуанидина	97
ВЫВОДЫ	100
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	102

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:

АГ – акрилатгуанидина

АК – акриловая кислота

БАВ – биологически активное вещество

БМИМС1 – 1-бутил-3-метилимидазол хлорид

ГГХ – гидрохлорид гуанидина

ГЦП – гидратцеллюлозная пленка

ДАЦ – диальдегидцеллюлоза

ДМСО – диметилсульфоксид

ДМФА – N,N'-диметилформамид

ДСК – дифференциально-сканирующая калориметрия

ИЖ – ионная жидкость

ИЖКТ – ионная жидкость с комнатной температурой

КФК – 3 – колориметр фотоэлектрический концентрационный

КЦ – карбоксицеллюлоза

КЦГ – карбоксицеллюлоза, окисленная в газовой фазе

ЛВ – лекарственное вещество

МАГ – метакрилат гуанидина

МАК – метакриловая кислота

МГ – метакрилоилгуанидина

МГГХ – метакрилоилгуанидин гидрохлорида

МКЦ – микрокристаллическая целлюлоза

ММ – молекулярная масса

ММР – молекулярно – массовое распределение

НЧ – наночастица

«о.с.ч.» – особо чистый

ПАВ – поверхностно – активное вещество

ПАГ – полиакрилат гуанидина

ПВП – поли-N-винил-2-пирролидон

ПМАГ – полиметакрилатгуанидина

ППР – поверхностный плазмонный резонанс

ПСА – персульфат аммония

ПЦ – порошковая целлюлоза

ПЭГ – полиэтиленгликоль

ПЭМ снимки – просвечивающая электронная микроскопия

РФА – рентгенофазовый анализ

РФЭС – рентгеновская фотоэлектронная спектроскопия

РЭМ – растровая электронная микроскопия

СК – степень кристалличности

СП – степень полимеризации

СЭМ – сканирующая электронная микроскопия

ТГА – термогравиметрической анализ

«х.ч.» – химически чистый

«ч.д.а.» – чистый для анализа

ЯМР – ядерно – магнитный резонанс

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы. В настоящее время полимерные материалы широко используются для включения в них ионов металлов, которые придают им уникальные свойства и открывают новые области применения. В то время как перечень синтетических полимеров для получения металлосодержащих композитов достаточно велик, природный полимер – целлюлоза редко используется для этих целей в связи с нерастворимостью в большинстве растворителей. Универсальным подходом к решению этой проблемы является структурная и химическая модификация целлюлозы, позволяющая расширить ее потенциальные возможности. Особый интерес для эффективной реализации этого подхода представляют гуанидинсодержащие полимеры акрилового ряда, способные к взаимной иммобилизации с диальдегидцеллюлозой в результате полимеризации *in situ*. Совмещение процессов получения данного композита с одновременным включением в него металлических частиц может стать наилучшим решением задачи получения водорастворимых металлополимерных композитов с биологически активными свойствами. Полимерные композиты и металлокомпозиты на основе акрилатных производных гуанидина и диальдегидцеллюлозы практически не изучены. Поэтому целенаправленные исследования в области их синтеза, поиска закономерностей и особенностей их образования и выявления практически важных свойств, несомненно, современны и значимы для науки и практики.

Цель работы: синтез, исследование структуры, физико-химических свойств и биологической активности новых металлосодержащих композиционных материалов на основе диальдегидцеллюлозы и акрилатных производных гуанидина.

Для достижения поставленной цели решались **следующие задачи:**

- получение новых композиционных материалов на основе диальдегидцеллюлозы и ионогенных производных гуанидина – акрилата

гуанидина, метакрилата гуанидина, метакрилоилгуанидин гидрохлорида в присутствии катионов переходных металлов Co^{2+} , Cu^{2+} , Ni^{2+} методом радикальной полимеризации *in situ*;

- исследование структуры и физико-химических свойств металлополимерных композиционных материалов;
- определение размера и дисперсности частиц металлов в композиционном материале;
- исследование биологически активных свойств синтезированных композиционных материалов.

Научная новизна:

Развито перспективное научное направление в химии высокомолекулярных соединений – создание на основе диальдегидцеллюлозы и акрилатных производных гуанидина новых саморегулирующихся систем, в которых одновременно протекают синтез полимерного композита и процесс зарождения и роста наночастиц металлов.

Впервые выявлено, что акрилат и метакрилат гуанидина способны выступать в качестве ионных жидкостей для прямого растворения целлюлозы.

Впервые получены наночастицы Co^{2+} , Cu^{2+} , Ni^{2+} стабилизированные в матрице полимерного композиционного материала на основе диальдегидцеллюлозы и акрилатных производных гуанидина.

Оценена антимикробная активность новых полимерных композитов в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов и исследован механизм их бактерицидного действия.

Получены и охарактеризованы новые водорастворимые металлосодержащие полимерные композиты на основе диальдегидцеллюлозы и акрилата/метакрилата гуанидина с биологически активными свойствами.

Практическая значимость работы. Синтезированные новые металлосодержащие полимерные композиты на основе

диальдегидцеллюлозы и акрилатных производных гуанидина могут быть перспективными для создания нового поколения лекарственных препаратов, а также их инкапсулирования. Полифункциональность разработанных полимерных материалов открывает возможность их использования как удобной и высоко функциональной платформы для множества биомолекул и лекарств различного действия, которые могут быть прикреплены к их поверхности, погружены в гидрофобную область или заключены во внутреннем пространстве. До сих пор полимеры различной структуры для создания наноконтейнеров рассматриваются изолированно. Наноконпозиты на основе диальдегидцеллюлозы и гуанидинсодержащих полимеров совмещают в себе 2 типа структур, используемых для создания наноконтейнеров, и могут значительно повысить эффективность нанокапсулирования.

Установленная способность акрилата и метакрилата гуанидина растворять диальдегидцеллюлозу позволяет рекомендовать эти соединения для получения водорастворимых биологически активных производных целлюлозы.

Положения, выносимые на защиту.

- методом радикальной полимеризации *in situ* диальдегидцеллюлозы с акрилатными производными гуанидина в водных растворах солей переходных металлов возможен синтез полимерных металлосодержащих наноконпозитов с архитектурой «микрокапсулированная наночастица в полимерной оболочке».

- акрилат и метакрилат гуанидина могут выступать в качестве ионных жидкостей для прямого растворения диальдегидцеллюлозы.

- варьирование структуры гуанидинсодержащих ионогенных мономеров при радикальной полимеризации в межфибриллярных пространствах диальдегидцеллюлозы в водных растворах солей переходных металлов позволяют управлять растворимостью в воде, биологически

активными свойствами и размером частиц металлов в композиционном материале.

- композиционные материалы на основе диальдегидцеллюлозы и акрилатных производных гуанидина являются перспективными в качестве полимерных матриц для стабилизации и структурной организации наночастиц металлов.

Достоверность и обоснованность данных и выводов, представленных в диссертации, подтверждается хорошей воспроизводимостью и согласованностью экспериментальных результатов, полученных с использованием совокупности современных методов исследования структуры и физико-химических свойств полученных материалов.

Личный вклад автора состоит в определении стратегических направлений выполнения работы, непосредственном участии в выполнении экспериментальных исследований, трактовке и обобщении полученных результатов.

Апробация работы. Основные результаты работы доложены и обсуждены на следующих российских и международных научных конференциях: Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Перспектива-2013», «Перспектива-2014» (Нальчик, 2013, 2014), IX и X Международной научно-практической конференции «Новые полимерные композиционные материалы» (Нальчик, 2013, 2014), Материалы международной научно-практической конференции: «Химия: состояние, перспективы развития» (Грозный, 2014).

Публикации. По результатам выполненных исследований опубликовано 9 работ, в том числе 3 статьи в российских рецензируемых журналах и 1 статья в зарубежном сборнике научных трудов.

ГЛАВА 1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1 Целлюлоза: структура и свойства

Целлюлоза является биоразлагаемым и возобновляемым полимером и представляет большую значимость в жизнедеятельности человека. Важнейшее сырье для производства химической продукции (нефть, природные газы, ископаемые угли), несмотря на высокую стоимость, расходуются во все возрастающем объеме и невосполнимо. Вместе с тем, запасы дешевого целлюлозного сырья в нашей стране практически не исчерпаны и регулярно восполняются. Это обуславливает целесообразность и необходимость использования целлюлозы в различных отраслях хозяйства. К таким отраслям относится производство бумаги, строительных и текстильных материалов (природных и искусственных). Также целлюлозные материалы применяют в производстве пленочных материалов (в первую очередь киноплёнки, лаков и пластмасс).

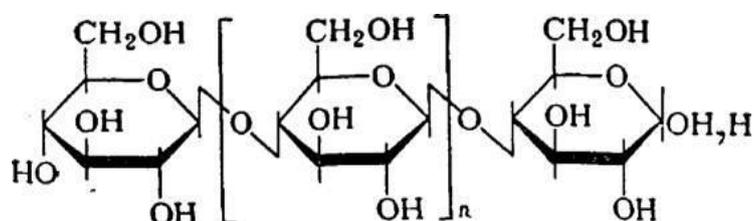
Современным направлением в химии целлюлозы для получения продуктов с новыми заранее заданными свойствами является ее модификация, позволяющая устранять недостатки, присущие природной целлюлозе. Различают структурную [1] и химическую [2] модификации целлюлозы. К структурным модификациям целлюлозы относится микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ), нашедшая самое разнообразное практическое применение [3, 4]. Вместе с этим, химические производные МКЦ, за исключением ее нитратов [5, 6] и диальдегидцеллюлозы (ДАЦ) [7,8], фактически не изучены. В то же время новые производные целлюлозы, обладающие такими ценными свойствами, как биологическая активность, термоустойчивость, ионообменность и другие, синтезируют через ДАЦ [9], электрофильные группы которой могут вступать во взаимодействие с широким классом нуклеофильных соединений.

Современная теория строения целлюлозы отвечает на следующие основные вопросы [10-12]:

- Строение макромолекул целлюлозы: химическое строение элементарного звена и макромолекулы в целом; конформация макромолекулы и ее звеньев.

- Молекулярная масса целлюлозы и ее полидисперсность.
- Структура целлюлозы: равновесное фазовое состояние целлюлозы (аморфное или кристаллическое); типы связей между макромолекулами; надмолекулярная структура; структурная неоднородность целлюлозы; структурные модификации целлюлозы.

Строение макромолекулы целлюлозы может быть представлено формулой:

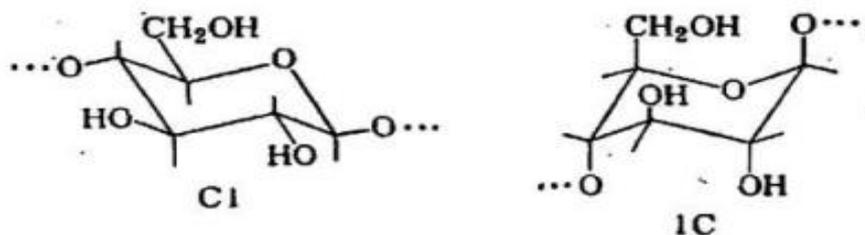


Справедливость этой формулы подтверждается данными частичного кислотного и ферментативного гидролиза, ацетолиза, периодатного окисления, ИК - спектроскопии и поляриметрии. Точность методов, достигнутая в настоящее время, позволяет считать, что другие типы связей в молекуле целлюлозы встречаются не чаще, чем одна на 1000 моносахаридных остатков.

Регулярность строения полимерной цепи и строго определенная конфигурация асимметрических углеродных атомов позволяют отнести целлюлозу к стереорегулярным полимерам.

Существенное значение при исследовании строения макромолекулы целлюлозы имеет конформация пиранозного цикла в макромолекуле. Так же, как у производных циклогексана, пиранозный цикл для уменьшения внутренних напряжений может принимать конформацию (форму) ванны или кресла. Так как в пиранозном цикле имеется атом кислорода, то возможны две конформации кресла (С) и шесть конформаций ванны (В). Необходимо отметить, что при одном и том же строении элементарного звена в

зависимости от конформации пиранозного цикла меняется пространственная ориентация заместителей (ОН-групп) в цикле. Гидроксильные группы в элементарном звене могут быть расположены экваториально, т. е. в плоскости кольца, или аксиально - перпендикулярно к этой плоскости:



Гидроксильные группы, которые находятся в аксиальном и в экваториальном положениях, обладают различной реакционной способностью. Этерификации подвергаются гидроксильные группы, которые находятся в экваториальном положении, так как для этих групп стерические осложнения для осуществления реакции более благоприятны. Для α -D-глюкопиранозы и ее производных (в том числе и для целлюлозы) наиболее энергетически выгодной формой является конформация кресла C1, где все гидроксильные группы находятся в экваториальном положении.

Макромолекула целлюлозы состоит из большого числа остатков D-глюкопиранозы, находящихся в конформации кресла C1, соединенных между собой 1,4-Р-гликозидными связями. Однако различные химические и физические воздействия могут привести к переходу звеньев в другую конформацию. Многие данные о химическом строении макромолекул целлюлозы и о строении элементарных звеньев, из которых состоит макромолекула, можно формулировать следующим образом:

- Элементарным звеном макромолекулы целлюлозы является ангидро – D-глюкоза. Это доказывается работами [13, 14] по исследованию продуктов полного гидролиза целлюлозы. При полном гидролизе целлюлозы выделена D-глюкоза с выходом до 96 - 98% от теоретического.

- Элементарное звено в макромолекуле целлюлозы содержит три свободные гидроксильные группы. Это доказывается тем, что при любых

реакциях этерификации целлюлозы удается получить в качестве продуктов полной этерификации только трехзамещенные эфиры целлюлозы.

Гидроксильные группы в элементарном звене макромолекулы находятся у 2-го, 3-го и 6-го атомов углерода. Это доказано идентификацией основного продукта, полученного при гидролизе триметилцеллюлозы, как 2,3-6-три-0-метил-0-глюкозы, а также рядом других методов. Из этого следует, что глюкозные остатки должны быть связаны либо 1,4-гликозидными группами, либо 1,5-гликозидными связями.

В настоящее время в литературе встречаются шесть полиморфных модификаций целлюлозы: I, II, III, III, IVI и IVII [1, 4].

Работы по рентгеновской и электронной дифракции объяснили строение элементарных ячеек полиморфов целлюлозы I—IV. Обнаружено, что полиморфы можно разделить на 2 группы: те, у которых элементарные ячейки подобны элементарной ячейке нативной целлюлозы (I, III и IVI), и те, у которых элементарные ячейки подобны целлюлозе II (II, III и IVII).

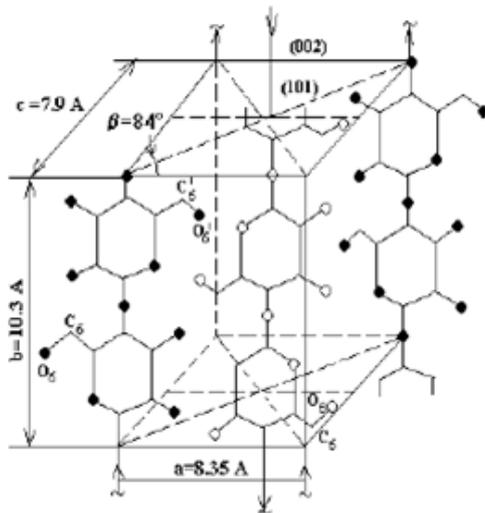


Рисунок 1 – Элементарная ячейка модели Meyer-Misch

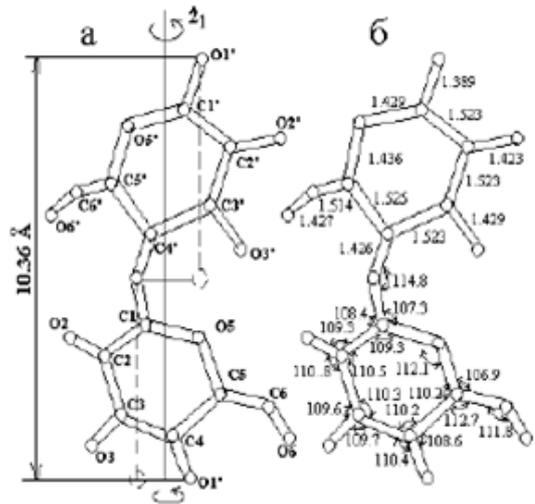


Рисунок 2 – Модель целлюлозной цепочки [3]:

а) Обозначения атомов в целлюлозном фрагменте;

б) Длины и углы связей в цепочке

Целлюлоза I – модель структуры нативной целлюлозы, является модификацией, которая встречается в природных материалах и большинстве древесных целлюлоз. Результаты всех исследований подтверждались на основе модели Meyer - Misch [15]. Две цепи, входящие в состав элементарной ячейки, могут идти параллельно и антипараллельно [16, 17]. Последний вариант показан на рисунке 1. Эта структура целлюлозы обозначалась как целлюлоза I. Последовательно расположенные глюкопиранозные звенья цепочки ориентированы относительно оси b по-разному. Впоследствии такая модель строения была названа антипараллельной. В модели Meyer и Misch длине двух глюкопиранозных звеньев, образующих целлобиозный фрагмент, соответствовал период идентичности b . Данные исследователи выяснили, что, длина полностью вытянутого целлобиозного остатка больше, чем период элементарной ячейки b , предположив, что он изогнут. В настоящее время установлены размеры и форма целлюлозной цепочки (рис. 2), которая лежит в основе моделей кристаллической структуры целлюлозы.

Кристаллическая структура нативной целлюлозы состоит из двух различных кристаллических модификаций: $I\alpha$ и $I\beta$. Присутствие двух кристаллических фаз в нативной целлюлозе было доказано также методами дифракции электронов [18], инфракрасной спектроскопии [19] и микродифракции электронов [20]. Согласно данным работам и компьютерным моделям, созданным в [21 – 30], с целлюлозой $I\alpha$ была идентифицирована одноцепочечная триклинная элементарная ячейка со следующими размерами: $a = 6,74$, $b = 5,93$, $c = 10,36$ А, $\alpha = 117^\circ$, $\beta = 113^\circ$, $\gamma = 81^\circ$. Пространственная группа симметрии $P1$. Структура фазы $I\beta$ описывается моноклинной элементарной ячейкой с размерами: $a = 8,01$, $b = 8,17$, $c = 10,36$ А, $\gamma = 97,3^\circ$. Пространственная группа симметрии $P21$. Параллельные и антипараллельные модели пространственного расположения атомов в $I\alpha$ и $I\beta$ фазах были построены в [23 – 32] двумя методами: методом молекулярной механики с использованием пластичной модели пространственного расположения атомов в кольцах и методом PLMR, предложенным

Пертсиным и Китайгородским [21, 22], в котором сохраняется жесткая структура кольца. Исходная конфигурация была построена методом компьютерной графики с учетом стереохимических соотношений.

Было показано [23], что в одноцепочной модели целлюлозы I α цепочки упакованы параллельно (рис. 3), и если существуют обычные внутримолекулярные водородные связи O₍₃₎-H...O₍₅₎ и O₍₂₎-H...O₍₃₎, то гидроксиметильные группы находятся в tg-конформации и все параллельные цепочки связаны межцепочечными связями O₍₆₎-H...O₍₃₎ (рис. 4). Расчет энергии упакованной таким образом структуры дает значение 19,5 ккал/моль.

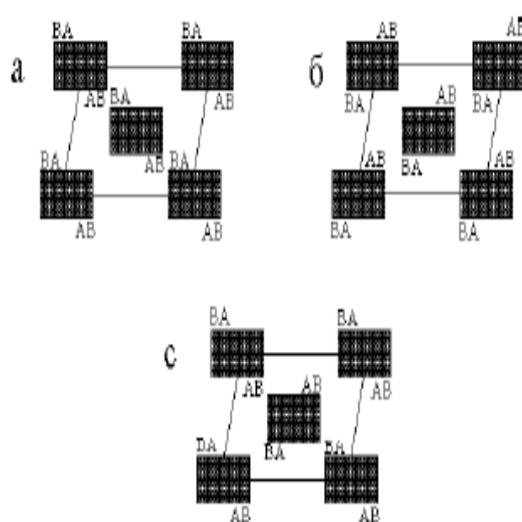


Рисунок 3 – XY проекция элементарных ячеек целлюлозы, упаковка цепочек в которых а) параллельная «up», б) параллельная «down»; в) антипараллельная [1]

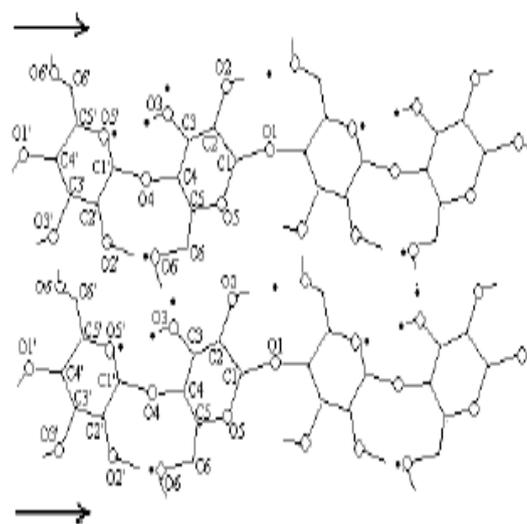


Рисунок 4 – Модель целлюлозы I α [23]: O – атомы кислорода; • – сетка водородных связей

Оказалось [23], что для целлюлозы I β и параллельные, и антипараллельные модели легко согласовываются со значениями экспериментально определенных периодов и углов элементарных ячеек. Если предположить, что внутри- и межмолекулярные водородные связи в модели моноклинной двухцепочной структуры, предложенной для целлюлозы I β в работе [23], идентичны модели целлюлозы I α , то рассчитанное значение

энергии решетки целлюлозы I β немного отличается от приведенного выше значения для целлюлозы I α и составляет $-19,9$ ккал/моль. В гипотезе об антипараллельной ориентировке цепей при сохранении того же характера водородных связей (внутримолекулярные водородные связи) O₍₃₎-H...O₍₅₎ и O₍₂₎-H...O₍₃₎, гидроксиметильные группы находятся в tg-конформации, антипараллельные цепочки связаны межцепочечными связями O₍₆₎-H...O₍₃₎ (рис. 5) энергия моноклинной решетки целлюлозы I β выше: $-15,5$ ккал/моль. Таким образом, на основании энергетических расчетов, проведенных в работах [24–27], предпочтение следует отдать параллельной ориентировке цепей в решетке целлюлозы I β . Аналогичный результат был получен недавно Kroon- Batenburg и Kroon [31] при моделировании структуры фазы I β методом молекулярной динамики. В работе [31] отмечается, что упаковка цепочек β -фазы целлюлозы I соответствует модели, описанной в предыдущих работах как параллельная «down».

Впервые на существование двух кристаллических форм нативной целлюлозы I указали Atalla и Vanderhart [15]. В 1988 г. Simon и др. [32] высказали, что тип кристаллической целлюлозы, находящейся вблизи поверхности кристалла, отличается по структуре от такового в центре кристалла. В 1987 г. Horii и др. [18], исследуя методом ЯМР нативные целлюлозы, наблюдали два ¹³C ЯМР спектра и предположили, что они соответствуют резонансам областей двух-и восьмицепочечных элементарных ячеек полиморфов целлюлозы.

Позднее эти две кристаллические фазы были названы целлюлозами I α и I β [18]. В целлюлозах, полученных из примитивных организмов, преобладает низкосимметричная фаза I α , а в целлюлозах, полученных из высших растений – I β фаза. Все отражения, наблюдающиеся по рентгенограмме триклинной фазы, были замечены и на рентгенограмме моноклинной, но не наоборот. Таким образом, было сделано заключение, что существуют две различные кристаллические фазы.

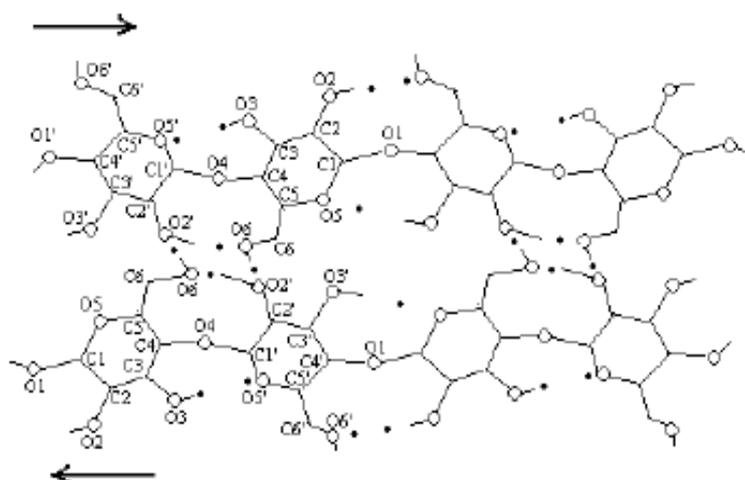


Рисунок 5 – Модель целлюлозы I β [26]: О – атомы кислорода; • – сетка водородных связей

Целлюлоза II может быть получена из целлюлозы I двумя способами: регенерацией (растворение и повторная кристаллизация) и мерсеризацией (обработка в щелочи).

Целлюлозы III и III β [32] могут быть обратимо получены из целлюлозы I и II при обработке в некоторых аминах или жидком аммонии и последующем выпаривании избытка аммония [33-35]. Установлено [36, 37], что полярность целлюлозных цепочек сохраняется той же самой, что и в исходном материале. Для целлюлозы III была предложена гексагональная элементарная ячейка с периодом, направленным вдоль оси фибриллы и равным 10,34 А [38, 39].

Исследовался обратимый переход целлюлозы I в целлюлозу III различными методами: ^{13}C ЯМР [34], рентгеновской и электронной дифракцией [32, 37], электронной микроскопией [40], трансмиссионной электронной микроскопией [41], анализа упаковки [42]. Для исследований перехода целлюлозы I в целлюлозу III через I-EDA-комплекс, выполненных в работах Sarko и др. [34], Roche и Chanzy [41] и Reis и др. [43], было использовано существование жидкокристаллического состояния целлюлозы.

Путем отжига целлюлоз III и IIII соответственно при 206 °С в глицероле могут быть получены полиморфы IVI и IVII [44, 45]

Целлюлозу можно рассматривать как однофазную систему, которая состоит из одной кристаллической фазы с дефектами кристаллической решетки. Она опирается на существование равновесного кристаллического состояния целлюлозы, на наличие фазовых переходов в целлюлозе, устанавливаемое по резкому изменению некоторых термодинамических показателей. Обнаружено самопроизвольное упорядочение макромолекул в препаратах аморфной целлюлозы [46, 47]. Плотность кристаллов целлюлозы можно рассчитать из кристаллографических данных, приведенных выше для различных полиморфных модификаций. Она составляет 1,55–1,59 г/см³ и соответствует значениям плотности, полученным в [48]. В 1949 г. Hermans и Weidnger [49] сделали предположение, что целлюлоза – аморфно-кристаллический полимер и определили из рентгеновских данных степень кристалличности нативной целлюлозы, которая составляла максимум 70%. Оставшаяся 30%-я часть целлюлозы аморфна.

В соответствии с теорией аморфно-кристаллического строения целлюлозы, целлюлоза в растительных клеточных стенках находится в виде фибрилл, состоящих в свою очередь из микрофибрилл, представляющих собой пачки жестких молекул [50–54]. Микрофибриллы состоят из кристаллических и аморфных участков (рис.6).

Трехмерный дальний порядок в расположении цепей поддерживается за счет межмолекулярных сил – сил Ван-дер-Ваальса и, главным образом, водородных связей.

В аморфных участках могут проходить реакции взаимодействия целлюлозы с другими с, так как стройный трехмерный порядок отсутствует, сохраняется лишь общая направленность цепей. Кристаллические и аморфные участки не имеют четких границ. Переход от упорядоченного состояния к неупорядоченному происходит постепенно. С этой точки зрения целлюлоза является ориентированным полимером, поскольку все

кристаллиты ориентированы в одном направлении вдоль микрофибрилл, которые располагаются в целлюлозном волокне в одном направлении.

Ассоциаты макромолекул целлюлозы с чередующимися кристаллическими и аморфными областями образуют элементарные фибриллы, которые являются простейшим элементом фибриллярной структуры клеточной стенки. Диаметр элементарных фибрилл в зависимости от происхождения целлюлозы составляет 1,5–3,5 нм, а количество макромолекул – от 600 до 1500. В свою очередь, элементарные фибриллы образуют более крупные ассоциаты – микрофибриллы, своеобразную матрицу структуры целлюлозы, располагающуюся в областях со значительно менее упорядоченной структурой с поперечным сечением от 4 до 10–20 нм. Микрофибриллы формируют волокна целлюлозы, диаметр которых составляет порядка 100–200 нм [55, 56].

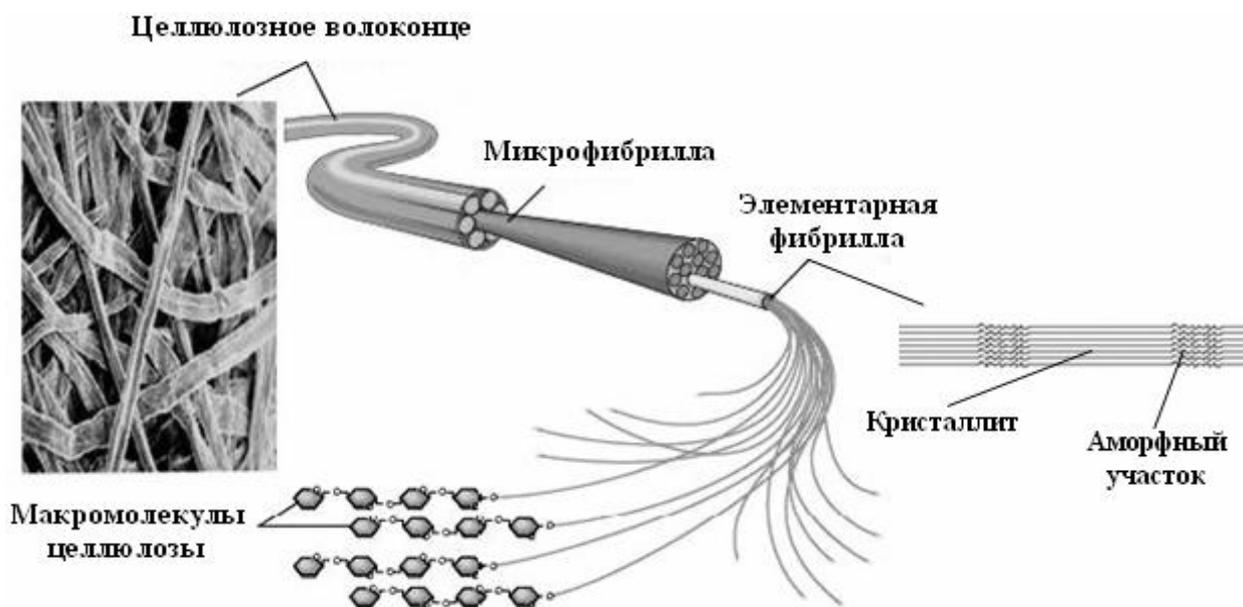


Рисунок 6 – Надмолекулярная структура целлюлозы [56, 57]

Для основных областей применения целлюлозных материалов большое значение имеют процессы сорбции и набухания (процессы взаимодействия целлюлозы с водой). Именно с этими процессами связаны прекрасные гигиенические характеристики целлюлозных материалов. Действительно,

среди волокнистых материалов нет материала со столь значительными, как у целлюлозы, величинами сорбции (8-14% при относительной влажности воздуха 65%) и набухания (60-130%).

Основным фактором, определяющим сорбционную способность целлюлозы является наличие ОН-групп. Протекание сорбции (адсорбции) и капиллярного поглощения воды обуславливают капиллярно-пористая система, включающая внутрифибриллярные нерегулярности упаковки размером менее 1,5 нм, межфибриллярные пустоты (поры) размером 1,5-10 нм, поры, возникающие в результате набухания гидратцеллюлозных волокон размером несколько десятков нанометров, а также каналы и макропоры в волокнах природной целлюлозы диаметром несколько микрометров.

Таким образом, целлюлоза является объектом, атомно-молекулярное строение которого зависит от типа нативных целлюлоз и от условий получения чистой целлюлозы. К настоящему времени можно считать установленными следующие факты: для нативных целлюлоз справедлива модель аморфно-кристаллического строения, причем кристаллическая составляющая двухфазна; целлюлоза имеет целый ряд полиморфных модификаций как с обратимыми, так и с необратимыми переходами между ними; создан целый ряд моделей атомного строения целлюлозы.

1.2 Химические превращения целлюлозы под действием окислителей

Разнообразие областей применения материалов на основе целлюлозы и ее производных связано с возможностью направленного изменения их свойств за счет использования химических реакций с участием функциональных групп и связей полимерной цепи.

Химические свойства целлюлозы определяются наличием гликозидных связей между элементарными звеньями (реакции деструкции) и гидроксильных групп (реакции окисления, этерификации – синтеза сложных эфиров и О-алкилирования – синтеза простых эфиров). Наиболее

характерный пример реакции деструкции целлюлозы – реакция кислотного гидролиза, конечным продуктом которого является глюкоза. Именно эта реакция лежит в основе одного из промышленных методов получения этилового спирта. Отмечается необычное течение процесса гидролиза целлюлозы при проведении его в гетерогенной среде (водными 1-2,5н растворами HCl). В этом случае реакция деструкции идет не до конца. Наблюдаются две стадии, отличающиеся по скорости гидролитической реакции. Первая, на которой происходит гидролиз аморфных участков структуры, и вторая, со значительно более низкой скоростью, на которой реакция идет за счет расщепления гликозидных связей, находящихся на концах кристаллитов.

Микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ), образующаяся по окончании первой стадии гидролиза, представляют собой иглоподобные частицы, длина которых зависит от типа исходной целлюлозы и обусловлена размером ее кристаллитов. Для хлопковой целлюлозы величина степени полимеризации (так называемая предельная СП после гидролиза) равна 200-300, древесной - 120-280, целлюлозы вискозных волокон – 30-50.

Выделение целлюлозы из природных материалов основано на действии реагентов, растворяющих или разрушающих нецеллюлозные компоненты (лигнин и др.) в достаточно жестких условиях (105–180°C, повышенное давление). Основными способами получения целлюлозы являются сульфатная варка (обработка водными растворами NaOH и Na₂S) или сульфитная варка (обработка водными растворами гидросульфита кальция, магния, натрия, содержащими свободный SO₂), которые применяют в производстве наиболее распространенной древесной целлюлозы. Щелочная варка (обработка водным раствором NaOH с последующим отбеливанием) применяется главным образом для выделения целлюлозы из хлопка.

В последние 50 лет было уделено огромное внимание исследователей получению, изучению свойств и возможности применения порошковой целлюлозы (ПЦ) и микрокристаллической целлюлозы. В последние годы

интерес к изучению различных форм ПЦ снова возрос в связи с получением нанофибриллярной или наноцеллюлозы [58-61], которая является разновидностью ПЦ или МКЦ. Частицы этой целлюлозы диспергированы различными способами до микро- и наночастиц, что определяет их высокую сорбционную и реакционную способность [62-64].

С целью получения ПЦ и МКЦ в работе [65] были исследованы различные виды природной целлюлозы, выделенные из хвойных, лиственных пород древесины сульфатной и сульфитной варкой целлюлозы, выделенные из тростника, волокон банана, соломы и др. [66-69].

Исследование ПЦ различного природного происхождения показало, что одинаковые условия гидролиза приводят к получению образцов, основные физико-химические свойства которых находятся в большом диапазоне параметров. Основные параметры, определяющие различия в них, – происхождение образцов и устойчивость внутренней структуры целлюлозного каркаса.

1.3 Целлюлоза и ионные жидкости

Еще в 1930-х годах было установлено, что четвертичные аммониевые соли могут растворить целлюлозу [70]. Это было первое растворение целлюлозы в органической соли. Тем не менее, в то время, эти выводы не привлекли большого внимания. В начале 2000-х годов было обнаружено, что 1-бутил-3-метилимидазолхлорид (БМИМС1) может растворить целлюлозу быстро и без дериватизации [71]. Этот вывод был сделан при исследовании так называемой ионной жидкости (ИЖ) с целлюлозой. Ионные жидкости представляют собой органические соли с температурой плавления ниже 100°C. Если ионная жидкость имеет температуру расплава в точке ниже комнатной, то ее называют ионной жидкостью с комнатной температурой (ИЖКТ). ИЖ находят широкое применение в промышленности и в других областях, таких как фармацевтика, аналитическая химия, материаловедение и

т.д. Как показано на рисунке 7, количество публикаций в этой области растет из года в год.

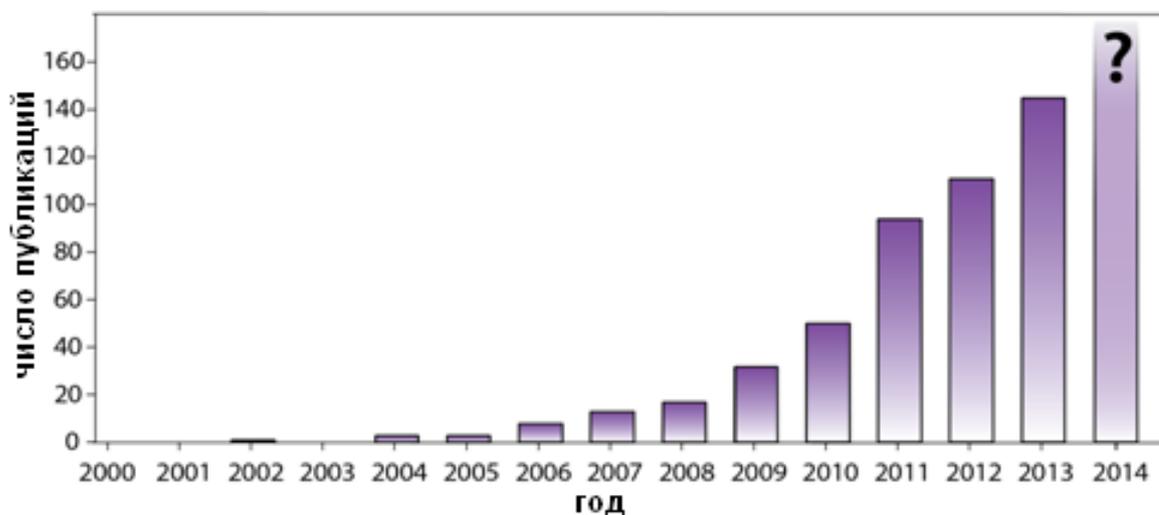


Рисунок 7 – Количество публикаций, найденных в PubMed с использованием условия поиска "ионная жидкость" в сочетании с "целлюлоза" за 2000-2013 года.

Диапазон ионных жидкостей, который интересен с точки зрения обработки целлюлозы является широким. Некоторые из наиболее распространенных катионов производных имидазола, пиридина, аммония и фосфония, показаны на рисунке 8. Самым популярным из катионов сегодня является катион имидазола с различными алкильными заместителями. Некоторые из имидазолов на основе ИЖ очень эффективны в качестве растворителей целлюлозы, но в связи с их экотоксичностью и низкой способностью к биологическому разложению, а также высокой стоимостью, необходим эффективный метод их утилизации [72].

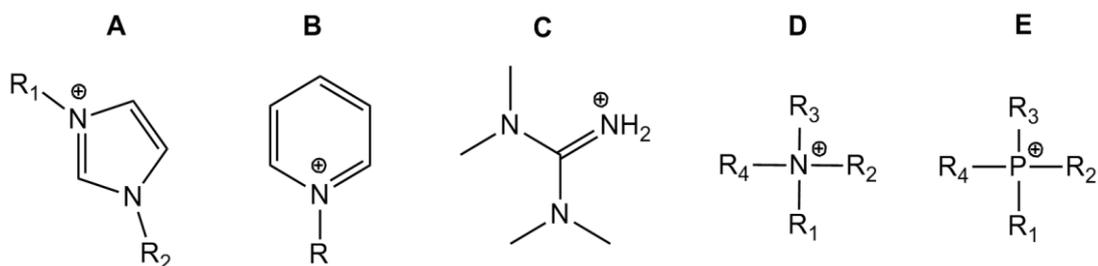


Рисунок 8 – Катионы ИЖ для обработки целлюлозы: (А) имидазола, (Б) пиридина, (С) тетраметилгуанидиназида, (D), аммония, (E) фосфония

Механизм растворения целлюлозы в ионных жидкостях. Долгое время считалось, что взаимодействие происходит через водородные связи. Некоторые исследования подтвердили, что анион ионной жидкости проникает в структуру нативной целлюлозы и связывает ее с помощью водородных связей [73-75]. Картина не так очевидна для катионов. Более длинные алкильные цепи в катионе приводят к снижению растворимости целлюлозы [76, 77]. Кроме того, утверждалось, что анион выступает в качестве акцептора водородной связи, катион - в качестве донора водородной связи [78]. Было обнаружено, что, если положение С2 в кольце имидазола замещено метильной группой, растворение целлюлозы будет эффективным и вязкость раствора повысится [79]. Тем не менее, точная роль катиона по-прежнему обсуждается. Последние научные достижения, основанные на молекулярно-динамическом моделировании, показывают вклад катиона и аниона при взаимодействии целлюлозы и ионной жидкости [80]. Тем не менее, такие данные должны быть подтверждены экспериментом, чтобы были правильно поняты и реализованы.

Naugi и другие изучали регенерацию целлюлозы из нескольких различных смесей растворителей и, чтобы облегчить регенерацию целлюлозы в этой системе, была предложена смесь воды и спирта [81]. Вторичные растворители, или так называемые соразтворители, применяются при обработке целлюлозы. Соразтворители являются осадителями и не участвуют в значительной степени в растворении. Тем не менее, они могут быть добавлены к раствору целлюлозы в больших количествах, не вызывая немедленного свертывания. В некоторых случаях, количество добавляемого к раствору соразтворителя, значительно превышает объем растворителя [82].

1.3.1 Химическая модификация целлюлозы в ионных жидкостях

Для химической модификации целлюлозы в качестве растворителя используются ионные жидкости. Высокая токсичность и только частичное восстановление ограничили использование обычных систем растворителей

для этой цели. Было проведено много исследований по эффективному использованию ионных жидкостей в качестве реакционной среды для взаимодействия с целлюлозой. Общая схема реакции модификации целлюлозы показана на рисунке 9. Особый интерес представляло проведение ацетилирования целлюлозы за счет своих функциональных групп, для получения бутирата целлюлозы, фталата целлюлозы, и бензоата целлюлозы [83-85].

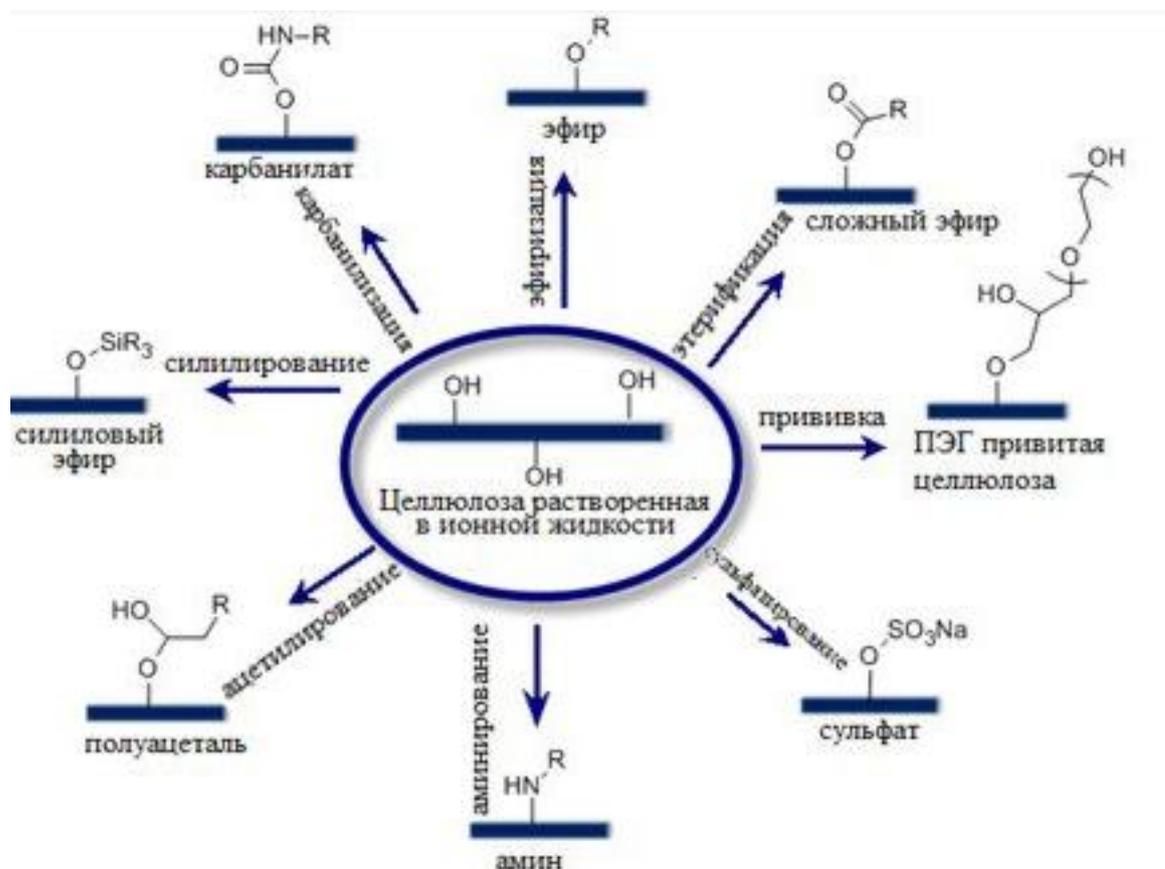


Рисунок 9 – Возможные химические модификации целлюлозы, растворенной в ионной жидкости.

Томом и соавторами [86], был использован тетрадецилтригексил фосфоний бис (трифторметил сульфонил) имид в качестве ионной жидкости для растворения целлюлозы и функционализации с различными ангидридами. Ионная жидкость может ускорить реакцию этерификации. Было показано, что привитые волокна проявляют более высокую гидрофобность поверхности в зависимости от ангидрида, используемого для

модификации. Прививание с целлюлозой позволяет сочетать свойства одного или нескольких полимеров в одном материале. Таким образом, можно получить такие свойства, как гидрофобность и олеофобность, гибкость [87], поляризация [88]. Эти материалы весьма перспективны для замены материалов на нефтяной основе, доступных на рынке. В последнее время полимеризация с раскрытием кольца была использована для модификации целлюлозы. Как правило, циклические мономеры, такие как эпоксины, лактоны, и ангидриды используются вместе с целлюлозой и растворяются в соответствующей ионной жидкости. Гидроксильные группы целлюлозы затем используются для проведения полимеризации с раскрытием кольца мономеров с привитыми к основной цепи целлюлозы полимерами [89]. Еще одна интересная работа была проведена Hufendiek и соавторами [90], где целлюлоза была преобразована в хлорид 1-бутил-3-метилимидазола, который был использован для проведения прививки с полиакриламидом. Таким образом, ионная жидкость позволяет осуществлять проведение гомогенных реакций растворения целлюлозы в мягких условиях, которые приводят к созданию новых материалов с различными свойствами.

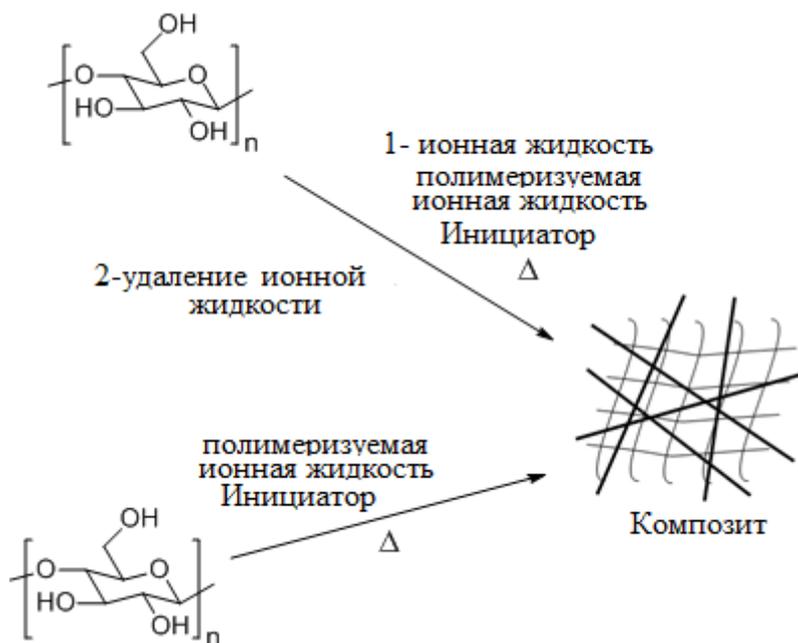


Рисунок 10 – Два основных способа получения композитов целлюлоза–поли (ионная жидкость), Δ = тепло, отдаваемое системой

Разработан легкий способ полимеризации целлюлозы с ионными жидкостями для получения композиционных покрытий [91]. В этой работе целлюлозу обрабатывают ионным жидким мономером на основе четвертичного аммония при комнатной температуре и наносят на поверхность в присутствии фотополимеризующихся фотоинициаторов. Полученное покрытие с 5% от веса целлюлозы обладает хорошей прозрачностью и указывает на хорошую совместимость между ионным жидким мономером и целлюлозой.

1.4 Получение и свойства целлюлозных металлосодержащих КОМПОЗИТОВ

Получение и свойства металлосодержащих нанокомпозитов являются предметом многих исследований в последние годы в связи с перспективами их использования в различных областях техники и технологии. Наночастицы (НЧ) металлов способны создавать упорядоченные и неупорядоченные структуры, а в том случае, если в качестве структурирующей матрицы используют полимеры, металлосодержащие полимерные нанокомпозиты могут обладать ценными свойствами. Малый размер частиц металлов определяет их уникальные нелинейно-оптические, магнитные, каталитические и другие свойства. Синтез наночастиц в полимерных системах с высокоразвитой пористой структурой позволяет получать стабильные и активные наночастицы металлов с заданными характеристиками. Особый практический интерес представляют полимерные материалы, содержащие стабилизированные наночастицы таких металлов как серебро, медь, железо, кобальт и никель. Большинство синтетических полимеров с целью придания им пористой структуры подвергают крейзингу - вытяжке в активных жидких средах, в результате чего они представляют собой систему взаимопроникающих пор и фибрилл. В отличие от синтетических полимеров целлюлоза имеет естественную систему пор, что позволяет использовать ее для интеркалирования наночастиц металлов без

дополнительных обработок. Благодаря ее специфическим свойствам, а именно порошкообразной морфологии, высокой сорбционной способности и возможности развития активной поверхности в процессе реакции, целлюлоза является удобной матрицей для синтеза в ней мелкодисперсной металлической фазы методом химического восстановления. Применение целлюлозной матрицы для синтеза наночастиц металлов открывает возможности создания новых целлюлозонаполненных материалов, обладающих новыми, не присущими целлюлозе свойствами, например, магнитными, электропроводными, каталитическими. Также применение природных полимеров создает возможности для производства медицинских и санитарно-гигиенических изделий, обладающих бактерицидными и антимикробными свойствами при применении таких металлов, как Ag, Co или Cu. Природный полимер целлюлоза редко используется для введения частиц металлов, поскольку она не растворима в большинстве растворителей. Поэтому большинство целлюлозных реакций проходит в гетерогенных условиях. Однако известно, что введение НЧ металлов придает материалам на основе целлюлозы особые свойства.

В работе [92] были получены нанокомпозиты порошкообразной микрокристаллической целлюлозы (МКЦ) и наночастиц металлов (серебра, меди, никеля, кобальта), интеркалированных в целлюлозную матрицу, которые обладали не присущими целлюлозе свойствами. Например, нанокомпозиты МКЦ и льняных материалов, содержащие наночастицы серебра, проявляли бактерицидные свойства [93], а содержащие никель и кобальт являлись ферромагнетиками [94, 95]. В качестве объекта исследования в данной работе были использованы промышленная гидратцеллюлозная пленка (ГЦП), а также льняные ткани. ГЦП предварительно отмывалась от пластификатора глицерина. Льняные материалы использовались без какого-либо предварительного воздействия. Структуру образцов исследовали методом широкоугольного рентгеновского рассеяния (рис.11). Химический состав ГЦП оценивали методом ИК-Фурье

спектроскопии (рис.12). Изучение ИК-Фурье спектров образцов ГЦП до и после обработки щелочными растворами позволило сделать вывод, что обработка пленок приводила к изменениям, которые должны способствовать увеличению их доступности к химическим реакциям.

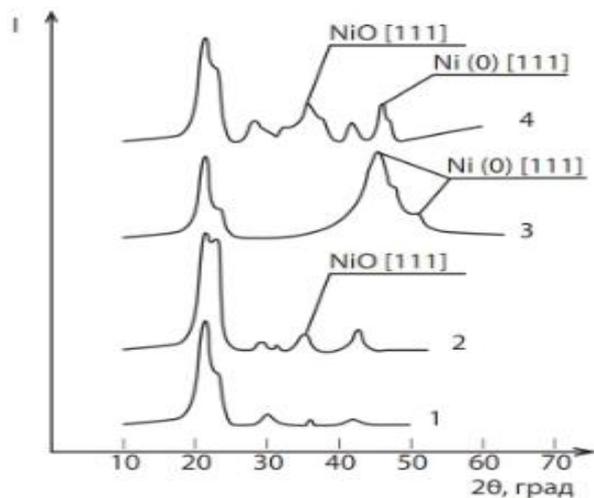


Рисунок 11 – Кривые интенсивности широкоугольного рентгеновского рассеяния: (1) исходной ГЦП и (2-4) образцов ГЦП-Ni: (2) без предобработки, восстановитель KH_2PO_2 , (3) предобработка 5% раствором NaOH, восстановитель KH_2PO_2 , (4) без предобработки, восстановитель NaBH_4

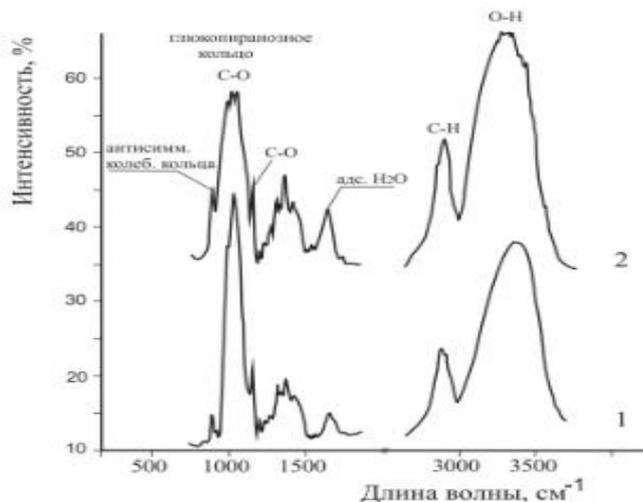


Рисунок 12 – ИК-Фурье спектр ГЦП (1) исходной и (2) обработанной 15% раствором NaOH

Морфологическую структуру образцов до и после модификации, содержание и распределение частиц металла по размерам на поверхности образцов характеризовали - с помощью сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) (рис.13). Установлено, что уплотненная структура поверхностного слоя пленки выполняет барьерную функцию в химических реакциях и препятствует проникновению реагентов в более глубокие слои пленки [96].



Рисунок 13 – СЭМ поверхности и торцов ГЦП: 1 - исходная ГЦП, 2 - 4-обработанная: 2 - аммиаком никеля, 3 - раствором NaOH 5% концентрации 1ч, 4 -раствором NaOH 5 % концентрации, а затем раствором K_2HPO_4

Впервые в работах [97-99] были получены наночастицы серебра при восстановлении ацетата и нитрата серебра в этаноле, ДМФА ($\text{N,N}'$ -диметилформамид) и ДМСО (диметилсульфоксид) в присутствии полимерных стабилизаторов– ПВП (поли-N-винил-2-пирролидон) и ПЭГ (полиэтиленгликоль). Результаты электронно-микроскопических исследований показывают, что при кипячении в этаноле из нитрата серебра образуются как сферические НЧ Ag, так и многогранники различного размера (рис.14а). При восстановлении ацетата серебра в этаноле, образующиеся НЧ имеют преимущественно сферическую форму (рис. 14 б). Дифракционная картина этих частиц (рис. 14в) представлена диффузными кольцами и рефлексами, соответствующими металлическому серебру.

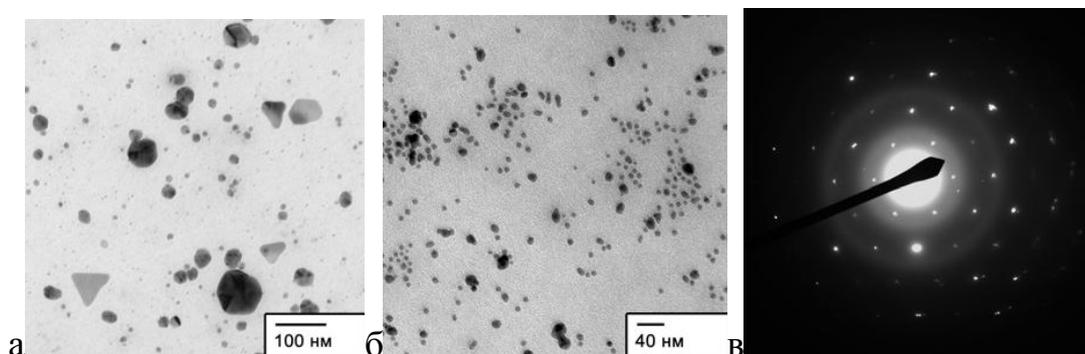


Рисунок 14 – ПЭМ снимки наночастиц серебра (а, б) и их дифрактограмма (в)

В работах [100, 101] установлено влияние природы соли металла, растворителя, полимера и вязкости раствора на размер, форму и скорость образования НЧ серебра в растворах. Показано, что в ДМФА и ДМСО, в отличие от этанола, реакция проходит при комнатной температуре, что обуславливает формирование НЧ с меньшим средним диаметром и более узким распределением по размеру. Установлено, что при повышении молекулярной массы полимерного стабилизатора уменьшается диаметр и распределение НЧ металла по размеру. Впервые определено, что скорость образования НЧ серебра при использовании ацетатов выше по сравнению с другими солями.

На основании данных просвечивающей электронной микроскопии, рентгенофазового анализа и УФ-спектроскопии впервые показано, что НЧ серебра, полученные восстановлением ацетата серебра в ДМФА и ДМСО, имеют металлическую природу. Установлено, что форма, положение и интенсивность полосы плазмонного поглощения НЧ серебра и меди зависит от условий получения.

Изменение молекулярной массы полимера и соотношения $R=[\text{ПВП}]:[\text{Ag}]$, как и при восстановлении в этаноле, приводит к формированию наночастиц серебра с разным распределением по размеру и форме (рис. 15 и 16).

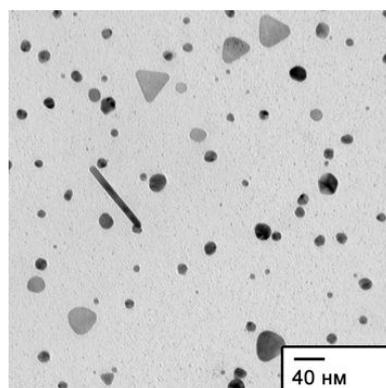


Рисунок 15 – ПЭМ микроснимок наночастиц серебра в ДМФА, полученный из AgAc

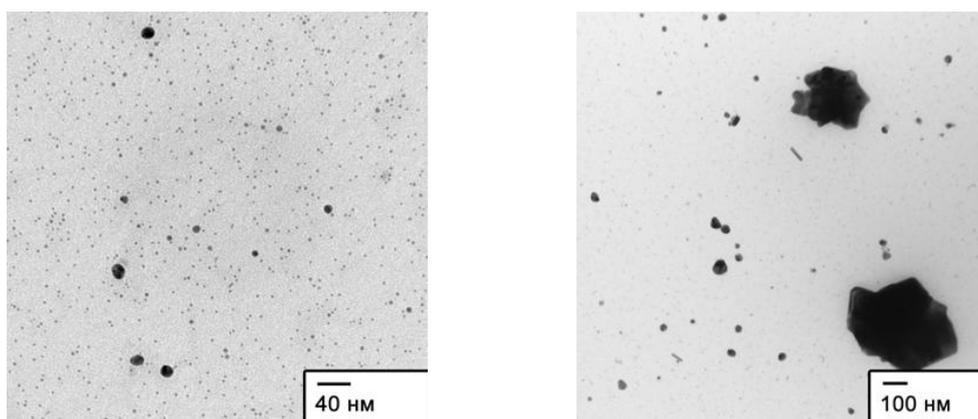


Рисунок 16 – ПЭМ микроснимки наночастиц серебра в ДМСО

Помимо серебра для получения нанокomпозиционных полимерных материалов используют и другие переходные металлы, такие как медь, кобальт и никель. Последние два металла являются ферромагнетиками, и материалы на их основе представляют большой интерес, как с теоретической, так и с практической стороны.

Растворы НЧ меди окрашены в оранжево-красный цвет благодаря поверхностному плазмонному резонансу. Электронно-микроскопические исследования, наряду с наличием ППР, подтверждают металлическую природу образующихся наночастиц. Изучение УФ-спектров раствора во время синтеза НЧ меди выявило зависимость интенсивности и положения полосы ППР от времени. Появление красно-оранжевой окраски раствора сопровождается возникновением полосы при 580 нм. С увеличением продолжительности стадии нагревания происходит повышение интенсивности поглощения раствора и смещение полосы в коротковолновую область спектра.

Средний размер наночастиц Cu, Co и Ni по данным расчета диаметра по снимкам ПЭМ лежит в пределах 2-3 нм. Такой малый диаметр и узкое распределение НЧ по размерам по сравнению с НЧ серебра, возможно, связаны с повышением устойчивости комплекса НЧ-макромолекула ПВП при увеличении температуры синтеза, так как стабилизация такого комплекса имеет энтропийный характер.

Впервые в работах [102-104] получены и охарактеризованы наночастицы металлов Ni, Co и оксидов NiO, Fe₂O₃, CoO, стабилизированные в матрице микрокристаллической целлюлозы. Установлены закономерности процессов восстановления ионов никеля, железа и кобальта из растворов их солей с применением разнообразных восстановителей (гипофосфита натрия, борогидрида натрия, гидразина дигидрохлорида) в нерастворимой целлюлозной матрице. Изучено влияние природы восстановителя, реакционной среды, условий восстановления на фазовый состав конечных продуктов, дисперсность металлической фазы и ее распределение в целлюлозной матрице. Определены условия восстановления ионов Ni²⁺, Co²⁺, Fe²⁺ из растворов их солей с использованием восстановителей (гипофосфита натрия, гидразина дигидрохлорида, борогидрида натрия) в нерастворимой целлюлозной матрице [105]. От вида и количества восстановителя зависит содержание металла в матрице. Максимальное количество интеркалированных в матрицу металлов составило: Co – 13,3 масс. %, Fe – 6,3 масс. %, Ni – 12,8 масс. %.

На рис. 17 приведены кривые рентгеновского рассеяния образцов МКЦ-Co. На дифрактограмме образца МКЦ-Co, полученного с использованием NaBH₄ (кривая 1) имеется слабый уширенный максимум в области q 2,95 1/Å. Он может быть отнесен к рефлексу аморфного оксида Co(II). На дифрактограмме образца, полученного при восстановлении NaH₂PO₂ из тартратного комплекса Co²⁺ (кривая 2), кроме рефлексов, характерных для целлюлозы, имеются интенсивные рефлексы нульвалентного кобальта в области q 3,07 1/Å и 3,51 1/Å и рефлексы CoO слабой интенсивности в области 2,95 1/Å. Однако в образце, полученном при восстановлении этим же восстановителем, но из цитратного комплекса (кривая 3) преимущественно содержится CoO. Аналогичные результаты были получены и для других образцов. Средние размеры кристаллитов кобальта, определенные из рефлексов в области q 3,07 1/Å, составляют 12,5-14,2 нм.

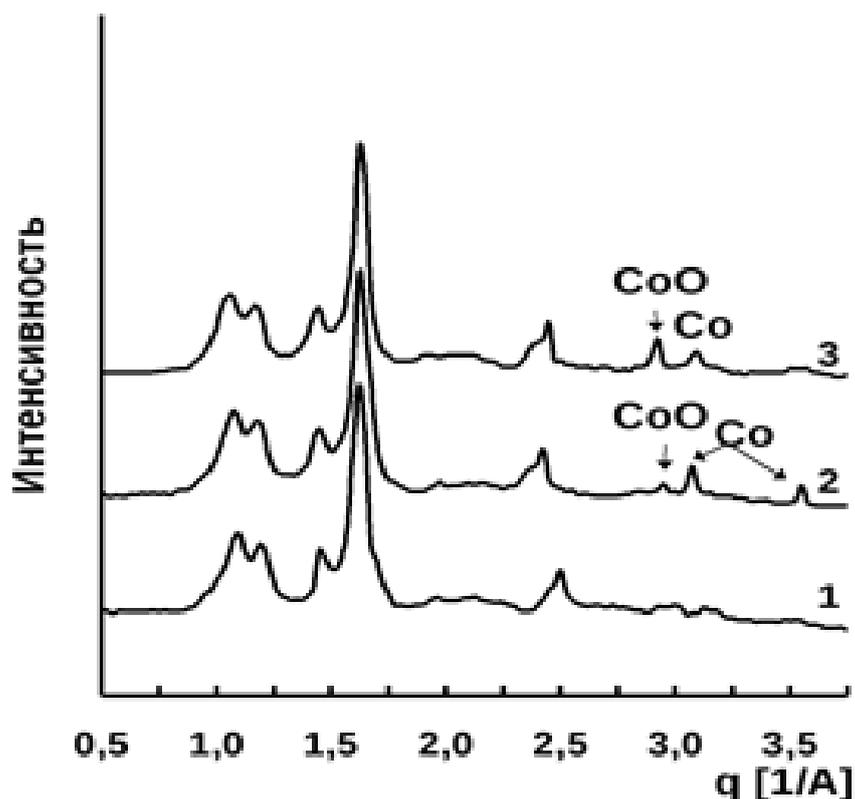


Рисунок 17 – Кривые интенсивности рентгеновского рассеяния образцов МКЦ- Co, 1 – образец получен с использованием NaBH_4 , 2 – образец получен при восстановлении NaH_2PO_2 из тартратного комплекса Co^{2+} , 3 – из цитратного.

В образцах МКЦ-Fe по данным РФА железо присутствует в аморфной форме. На кривых рентгеновского рассеяния образцов отсутствовали рефлексы каких-либо соединений железа.

Размер частиц на поверхности волокон был оценен методом СЭМ (рис. 18, а-в). На электронных микрофотографиях отчетливо видны частицы различных размеров; на гистограммах представлено их распределение по размерам. Количество частиц, их размеры, форма и распределение на поверхности существенно зависят от вида восстановителя.

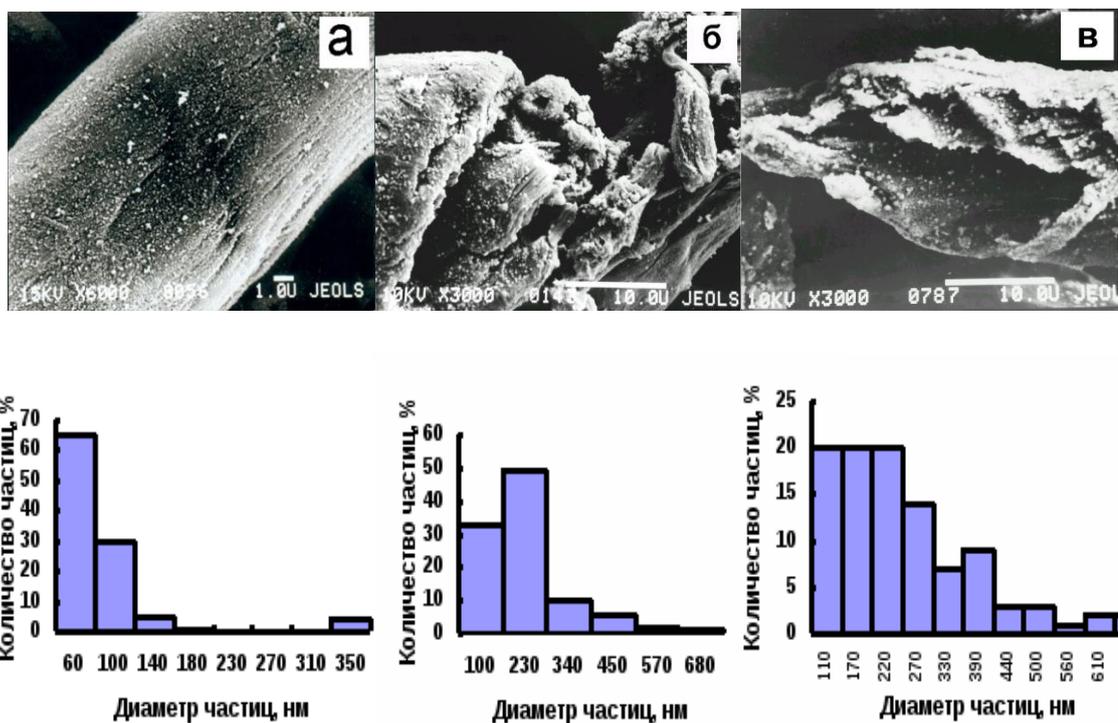


Рисунок 18 – Сканирующие электронные микрофотографии образцов МКЦ – Ni(а), МКЦ – Co(б), МКЦ – Fe(в), полученных с использованием NaBH_4 и гистограммы распределения частиц по размерам на поверхности этих образцов

Использование в качестве восстановителя гипофосфита калия или натрия способствует формированию на поверхности волокон частиц Ni и Co микронного размера (рис. 19). Тем не менее, они имеют сферическую форму и прочно связаны с поверхностью. При использовании дигидрохлорида гидразина образуются частицы никеля меньшего размера (60-120 нм).

Твердотельная матрица микрокристаллической целлюлозы в изученных восстановительных процессах получения наночастиц металлов или их оксидов выполняет роль нейтрального нанореактора [106-108].

Размер наночастиц, соответствующие ему изменения квантовых свойств, удельная поверхность, а также морфология определяют их уникальные биологические свойства. В одних условиях наночастицы Zn и Cu проявляют противомикробные свойства, стимулируют рост растений. С другой стороны, они могут оказывать высокое токсическое действие по

отношению к широкому спектру биообъектов. Поэтому разработка методик определения токсичности наночастиц является актуальной проблемой. Однако, эта задача осложняется нехваткой данных о физико-химических свойствах наночастиц. Одним из пробелов является недостаток сведений о свойствах лиофобных дисперсных систем, образующихся при приготовлении суспензий токсикологами в растворах электролитов.

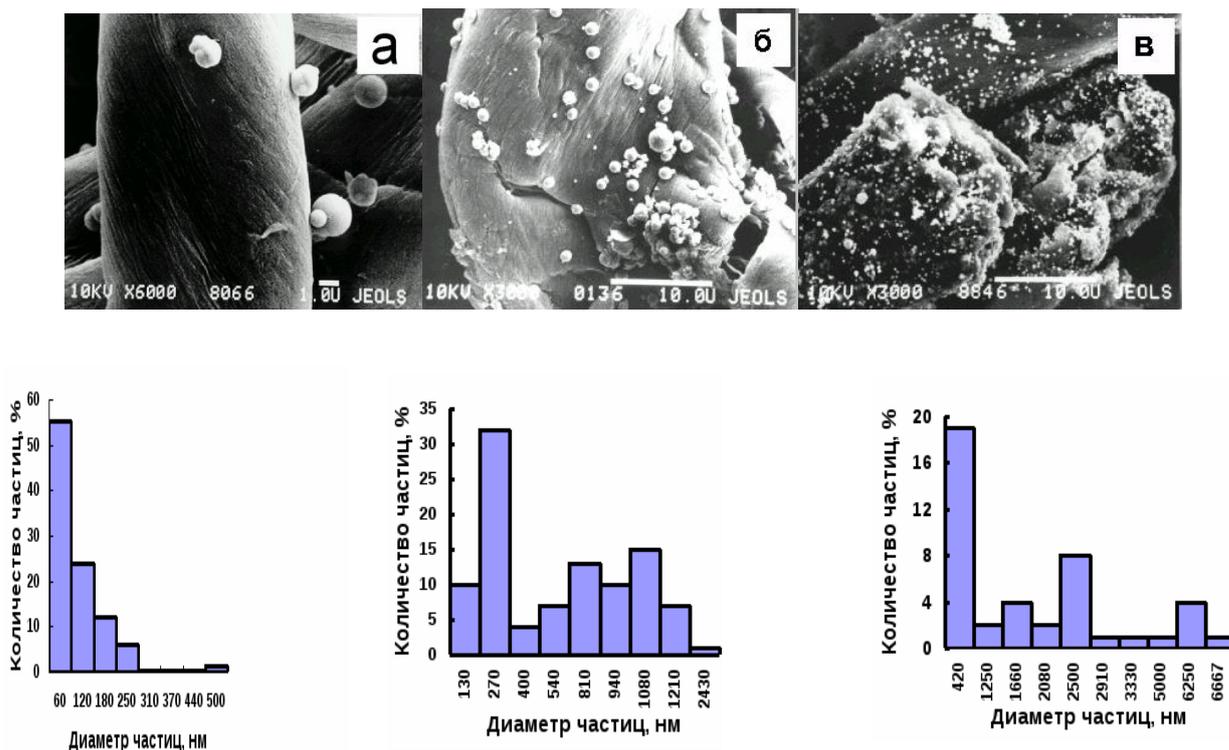


Рисунок 19 – Сканирующие электронные микрофотографии образцов и гистограммы распределения частиц по размерам диаметра: а – образец МКЦ-Ni, полученный с использованием KH_2PO_2 ; б – образец МКЦ-Co, полученный с использованием NaH_2PO_2 ; в – образец МКЦ-Ni, полученный с использованием $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot 2\text{HCl}$

Авторы работы [109] исследовали агрегацию металлических наночастиц Zn и Cu в растворах электролитов, полученную методом электрического взрыва проводников (г. Томск) с содержанием металла не менее 94 мас.% и среднеповерхностным размером частиц 50 нм. В работе показано, что дисперсность и электрокинетические свойства суспензий

зависят от природы и концентрации электролита, а также меняются во времени, агрегационная устойчивость зависит от типа используемого ПАВ и от его концентрации.

Также особое внимание уделяется системам, содержащим НЧ золота и серебра, поскольку выявлена их устойчивость к окислению и высокая каталитическая активность. Целью работы [110] явилось получение композитов на основе хитозана, содержащего НЧ серебра и изучение их свойств. НЧ серебра получали путем УФ-облучения растворов хитозана ($\text{pH} < 5,8$), содержащих в качестве допанта нитрат серебра (AgNO_3). Скорость процесса образования НЧ серебра и устойчивость их во времени контролировали спектрофотометрическим методом. О формировании НЧ свидетельствовало возникновение и нарастание интенсивности полосы поглощения в видимой области спектра при длине волны ~ 400 нм, соответствующей плазмонному резонансу НЧ серебра. В ходе исследований выявлено, что размеры НЧ серебра можно варьировать в широких пределах, изменяя молекулярную массу хитозана, природу кислоты и вводя незначительные количества глюкозы. Установлена линейная зависимость максимума плазмонной полосы поглощения НЧ серебра от молекулярной массы хитозана - он смещается в длинноволновую область тем больше, чем меньше молекулярная масса хитозана, а, следовательно, размер НЧ увеличивается.

На основании результатов исследований электрокинетических свойств дисперсий хитозана, содержащих НЧ серебра, была установлена их агрегативная устойчивость. Было исследовано влияние НЧ серебра на структурные характеристики хитозана, теплофизические и бактерицидные свойства.

1.4.1 Адсорбционные свойства металлосодержащих полимерных адсорбентов на основе природных полисахаридов

В настоящее время широко обсуждаются возможности применения модифицированных природных полимеров (хитозана, целлюлозы) не только для адсорбции и концентрирования ионов металлов, но и для получения фармацевтических препаратов, катализаторов и наночастиц металлов, содержащих металлические нанокластеры. Имеется немного информации о механизме комплексообразования и детальной структуре полученных комплексов полимер-металл несмотря на то, что знание механизма адсорбции катионов тяжелых металлов природными полимерами имеет значение для развития представлений об адсорбционных процессах на набухающих полимерах.

Впервые в работах [111-114] проведено исследование сорбционных свойств полисахаридов, активными центрами которых являются аминокислотные группы у хитозана и карбоксильные группы у окисленной целлюлозы, по отношению к адсорбции паров воды и водных растворов катионов металлов (Cu^{2+} , Ni^{2+} , Ag^+). Полученные результаты позволили предложить методы увеличения адсорбционной емкости для хитозана и окисленной целлюлозы. Авторами показано, что адсорбционная емкость окисленных целлюлоз зависит от условий проведения процесса двухстадийного селективного окисления спиртовых групп. Адсорбция катионов металлов из водного раствора окисленными целлюлозами количественно происходит на карбоксильных группах. Показано, что величины адсорбции катионов никеля совпадают с общим количеством карбоксильных групп окисленной целлюлозы. Определена природа активных центров адсорбции и предложен механизм адсорбции паров воды и катионов никеля.

Для определения структуры адсорбционных комплексов полимер-катион металла авторами были применены спектральные методы: ИК-спектроскопия и абсорбционная спектроскопия в ультрафиолетовой и видимой областях спектра. Анализ ИК-спектров окисленных целлюлоз до и

после адсорбции, показал, что активными центрами адсорбции катионов никеля являются карбоксильные группы, как уроновые, так и глюкуроновые. Были исследованы адсорбционные комплексы хитозанов с никелем, медью и серебром, а также комплексы окисленных целлюлоз с никелем в зависимости от количества адсорбированных катионов металлов. Примеры полученных спектров представлены на рис. 20 и 21.

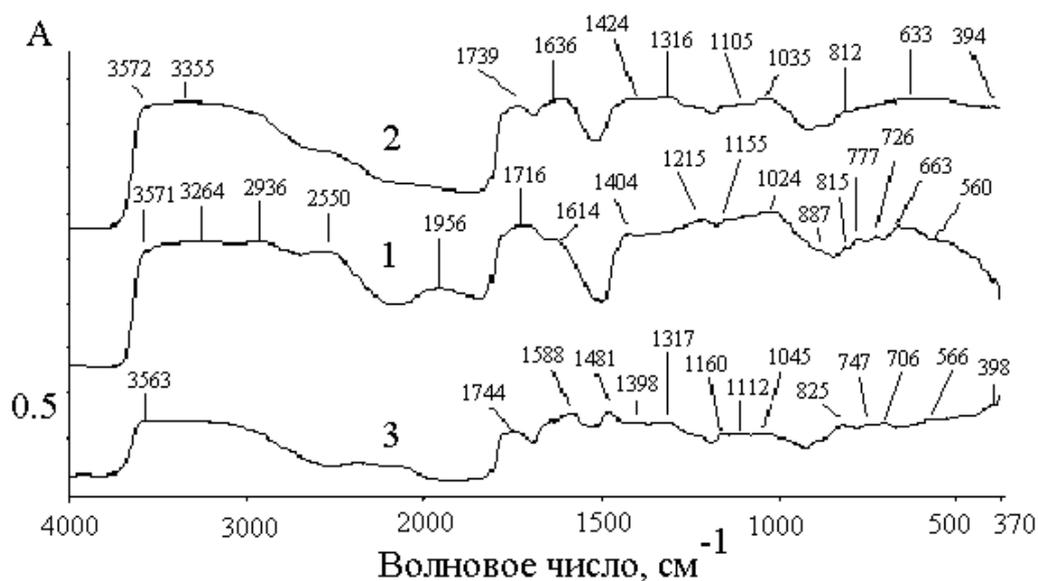


Рисунок 20 – ИК - спектры пропускания пленок: 1 – (карбоксицеллюлоза, окисленная в газовой фазе) КЦГ; 2 - КЦГ с адсорбированным никелем; 3 - разностный спектр (2 - 1)

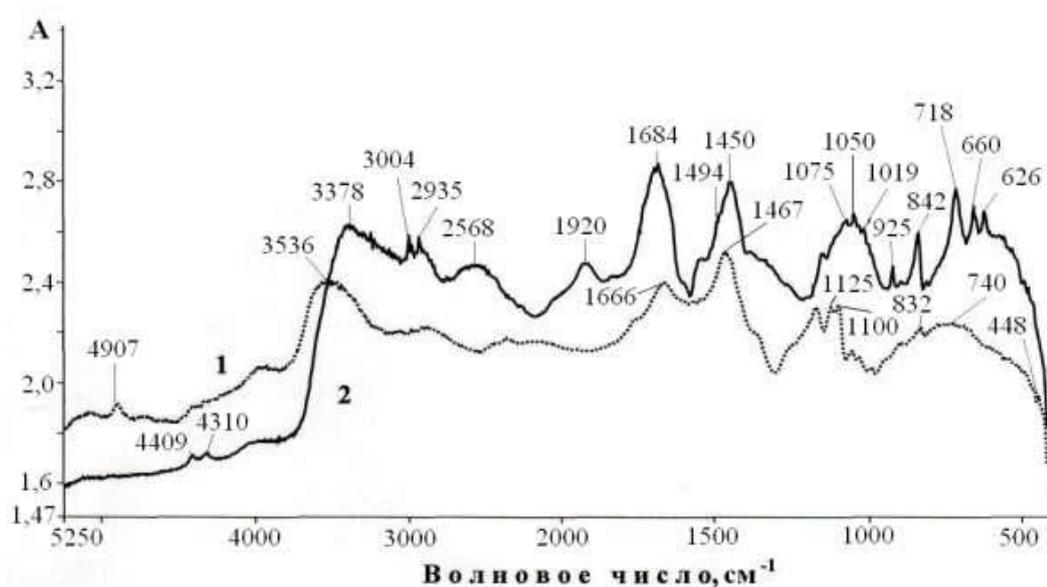
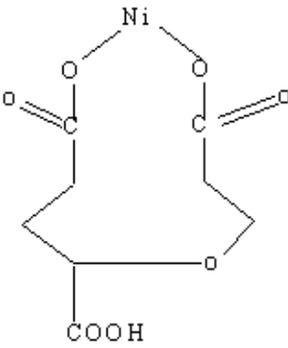
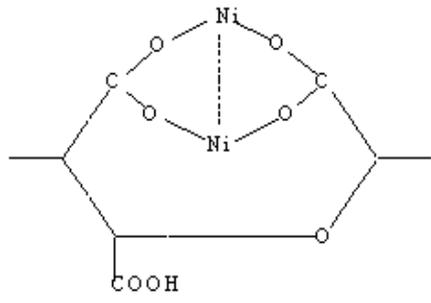


Рисунок 21 – ИК - спектры диффузного отражения: 1 – образец 2; 2 – образец 2 с адсорбированными ионами меди.

Показано, что при малых заполнениях двухвалентные катионы 3d металлов образуют комплексы различного типа с аминогруппами хитозана, принадлежащими одной или двум соседним полимерным цепям. То же самое можно сказать и о комплексах карбоксицеллюлозы с никелем - ионы никеля образуют различные типы карбоксильных комплексов при малых и промежуточных степенях заполнения (табл. 1).

Таблица 1 – Структуры, образующиеся при взаимодействии карбоксицеллюлозы (КЦ) с ионами никеля.

$\text{R}-\text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{O} \\ \searrow \text{O} \end{array} \text{---Ni}^{2+}$	$\text{R}-\text{CH} \begin{array}{l} \nearrow \text{O} \\ \searrow \text{O} \end{array} \text{Ni}$
<p>Монодендатная структура</p>  <p>Тип комплекса – мостиковый (смешанный «монодендат-мостик»).</p>	<p>Бидендатная структура</p>  <p>Биядерный комплекс никеля</p>

Сочетание спектроскопических и адсорбционных исследований дало возможность предложить механизмы адсорбции катионов металлов хитозанами и окисленными целлюлозами. Показана зависимость структуры адсорбционных комплексов полимер–металл от их состава.

В работе [115] показана возможность применения частиц МКЦ, имеющих шарообразную форму, в качестве твердого эмболизирующего агента для селективной закупорки (окклюзии) кровеносных сосудов. Благодаря высокой биологической совместимости, а также низкой вероятности неблагоприятных последствий, материал подходит для внутрисосудистых приложений.

Таким образом, основными характеристиками МКЦ, определяющими направления ее использования, являются морфология и микропористость частиц, способность к образованию высокоразвитой активной поверхности, высокая чистота и физиологическая инертность. Несмотря на огромное число исследований, МКЦ все еще остается одним из самых перспективных материалов XXI в. Проводимые в настоящее время исследования, наряду с тенденциями к созданию экологически безопасных технологий, основанных на использовании сырья растительного происхождения, увеличивают интерес к МКЦ и продуктам ее модифицирования, демонстрируя расширение областей применения этих материалов в будущем.

1.5 Биологически активные полимерные материалы

Одним из интенсивно развивающихся направлений химии высокомолекулярных соединений является синтез новых полимеров, обладающих биологической активностью. Большой интерес, в частности, представляет использование для таких синтезов полисахаридов. В настоящее время на их основе получены как нерастворимые, так и растворимые в воде биологически активные полимеры. Для синтеза нерастворимых в воде полимеров целесообразно использовать доступный и дешевый природный волокнообразующий полисахарид — целлюлозу. В общей проблеме химической модификации целлюлозы синтез биологически активных производных целлюлозы и получение биологически активных целлюлозных материалов является одним из наиболее интересных и перспективных направлений [124].

Понятие "биологическая активность" охватывает широкий круг явлений. С точки зрения химического воздействия под биологически активными веществами (БАВ) принято понимать вещества, которые могут действовать на биологические системы, регулируя их жизнедеятельность. Способность к такому воздействию трактуют как способность к проявлению биологической активности. Проявлением биологической активности является

биоцидное действие, когда в результате воздействия вещества (биоцида) на организм последний погибает. Биоциды рассматривают в ряду биологически активных веществ, потому что во многих случаях при меньших дозах и концентрациях они оказывают на живые организмы не летальное, а стимулирующее действие.

В настоящее время известно большое число таких веществ. Их широкое использование может привести к созданию высокоэффективных лекарств, биоцидов, стимуляторов роста и развития ценных признаков у растений и полезных микроорганизмов. Так, для некоторых лекарственных веществ и биорегуляторов характерны узкие области положительно действующих доз и концентраций, превышение которых приводит к побочным эффектам. При этом лекарственные вещества помимо попадания в пораженные органы могут распространяться по другим частям организма, оказывая острое токсическое, аллергическое, канцерогенное действие. Все это затрудняет точное дозирование используемого БАВ. Кроме того, такое побочное действие не позволяет ввести в организм количества БАВ, обеспечивающие необходимое во многих случаях длительное действие препарата.

Известно, что биологически активные полимеры должны удовлетворять ряду требований:

- 1) хорошо растворяться в воде и солевых растворах;
- 2) быть биосовместимыми, не обладать высокой токсичностью, не подавлять иммунную систему;
- 3) иметь небольшую скорость выведения и выводиться из организма после выполнения своей функции;

Все это накладывает определенные требования к их структуре, молекулярной массе и молекулярно-массовому распределению (ММР).

Чаще всего синтетические биологически активные полимеры представляют собой гибрид синтетического полимера-носителя с биологически активным веществом, Биологическая активность таких

гибридных систем определяется в основном свойствами присоединенного к полимеру-носителю вещества.

Одним из способов получения водорастворимых биологически активных полимеров является синтез гидрофильных мономеров на основе гидрофобных биологически активных веществ (БАВ) и ионогенных ненасыщенных карбоновых кислот (акриловой, метакриловой и т.п.).

Производные метакриловой кислоты, содержащие химически активные функциональные группы, представляют собой перспективный ряд мономеров. Соответствующие им полимеры способны сохранять потенциал активности, являясь удобными носителями биологически активных веществ. Потребность в подобных полимерах, начиная от промышленности и кончая медициной, несомненно стимулирует и оправдывает необходимость изучения особенностей протекания процессов синтеза и механизма образования этого класса полимерных соединений [125, 126].

Известно, что соединения, содержащие в своем составе гуанидиновую группу, обладают широким спектром бактерицидного действия и используются в качестве лечебных препаратов и фунгицидов. Поэтому присутствие в элементарном звене полимеров гуанидиновой группы придает им высокую биоцидную активность. Так как гуанидиновые производные не инактивируются белками и биоразлагаемы, они находят широкое применение в качестве физиологически активных веществ: лекарств, антисептиков, пестицидов [127, 128].

1.6 Полимерные системы с контролируемым высвобождением биологически активных веществ

Полимерные системы с контролируемым высвобождением БАВ — это специально сконструированные надмолекулярные соединения, в которых полимерный носитель и активное вещество (например, лекарства, пептиды, ферменты, гормоны) образуют комплекс, обладающий, помимо заданной

физиологической активности, регулируемой фармакокинетикой [121]. При создании полимерных систем с БАВ, преимущественно лекарственными веществами, выбор полимера определяют не только его свойства, т. е. биосовместимость, способность к биодеструкции, молекулярная масса (ММ), молекулярно-массовое распределение (ММР), физико-механические свойства, степень кристалличности, пористость, вязкость и т. д. [121–122], но и возможность реализовать механизм контролируемого высвобождения ЛВ. В настоящее время полимеры с иммобилизованными ЛВ успешно используют при разработке материалов для протезирования, стентов, имплантатов, полимерных систем доставки лекарств [123–126].

Системы с контролируемым высвобождением способны поставлять ЛВ в одних случаях с активным его высвобождением в начале процесса, а в других — медленно и продолжительно. Ниже (рис. 22) приведены схемы типичных графиков (профили), описывающие процесс контролируемого высвобождения ЛВ.

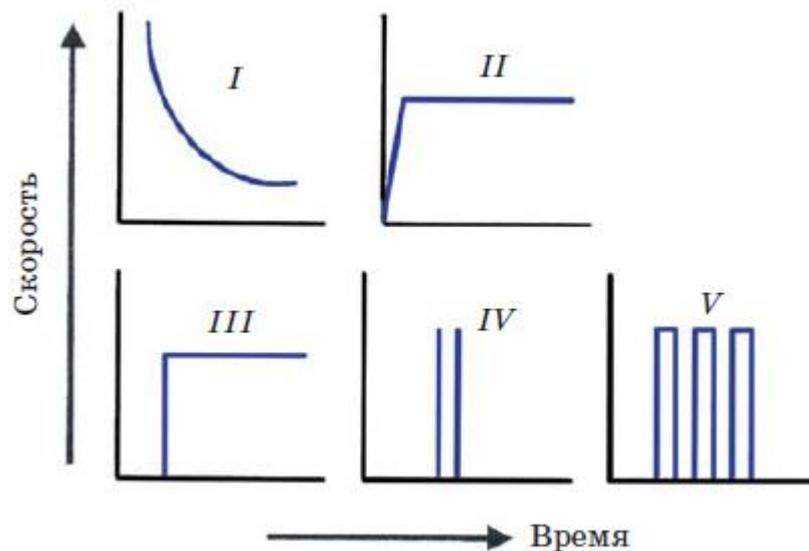


Рисунок 22 —. Разные типы профилей высвобождения ЛВ [127]:

I — скорость высвобождения снижается экспоненциально; *II* — постоянная скорость высвобождения, соответствующая кинетике нулевого порядка; *III* — высвобождение нулевого порядка с существенным запаздыванием; *IV* — пульсирующее высвобождение с запаздыванием; *V* — многократное

высвобождение с постоянной величиной запаздывания между периодами высвобождения

Полимерные системы с контролируемым высвобождением ЛВ, разрешенные к продаже, описываются кинетикой нулевого порядка (рис. 23), их терапевтический уровень находится в диапазоне между токсическим и неэффективным уровнями.

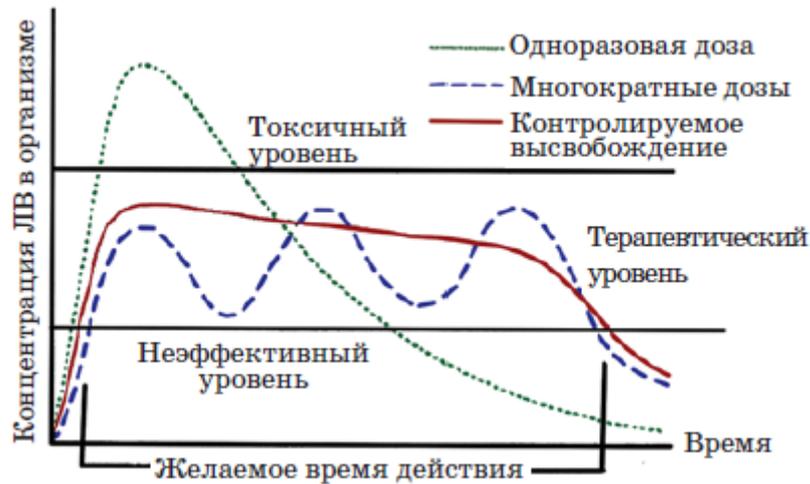


Рисунок 23 – Схема, иллюстрирующая контролируемое высвобождение ЛВ (кинетика нулевого порядка) [127].

Классификация полимерных систем с контролируемым высвобождением БАС.

В работе [121] дана классификация полимеров с собственной физиологической активностью, охватывающая нейтральные полимеры, поликатионы, полианионы, синтетические аналоги нуклеиновых кислот и полимеры с другими функциональными группами. Там же описаны основные классы полимерных носителей БАВ и ЛВ: гомополимеры (полиметакриловая кислота, поливиниловый спирт, поли-N-[2_гидроксипропил] акриламид), гетероцепные (полиэтиленимины, полиэтиленгликоли, поли- α -L-аминокислоты, полиамиды, полиэферы, полифосфазены) и биополимеры (полисахариды, протеины, нуклеиновые кислоты), а также три основные группы полимеров с иммобилизованными БАВ в зависимости от места их действия: вне (ингибиторы ферментов, антикоагулянты, антибиотики), на

поверхности (производные некоторых гормонов) и внутри клетки (большинство физиологически активных полимеров). В работе [127] полимерные системы на основе гидрогелей с ЛВ были представлены по механизму их высвобождения (рис. 24). Вместе с тем следует отметить, что деление это достаточно условно, поскольку у многих из них характер высвобождения ЛВ комбинированный.

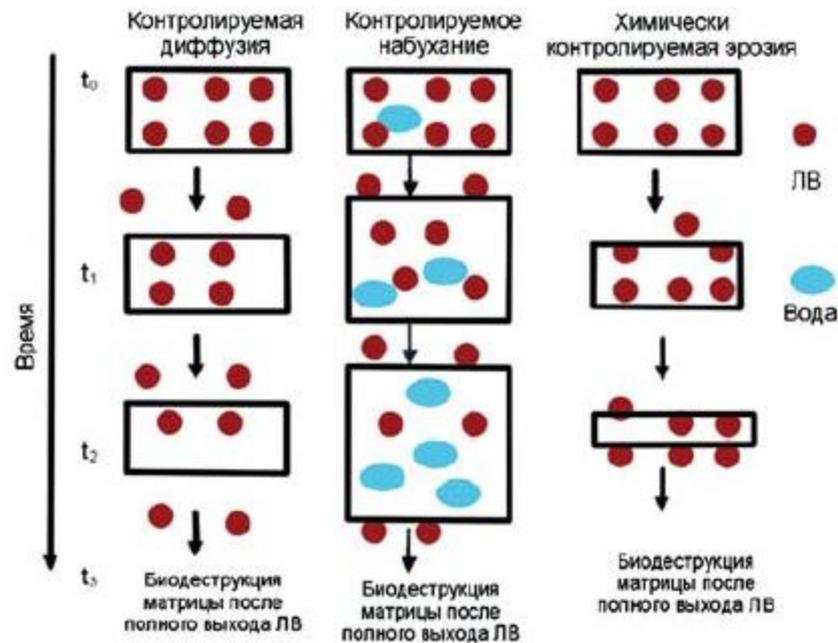


Рисунок 24 – Схема, иллюстрирующая три механизма контролируемого высвобождения ЛВ из полимерной матрицы [127]

Системы с контролируемой диффузией

Для этой группы систем в зависимости от структуры и свойств полимеров характерны три главных механизма высвобождения ЛВ [128]: биодеградация или эрозия полимерной системы, происходящая с поверхности с высвобождением активного агента; высвобождение ЛВ через каналы или поры внутри неэродированных полимерных матриц; высвобождение ЛВ через полимерную проницаемую мембрану. Все три механизма описываются различными кинетическими профилями высвобождения. В полимерных системах с контролируемой диффузией ЛВ не образует химической связи с полимером, его высвобождение происходит в результате диффузии через полимерную мембрану или деструкции полимера.

Полимерные системы представлены в основном диффузными мембранными системами (резервуарами) либо монолитными системами (матрицами).

В мембранных системах ЛВ находится внутри резервуара или капсулы, и продолжительность его диффузии наружу зависит от того, как долго ЛВ поддерживается внутри системы в насыщенном состоянии до полного ее истощения. Недостатком таких систем является характер кинетики высвобождения ЛВ первого порядка со снижением скорости, в то время как необходимо обеспечить постоянную скорость высвобождения ЛВ.

Химически контролируемые системы

В этой группе высвобождение ЛВ, присоединенных к полимерному носителю физической или химической связью, происходит в процессе гидролитического или энзиматического разрушения этих связей. Высвобождение ЛВ осуществляется по одному из следующих механизмов [127]:

1) постепенная биodeградация полимерной системы с иммобилизованным ЛВ; 2) разрушение связей между ЛВ и полимером; 3) диффузия ЛВ из биодеструктирующих микросфер.

Системы с контролируемым набуханием

Полимерные системы с контролируемым набуханием представлены преимущественно гидрогелями, которые обладают уникальными физическими свойствами благодаря своей трехмерной сетчатой структуре и способности набухать в воде. За последние 10 лет большинство опубликованных работ, посвященных полимерным носителям ЛВ, в основном сосредоточены на исследованиях гидрогелей, синтезированных на основе модифицированных натуральных или синтетических полимеров. Гидрогели на основе природных полимеров часто имеют недостаточную механическую прочность и могут содержать патогены или вызывать иммунные/воспалительные ответы, но при этом являются биосовместимыми, биodeградируемыми и биологически узнаваемыми. С другой стороны,

гидрогели, созданные на основе синтетических полимеров, обладают заданными структурой и свойствами.

Известно, что высокое содержание воды в гидрогелях способствует быстрому высвобождению из них ЛВ. В большинстве работ для увеличения продолжительности высвобождения ЛВ из гидрогеля используют два направления: физическое [129] или химическое [130] взаимодействие ЛВ с матрицей [131], а для упрочнения гидрогеля, как правило, применяют низкомолекулярные сшиватели, природа которых определяется типом сшиваемых групп. Например, регулируя плотность сшивки гидрогеля, можно влиять на последующее высвобождение ЛВ, которое одновременно включает абсорбцию воды и десорбцию ЛВ и оценивается зависимостью коэффициента диффузии ЛВ через сетку гидрогеля [132]. В случае ковалентного присоединения ЛВ к гидрогелевому матриксу высвобождение ЛВ контролируется главным образом скоростью расщепления связи между полимером и ЛВ. Модификация лекарственных аналогов и их присоединение к полимеру приводят к удлинению времени высвобождения ЛВ [133]. Тем не менее, несмотря на многие положительные свойства, применение гидрогелей имеет существенные ограничения. Низкий предел прочности многих гидрогелей препятствует их использованию в качестве носителей ЛВ. Количество и гомогенность «загрузки» ЛВ в гидрогели чаще всего лимитировано, частично в случае гидрофобности лекарств. Кроме того, как уже отмечалось, высокое содержание воды и крупные поры большинства гидрогелей часто обуславливают сравнительно быстрое высвобождение лекарств — от нескольких часов до нескольких дней. Поиск путей снижения скорости высвобождения ЛВ из гидрогелей, а также необходимость устранения многих сопутствующих трудностей привели к созданию моделируемых систем высвобождения ЛВ. В этих системах высвобождение ЛВ контролируется изменением параметров окружающей среды, таких как температура, рН, ионная сила, электрическое поле, электромагнитное излучение или УФ-свет.

Следует отметить также применение гидрогелевых матриц в сочетании с такими формами доставки ЛВ, как липосомы и наноструктурированные мицеллы. Многочисленные исследования показали, что в липосомы — природные нетоксичные средства доставки ЛВ, состоящие из фосфолипидов и холестерина, можно включать гидрофильные, амфифильные и гидрофобные ЛВ. Однако они имеют определенные недостатки, в частности их невозможно длительно хранить без лиофилизации, они быстро поглощаются макрофагами и, как следствие, непродолжительное время циркулируют в кровотоке. Для стабилизации липосом и улучшения профиля кинетического высвобождения ЛВ их специально модифицируют. Например, формируют гидрогелевое покрытие на их поверхности или включают липосомы в гидрогели (по типу «сливового пирога» [129]). Описаны липосомы [133], включенные в гидрогели на основе карбопола и гидроксиэтилцеллюлозы, которые обеспечивают контролируемое высвобождение кальцеина и гризеофульвина в зависимости от жесткости липосомальной мембраны. Установлено, что липосомы, включенные в поли(гидроксиэтилметакрилатные) гидрогели, применяемые для контактных линз, в течение 8 дней обеспечивают контролируемое высвобождение лекарств против глаукомы [134]. В работах [135–138] показано, что полимерные мицеллы обладают высоким потенциалом в качестве систем высвобождения ЛВ.

Резюмируя описанные технологии создания полимерных систем с контролируемым высвобождением БАВ следует отметить, что все они направлены преимущественно на поддержку регулируемой фармакокинетики. Как было отмечено выше, полимерные системы с контролируемым высвобождением ЛВ в виде инъекций, микросфер, наночастиц, трансдермов, имплантатов и т. д. позволяют дозированно и целенаправленно вводить ЛВ в организм. Однако есть и недостатки в таких системах доставки ЛВ. Разработанные полимерные системы, часто показывая убедительную активность *in vitro*, имели строгое ограничение в применении

in vivo из-за существующих лимитирующих факторов. К ним можно отнести неустойчивую конформацию многих систем, ограниченную мембранную диффузию, неизвестный метаболизм, снижение растворимости, дозолимитирующую токсичность. Решение этих вопросов требует проведения тщательных исследований, направленных на повышение безопасности и эффективности полимерных систем с контролируемым высвобождением ЛВ, с привлечением современных биомедицинских технологий и последних достижений в области биотехнологии и биоинженерии.

ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Исходные реагенты и растворители

Ацетон – предварительно высушенный над CaCl_2 , кипятили над оксидом фосфора (P_2O_5) в течение двух часов и затем дважды перегоняли над P_2O_5 , $T_{\text{кип}} = 56^\circ\text{C}$, $n^d_{20} = 1,3550$.

Диэтиловый эфир предварительно выдерживали над щелочью и дважды перегоняли над металлическим натрием, отогнанный эфир хранили над натрием. Абсолютировали над натрием в присутствии бензофенона и использовали свежеперегнанным, $T_{\text{кип}} = 34\text{--}35^\circ\text{C}$.

Акриловую и метакриловую кислоты для удаления воды трижды вымораживали, сливая раствор, оттаявший ниже температуры плавления чистой кислоты ($T_{\text{пл}} = 13,5^\circ\text{C}$ для АК и $T_{\text{пл}} = 16,0^\circ\text{C}$ для МАК). Оставшуюся часть продукта высаливали хлористым натрием, сушили над CaCl_2 и перегоняли над рафинированными медными стружками под вакуумом, для АК: $T_{\text{кип}} = 26\text{--}28^\circ\text{C}$ (3-5 мм.рт.ст.), $d_{20} = 1,0511$, $n^d_{20} = 1,4224$; для МАК: $T_{\text{кип}} = 56\text{--}57^\circ\text{C}$ (10 мм.рт.ст.), $d_{20} = 1,015$, $n^d_{20} = 1,4315$.

Целлюлоза микрокристаллическая - степень полимеризации (СП=150) с содержанием концевых карбонильных групп 0,65%, марки х.ч. (влажность 4,5%)

Метанол абсолютный (Aldrich), метакрилоилхлорид (Aldrich) и метилметакрилат (Merck) использовали без дополнительной обработки.

Этанол абсолютный. Этанол (ректификат) кипятили над свежепрокаленным оксидом кальция (на 1 литр этанола 200 г CaO) восемь часов, затем смесь 5г магниевых стружек, 0,5г сублимированного йода и 75мл спирта, высушенного над CaO , кипятили с обратным холодильником до полного превращения Mg в этилат магния. В реакционную колбу добавляли остальное количество спирта, ранее обработанного CaO , кипятили смесь в течение 2-х часов и отгоняли спирт.

Соляная кислота- марки «х.ч.»

Гидрохлорид гуанидина (ГГХ) - марки «х.ч.»

Инертный газ-аргон (о.с.ч)

Во всех опытах использовали бидистиллированную воду(pH 7)

Очистка инициатора

Персульфат аммония $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ (ПСА) “ч.д.а.”,
перекристаллизованный из бидистиллированной воды и высушенный в вакууме до постоянного веса

Соли металлов: $\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$, $\text{CoSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$, $\text{NiSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$ – марки «х.ч.»

2.2.Синтез исходных мономеров

2.2.1.Синтез акрилата гуанидина

а) Получение этилата натрия. В трехгорлую колбу (объемом 2л), снабженную мешалкой и обратным холодильником, помещали 500 мл абсолютированного этилового спирта и понемногу добавляли металлический натрий (1 моль) при непрерывном перемешивании в течение двух часов. После добавления всего натрия, реакционную массу перемешивали еще около 1 часа до полного растворения натрия.

б) Получение гуанидина. В полученный раствор этилата натрия при перемешивании порциями добавляли эквимольное количество (1 моль) гуанидингидрохлорида (ГГХ). Реакционный раствор перемешивали в течение 4 часов и оставляли в холодильнике на ночь. На следующий день раствор гуанидина отфильтровывали от выпавшего осадка хлорида натрия.

в) Получение акрилата гуанидина. Полученный накануне реакционный раствор гуанидина помещали в колбу, снабженную мешалкой, термометром и капельной воронкой. После охлаждения раствора гуанидина до $-6 - 10^\circ\text{C}$ при непрерывном перемешивании прикапывали эквимольное количество акриловой кислоты. Скорость подачи регулировали так, чтобы температура в реакционной массе не превышала $-5 - 0^\circ\text{C}$. Для отвода избыточного тепла применяли охлаждающую баню из смеси ацетона и сухого льда. После

добавления всего количества акриловой кислоты, рН реакционного раствора был близок к 7. Раствор перемешивали еще 4 часа при комнатной температуре, после чего колбу с продуктом реакции помещали в холодильник на несколько суток. Полученный прозрачный раствор мономерной соли в этаноле высаживали в 10 кратный избыток абсолютированного эфира. Выпавшие белые игольчатые кристаллы АГ отфильтровывали через плотный стеклянный фильтр, промывали несколько раз абсолютным эфиром и высушивали в вакууме при комнатной температуре. Выход АГ 80–85%. Затем синтезированную соль подвергали двукратной перекристаллизации из смеси абсолютного пропилового спирта и этанола 90:10.

2.2.2. Синтез метакрилат гуанидина

Синтез мономерной соли на основе метакриловой кислоты и гуанидина проводили по вышеописанной для АГ методике. Выход МАГ 80–85%.

2.2.3. Синтез метакрилоилгуанидина

а) Получение метилата натрия

В двухгорлую колбу (объемом 500 мл), снабженную мешалкой, капельной воронкой и обратным холодильником, предварительно продутую аргоном, помещали 4.6г (0,2 моль) металлического Na и при непрерывном перемешивании, понемногу, прикапывали необходимое количество метилового спирта (100 мл) в течение 1 часа. После добавления всего метилового спирта, реакционную массу перемешивали до полного растворения натрия.

б) Получение гуанидина

В полученный раствор метилата натрия при перемешивании добавляли эквимольное количество (0,2 моль) гуанидингидрохлорида. Реакционный раствор перемешивали в течение 4 часов и оставляли в холодильнике на ночь. На следующий день раствор гуанидина отфильтровывали от выпавшего

осадка хлорида натрия, отгоняли на роторном испарителе, остаток высушивали в вакуумном шкафу для получения твердого гуанидина. Получали 11,8 г (выход 100%).

в) Получение метакрилоилгуанидина

К полученному накануне гуанидину прибавляли 150мл абсолютного ацетона и перемешивали в течении 10 мин, после чего начинали прикапывать с помощью капельной воронки 25,7мл (0,24моль) метилметакрилата. Перемешивание продолжали в течении 8 ч. На ночь реакционный раствор убрали в холодильник. На следующий день раствор метакрилоилгуанидина отфильтровывали от выпавшего осадка побочного продукта – циклического метакрилоилгуанидина, после чего фильтрат упаривали на роторном испарителе и высушивали в вакууме при 200°C. Получали 23,4г МГ (выход 90- 93%).

2.2.4. Синтез метакрилоилгуанидин гидрохлорида

В плоскодонную колбу (объемом 250 мл), снабженную термометром, капельной воронкой и мешалкой загружали 12,7 г (0,1 моль) МГ, добавляли 100 мл абсолютного ацетона. После полного растворения МГ и охлаждения раствора (до $-6 - 4^{\circ}\text{C}$) при перемешивании прикапывали соляную кислоту (0,12 моль). Скорость подачи регулировали так, чтобы температура в реакционной массе не превышала ($-5 - 0^{\circ}\text{C}$). Для отвода избыточного тепла применяли охлаждающую баню из смеси NaCl и льда. После прикапывания всего количества соляной кислоты, раствор перемешивали еще 2,5 часа при комнатной температуре. Выпавший белый осадок МГГХ отфильтровывали через плотный стеклянный фильтр, многократно промывали абсолютным диэтиловым эфиром и высушивали в вакууме при комнатной температуре. Выход МГГХ 75–80%.

2.3 Получение диальдегидцеллюлозы

В склянку из темного стекла вместимостью 1,2 л с притертой пробкой помещали 10 г ($\sim 0,06$ моль) МКЦ и заливали ее 1 л водного 0,1 н раствора NaIO_4 ($\text{pH} \approx 4$). Навеску МКЦ в растворе окислителя тщательно взбалтывали и помещали в темное место, 1–2 раза в сутки взбалтывали ее содержимое и периодически отбирали пробы на анализ. Контроль поглощения иона IO_4^- из раствора окислителя определяли спектрофотометрически, путем сравнения оптической плотности разбавленных в 20 раз водой проб рабочего и контрольного опытов в УФ области спектра при $\lambda=305$ нм. Реакцию окисления считали оконченной, когда количество поглощенного иона IO_4^- из раствора окислителя по указанной методике превышало 1 моль на 1 моль МКЦ. По окончании реакции периодатного окисления, нерастворимую фракцию ДАЦ отфильтровывали на полотняном фильтре от раствора продуктов реакции и последовательно промывали 1–1,2 л воды с добавлением раствора соляной кислоты до $\text{pH} \sim 1$ (контроль по йодкрахмальной бумаге), затем 1–1,2 л смеси ацетон/вода: 1/8–10 (контроль по реакции с раствором азотнокислого серебра) и в конце 75–100 мл ацетона. После последующего провяливания в темноте от ацетона, полученный ДАЦ анализировали на содержание СНО- и СООН-групп. Остаточную влажность определяли высушиванием навески ДАЦ при температуре 103–105°C до постоянного веса.

Содержание СНО-групп определяли йодометрическим методом [132]. Определение СООН-групп проводили кальциево-ацетатным методом в соответствии с [133], применяя 0,05 н раствор ацетата кальция.

2.4 Методика получения композиционных материалов

а) Композиционные материалы на основе диальдегидцеллюлозы (ДАЦ) и акрилатных производных гуанидина получали следующим путем. К водной суспензии ДАЦ (с содержанием альдегидных групп до 33%) при перемешивании добавляли водный раствор гуанидинсодержащего мономера

и персульфата аммония (ПСА), нагревали смесь до 60 °С и проводили полимеризацию в течение 5 – 20 часов. Соотношение ДАЦ : H₂O = 1 : 30 масс, концентрация гуанидинсодержащего мономера в воде – 1,0-3,5 масс.%, соотношение гуанидинсодержащий мономер : ПСА = 1:0,001 масс. Полученный продукт высаживали в ацетон из маточного раствора, отфильтровывали и высушивали.

б) Композиционные материалы на основе диальдегидцеллюлозы (ДАЦ) и метакрилоилгуанидин гидрохлорида (МГГХ) получают следующим путем. К водной суспензии ДАЦ (с содержанием альдегидных групп до 33%) при перемешивании добавляли водный раствор метакрилоилгуанидин гидрохлорида, содержащего мономер и персульфат аммония (ПСА), нагревали смесь до 60 °С и проводили полимеризацию в течение 5 – 20 часов. Соотношение МГГХ:ДАЦ:ПСА = 0,4 моль/л : 0,4 моль/л : $5 \cdot 10^{-3}$ моль/л и высушивали при 50°С. Полученный продукт отделяли от маточного раствора и высушивали.

2.5 Методика получения металлосодержащих композиционных материалов

Металлосодержащие композиционные материалы получали радикальной полимеризацией ионогенных гуанидинсодержащих солей в меж- и внутрифибриллярных порах диальдегидцеллюлозы в водных растворах солей переходных металлов NiSO₄×7H₂O, CuSO₄×5H₂O, CoSO₄×5H₂O, AgNO₃ (концентрация соли 0,09 %) в присутствии инициатора персульфата аммония, а также в процессе смешения композитов ДАЦ/(АГ)МАГ с водными растворами данных солей и выдерживанием полученного раствора в течение 7 суток при комнатной температуре.

2.6 Физико-химические методы исследования синтезированных соединений

ИК-спектры синтезированных мономеров и композиционных материалов записывались на ИК-Фурье спектрометре “FT-IR” фирмы Perkin Elmer с использованием порошкообразных образцов в диапазоне от 4000 до 450 см⁻¹.

Термические свойства изучали методом термогравиметрического анализа на дериватографе «Perkin Elmer TGA 4000» в атмосфере воздуха при скорости нагревания 10 град·мин⁻¹ от 30 до 700°C и методом дифференциальной сканирующей колориметрии на приборе «Perkin Elmer DSC 4000» в атмосфере воздуха при скорости нагревания 10 град мин⁻¹ в диапазоне от 30 до 300°C.

Дифракционные данные получены при комнатной температуре на настольном порошковом дифрактометре D2 PHASER (Bruker).

Значение pH растворов регулировалось на иономере ЭВ-74, фотометрия комплексов осуществлялась на КФК – 3.

Структура полученных композитов исследовалась методом растровой электронной микроскопии с использованием сканирующего электронного микроскопа Vega 3 LMH (TESCAN, Чехия).

Рентгеновский микроанализ производился с использованием рентгеновского детектора X-Max (OXFORD, Великобритания).

2.7 Методика оценки бактерицидной активности мономеров, полимеров и композиционных материалов

Для изучения бактерицидной активности синтезированных соединений в качестве тест-микробов использовали штаммы E-coli (кишечной палочки) и St.aureus (золотистого стафилококка) из международной коллекции эталонных штаммов, микробная нагрузка которых составляла 0,1 мл 1 миллиардной суспензии на 1 мл препарата, использованного в определенных концентрациях (двукратные разведения препарата в стерильном растворе

дистиллированной воды). В контрольную пробирку препараты не добавляли, в них содержались тест-штаммы E-coli, St.aureus и 1 мл дистиллированной воды. Экспозиция препаратов с тест-микробами составляла 1 час при комнатной температуре. Далее проводили высеивание из каждой опытной пробирки и из контрольной на питательный агар Эндо, разлитый в стерильные чашки Петри. Затем чашки с посевами инкубировали в термостате при 37°C в течение 18 часов и определяли антибактериальную активность изучаемых образцов.

ГЛАВА 3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

3.1 Синтез новых металлосодержащих композитов на основе диальдегидцеллюлозы и акрилатных производных гуанидина

При создании композиционных материалов важным аспектом является выбор соединений, содержащих активные функциональные центры для эффективного взаимодействия. С этой точки зрения в качестве объектов исследования для композитного дизайна выбраны диальдегидцеллюлоза, содержащая активные альдегидные группы (33%) и ионогенные гуанидинсодержащие мономеры, структура которых приведена в таблице 2.

Таблица 2 – Структура и некоторые свойства ионогенных гуанидинсодержащих модификаторов диальдегидцеллюлозы

Модификатор	ММ	Структура
Акрилат гуанидина (АГ)	131,134	<p style="text-align: center;">R=H</p>
Метакрилат гуанидина (МАГ)	145,160	<p style="text-align: center;">R=CH₃</p>
Метакрилоилгуанидин гидрохлорид (МГГХ)	163,605	

Выбранные мономеры различаются природой связи карбоксильной группы с гуанидином. В случае АГ и МАГ- это ионная связь, а в случае

МГГХ – ковалентная. Это должно обуславливать различия в структуре и свойствах разрабатываемых композитов.

Композиты ДАЦ/АГ и ДАЦ/МАГ были синтезированы ранее в работах [139-141]. Установлено, что образование композитов ДАЦ с АГ и МАГ происходит за счет формирования различных видов связей: за счет ван-дер-ваальсовых сил; внутри- и межмолекулярных координационных и водородных связей; С–С связей, образующихся при радикальной полимеризации *in situ* и лабильных ковалентных альдиминовых С=N связей.

Композит на основе ДАЦ и метакроилгуанидингидрохлорида синтезирован в данной работе впервые.

ИК-спектр полученного композита ДАЦ/МГГХ приведен на рисунке 25.

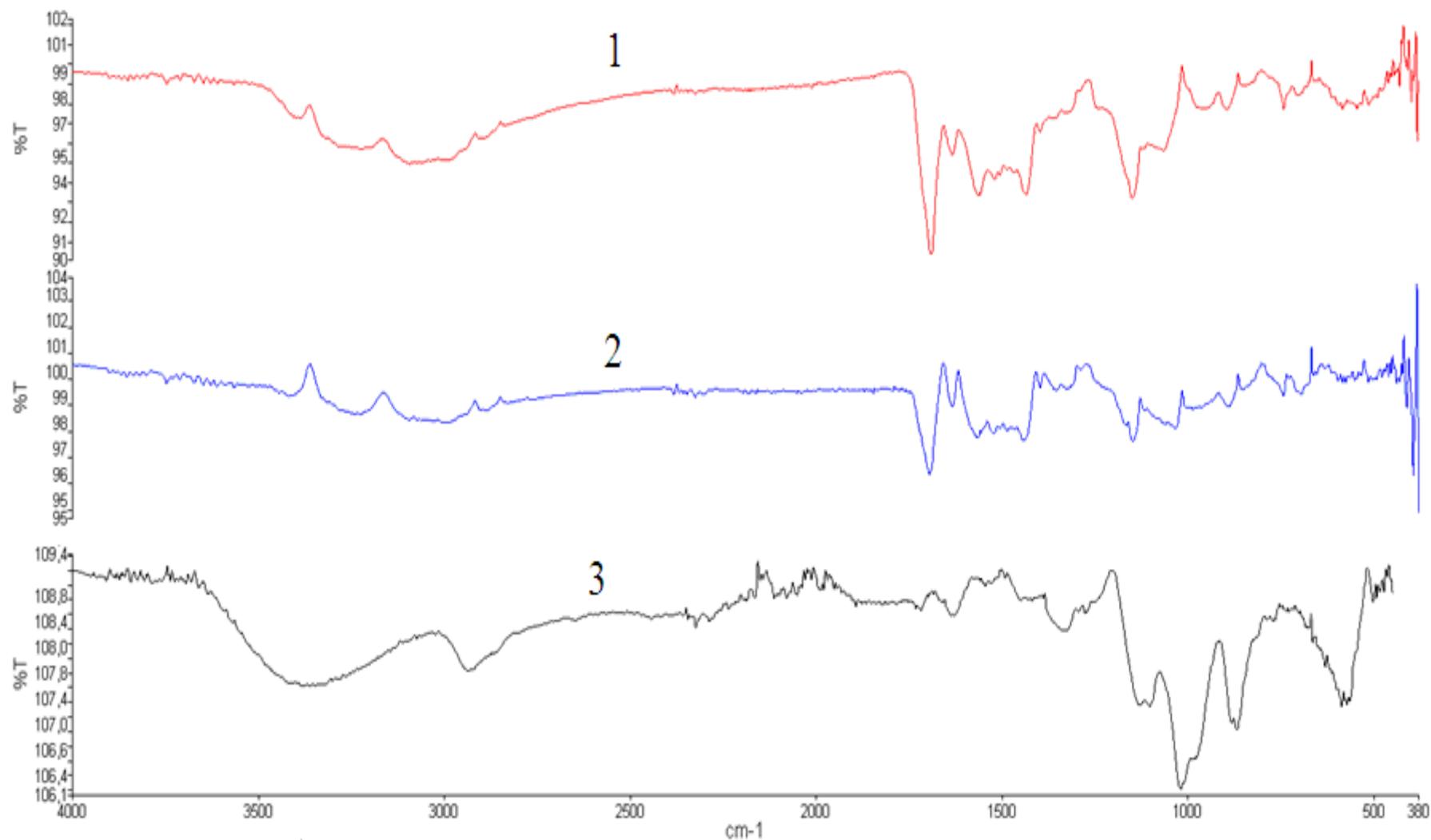


Рисунок 25 – ИК спектры композитов на основе МГГХ и ДАЦ: 1 – ПМГГХ; 2 – МГГХ/ДАЦ; 3 – ДАЦ

Как видно из приведенных ИК-спектров, включение в структуру ДАЦ полярных аминогрупп МГГХ способствует повышению ее гидрофильности, что проявляется в увеличении интенсивности полосы поглощения -1630 см^{-1} в композите ДАЦ/МГГХ. Наличие аминогрупп $-\text{NH}_2$ и $-\text{NH}$ в составе композита ДАЦ/МГГХ подтверждается появлением полос поглощения 3385 и 3100 см^{-1} . Увеличение интенсивности пика 1690 см^{-1} в спектре ДАЦ/МГГХ может указывать на образование альдиминовой связи, дающей сигнал в этой области. При полимеризации МГГХ с ДАЦ *in situ* пик в области 1140 см^{-1} , присутствующий в ДАЦ исчезает. Очевидно, что концевые СНО-группы ДАЦ и гуанидинсодержащего мономера прореагировали между собой.

Полосы поглощения (полосы кристалличности) частотой $\sim 1431\text{ см}^{-1}$ (полоса кристалличности) и $\sim 900\text{ см}^{-1}$ (полоса аморфности) в спектре исходной ДАЦ соответствуют ножничным колебаниям метиленовой группы и колебаниям атома С1 и четырех окружающих его атомов в спектрах р-гликозидных структур. При увеличении степени кристалличности (СК) целлюлозы, в результате механической или химической модификации, интенсивность полосы 1431 см^{-1} увеличивается, а 900 см^{-1} - уменьшается, что и наблюдается в спектрах ДАЦ, модифицированных МГГХ. Такое изменение интенсивности полос поглощения указанных частот свидетельствует об увеличении СК у образцов модифицированной целлюлозы.

Выявленные изменения степени кристалличности при модификации ДАЦ МГГХ подтверждаются также рентгеновскими исследованиями. Кривые рассеяния рентгеновских лучей исследованных образцов отличаются друг от друга положением, количеством рефлексов, относительной интенсивностью, что указывает на значительные структурные изменения ДАЦ после модификации метакрилоилгуанидин гидрохлоридом (рис.26,27).

Полученные данные показывают, что введение МГГХ в структуру ДАЦ приводит к формированию более упорядоченной структуры по сравнению с композитами ДАЦ/АГ и ДАЦ/МАГ для которых характерно уменьшение степени кристалличности ДАЦ при взаимодействии с АГ и МАГ.

Commander Sample ID (Coupled TwoTheta/Theta)

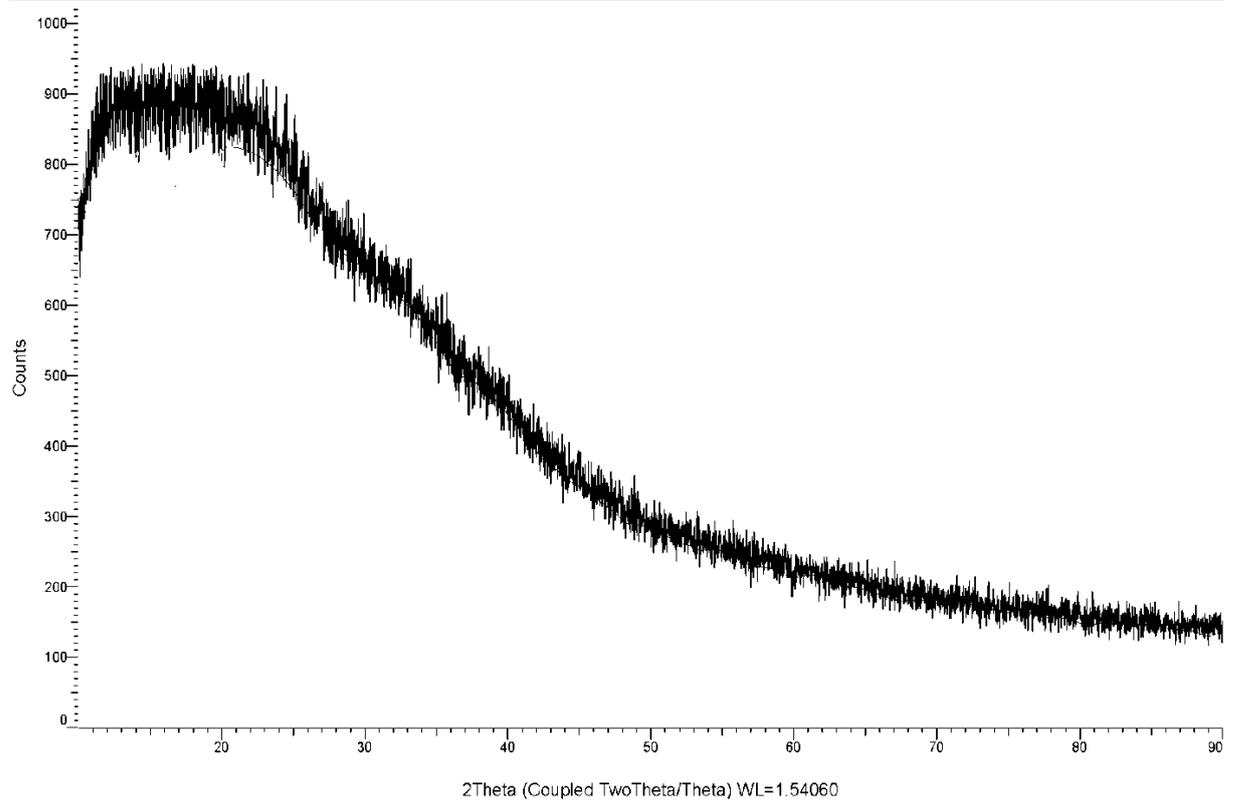


Рисунок 26 – Дифрактограмма ДАЦ

Commander Sample ID (Coupled TwoTheta/Theta)

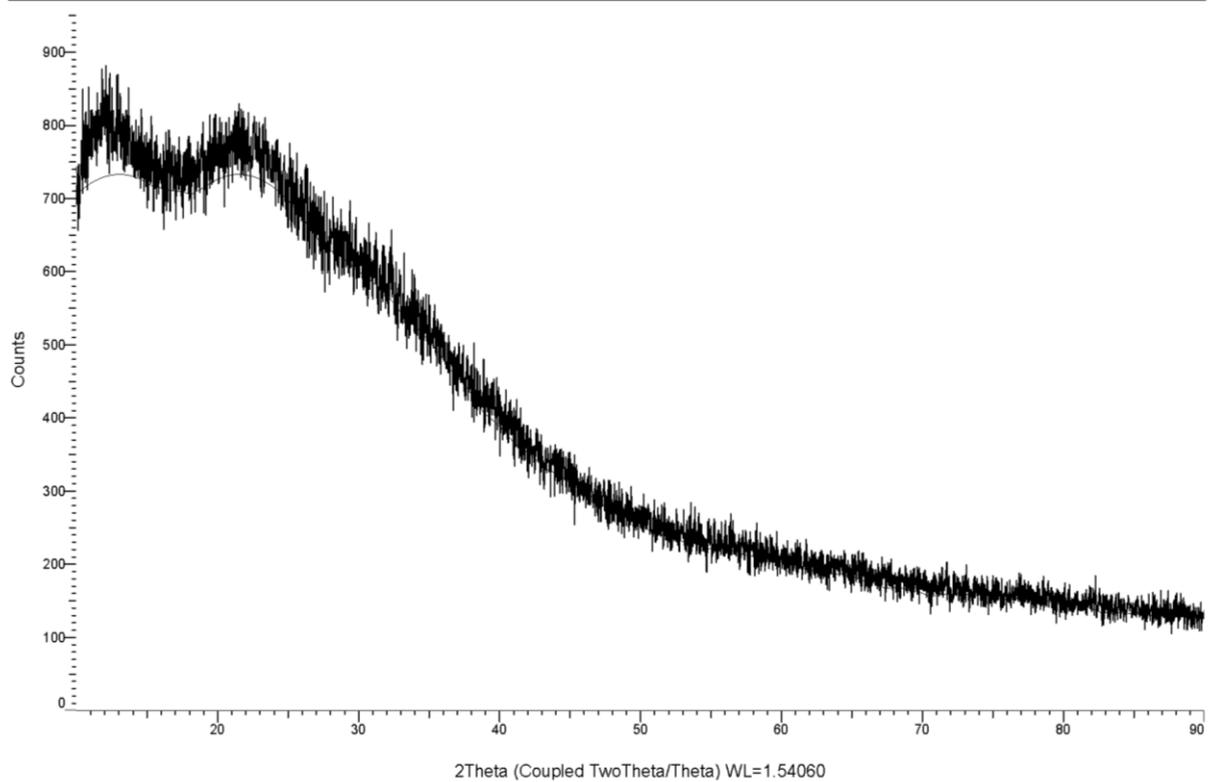


Рисунок 27 – Дифрактограмма композита ДАЦ/МГГХ

Существенное отличие термического поведения композита ДАЦ/МГГХ от индивидуальных соединений иллюстрируют ДСК и термогравиметрические кривые, представленные на рисунках 28-30.

ДСК-кривая композита ДАЦ/МГГХ (рис. 28) принципиально отличается от исходных ДАЦ и МГГХ. Так, выраженный экзотермический пик для ДАЦ в области 120°C исчезает, появляется новый эндотермический пик в области 180°C .

В случае композита ДАЦ/МГГХ кривая теплопоглощения представлена двумя хорошо различимыми отдельными тепловыми переходами, причем пик соответствующий разложению гуанидина значительно смещается в область высоких температур, что связано с участием карбоксилат-аниона и гуанидинового фрагмента МГГХ в образовании связей с диальдегидцеллюлозой за счет электростатического взаимодействия, Ван-дер-Ваальсовых сил; внутри- и межмолекулярных координационных и водородных связей. Образование прочных связей МГГХ с ДАЦ приводит к тому что разложение композита требует значительно больших энергетических затрат, по сравнению с исходной диальдегидцеллюлозой.

На рисунке 30 представлены кривые ДТГ и ТГ диальдегидцеллюлозы, полиметакрилоилгуанидин гидрохлорида и композиционного материала на их основе. Как видно из рисунка 6, термогравиметрические кривые композита имеют более сложный характер по сравнению с исходными соединениями. Область 180°C связана с потерей связанной воды, которая находится в межфибриллярных порах ДАЦ. После 220°C начинается разложение композита, которое происходит, как видно на термограммах, в несколько этапов. Процесс потери массы заканчивается после достижения 600°C .

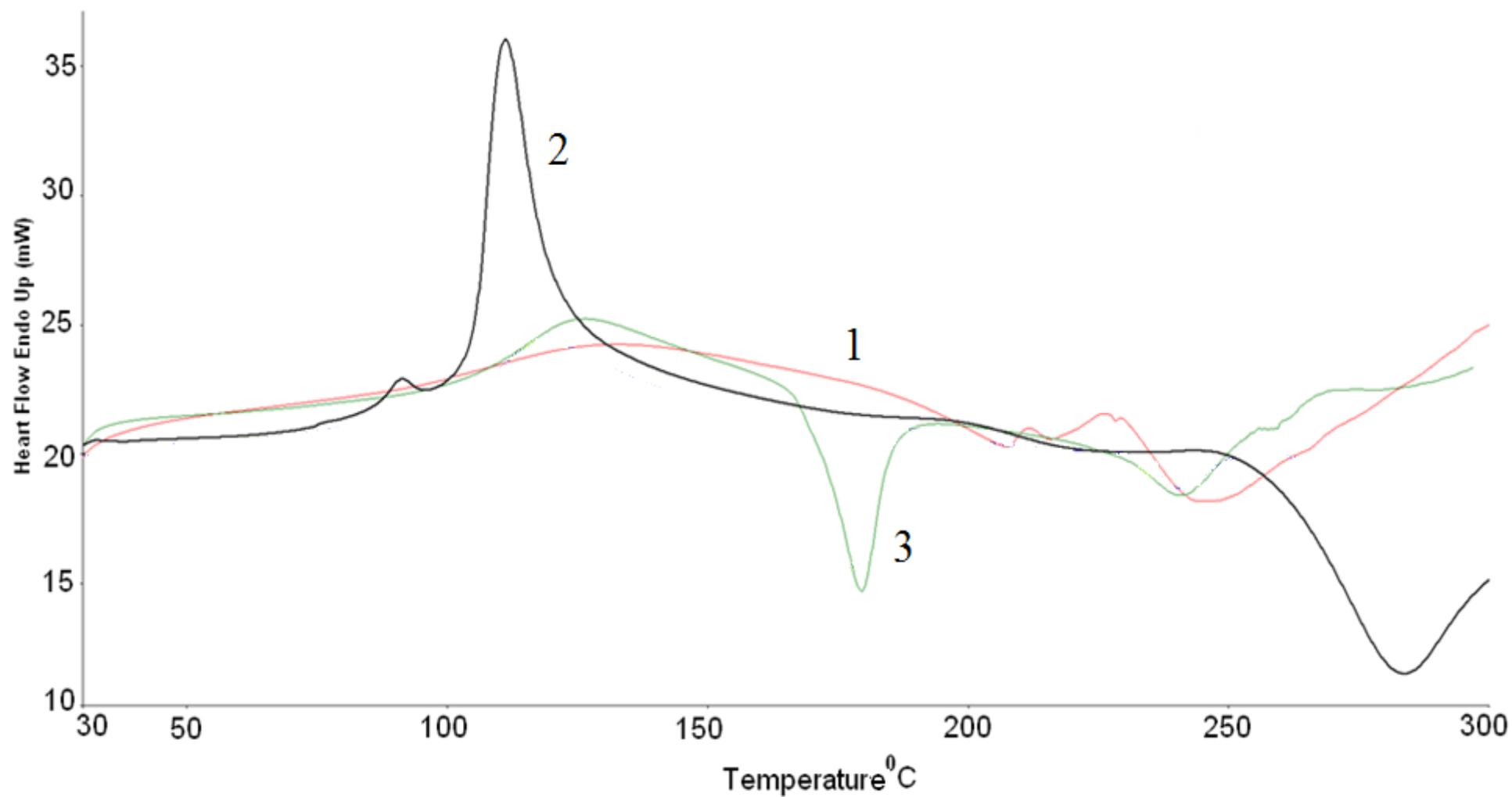


Рисунок 28 – Результаты дифференциально-сканирующего анализа: 1 - ПМГГХ; 2 – ДАЦ; 3 – МГГХ/ДАЦ

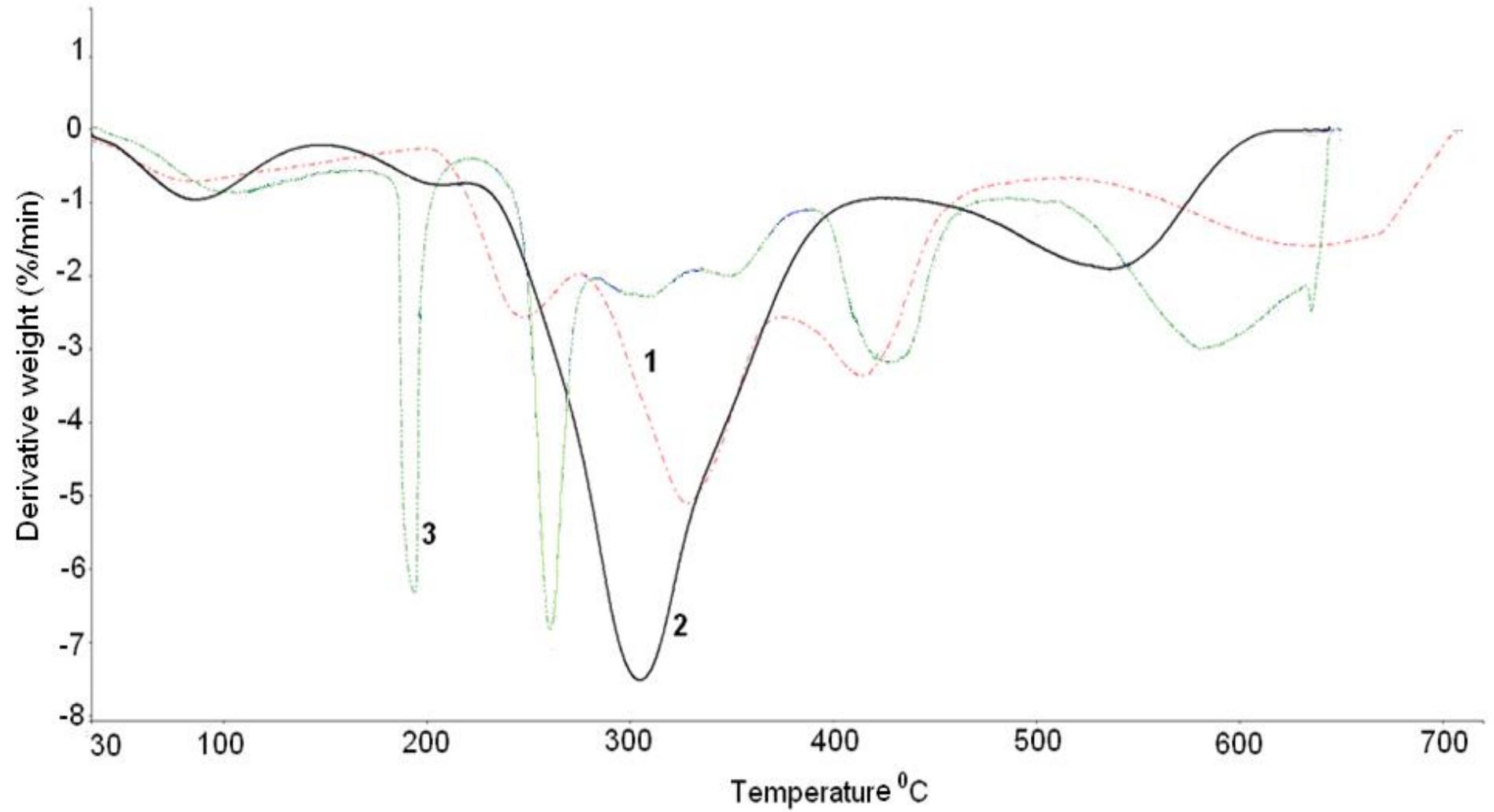


Рисунок 29 – Кривые ДТГ термических превращений: 1 - ПМГГХ; 2 – ДАЦ; 3 – МГГХ/ДАЦ.

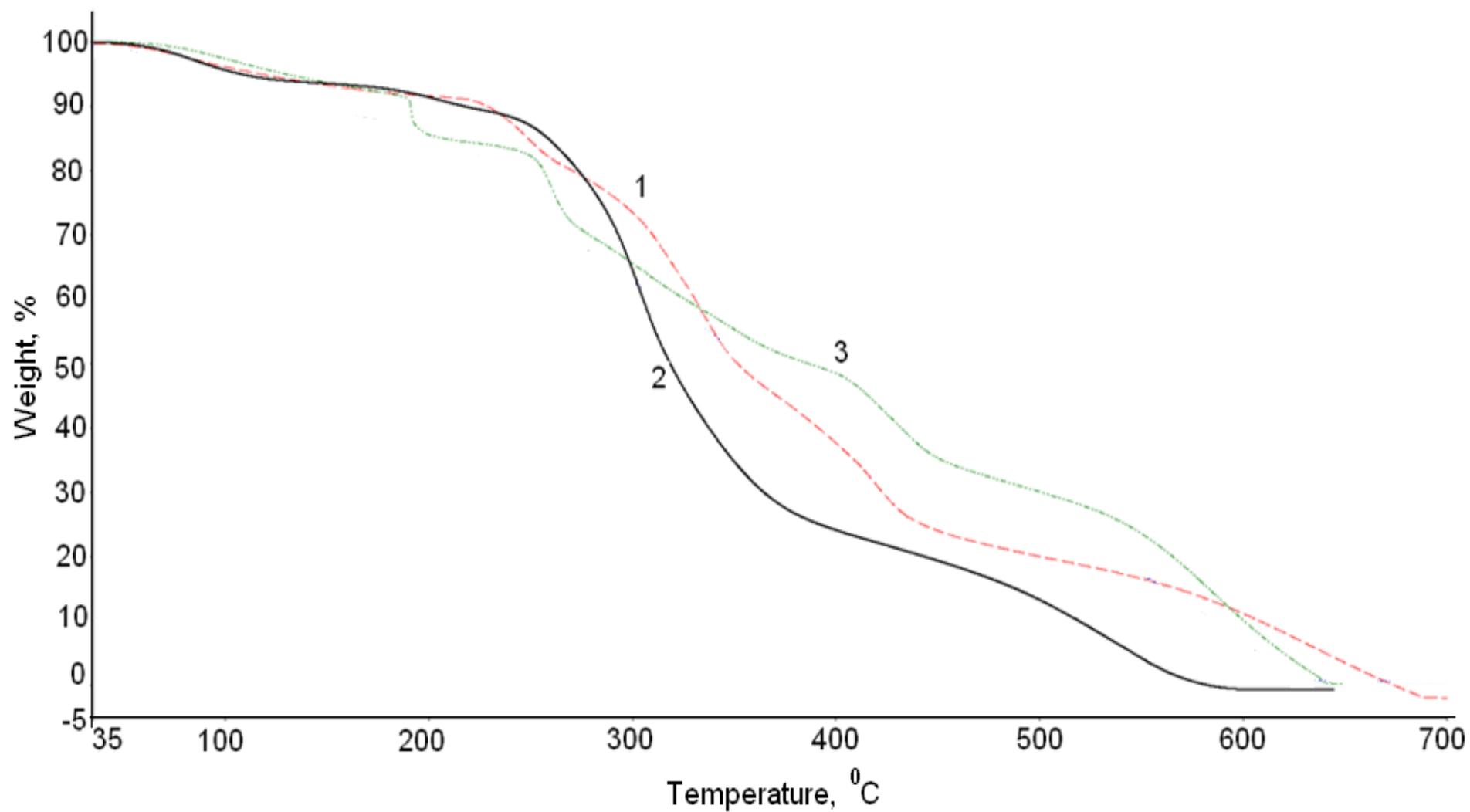


Рисунок 30 – Результаты термогравиметрического анализа: 1 - ПМГГХ; 2 – ДАЦ; 3 – МГГХ/ДАЦ.

Анализ представленных экспериментальных данных подтверждает образование достаточно стабильных композитов на основе диальдегидцеллюлозы и метакроилгуанидингидрохлорида.

Таким образом, полимеризация метакроилгуанидингидрохлорида *in situ* в меж- и внутрифибриллярных порах диальдегидцеллюлозы может приводить к образованию биматричной нанокompозитной структуры по следующей схеме:

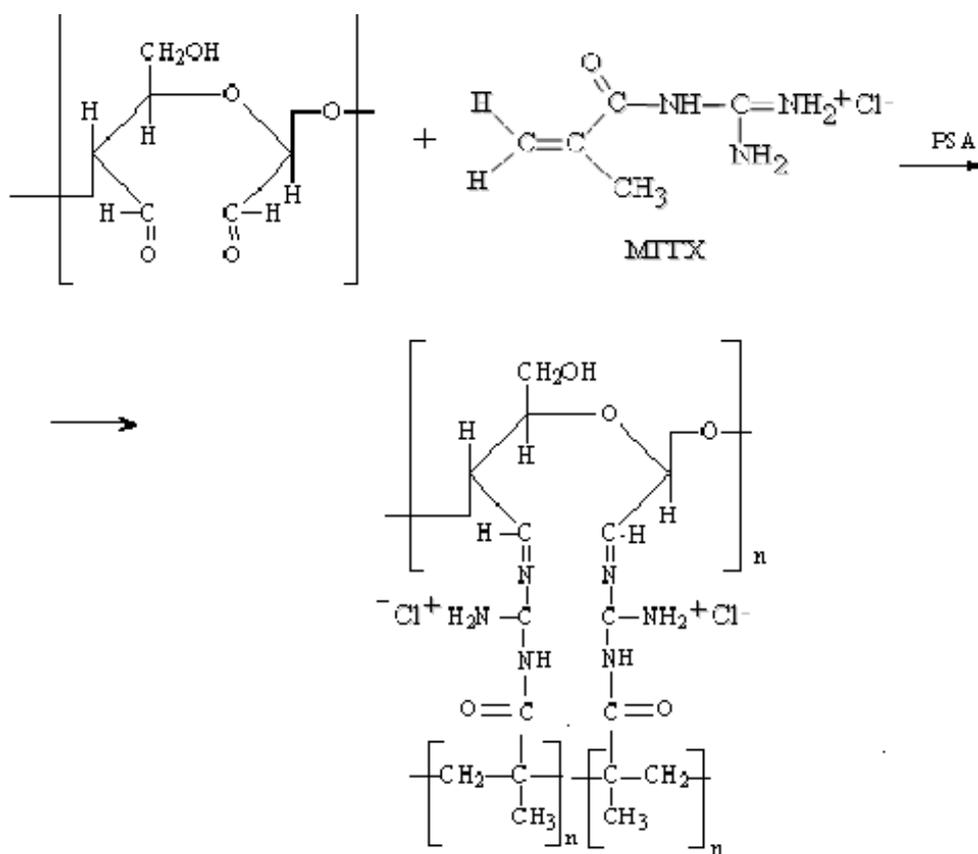


Рисунок 31 – Возможный механизм образования композита ДАЦ и МГГХ

Металлосодержащие композиционные материалы получали радикальной полимеризацией ионогенных гуанидинсодержащих солей – акрилата гуанидина, метакрилата гуанидина, метакроилгуанидингидрохлорида в меж- и внутрифибриллярных порах диальдегидцеллюлозы в водных растворах солей переходных металлов

$\text{NiSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$, $\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$, $\text{CoSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$, AgNO_3 в присутствии инициатора персульфата аммония, а также в процессе смешения композитов ДАЦ/(АГ)МАГ с водными растворами данных солей и выдерживанием полученного раствора в течение 7 суток при комнатной температуре.

Образование металлосодержащих композиционных материалов подтверждали методами ИК-спектроскопии, рентгенофлуоресцентного и рентгенофазового анализа.

3.2 Исследование структуры металлосодержащих композитов, полученных методом *in situ*

ИК-спектральные исследования показали, что присутствие катионов переходных металлов в композиционных материалах на основе ДАЦ и акрилатных производных гуанидина приводит к значительным изменениям их ИК-спектров (рис.32, 33)

Наблюдается расщепление полосы $\text{C}=\text{O}$ связей АГ в области 1250 см^{-1} , а также перераспределение интенсивностей в области $1260\text{-}1500 \text{ см}^{-1}$ где проявляются деформационные колебания CH- , $\text{CH}_2\text{-}$ и OH- групп композита, возрастает интенсивность асимметричного колебания карбоксилат-иона в композите при 1523 см^{-1} и полоса симметричного колебания при 1415 см^{-1} расщепляется. В случае композитов с Co^{2+} и Ni^{2+} появляются полосы в области $450 - 590 \text{ см}^{-1}$, которые относятся к полосам валентных колебаний связей Me-O и Me-N , что явно указывает на образование координационных связей. Причем, как видно из ИК-спектров, наиболее выраженное взаимодействие с композитом проявляют ионы Cu^{2+} .

Полученные данные свидетельствуют о том, что ионы переходных металлов входят в структуру композитов ДАЦ/АГ за счет взаимодействия с атомом кислорода карбоксилат-иона и атомом азота аминной группы акрилата гуанидина.

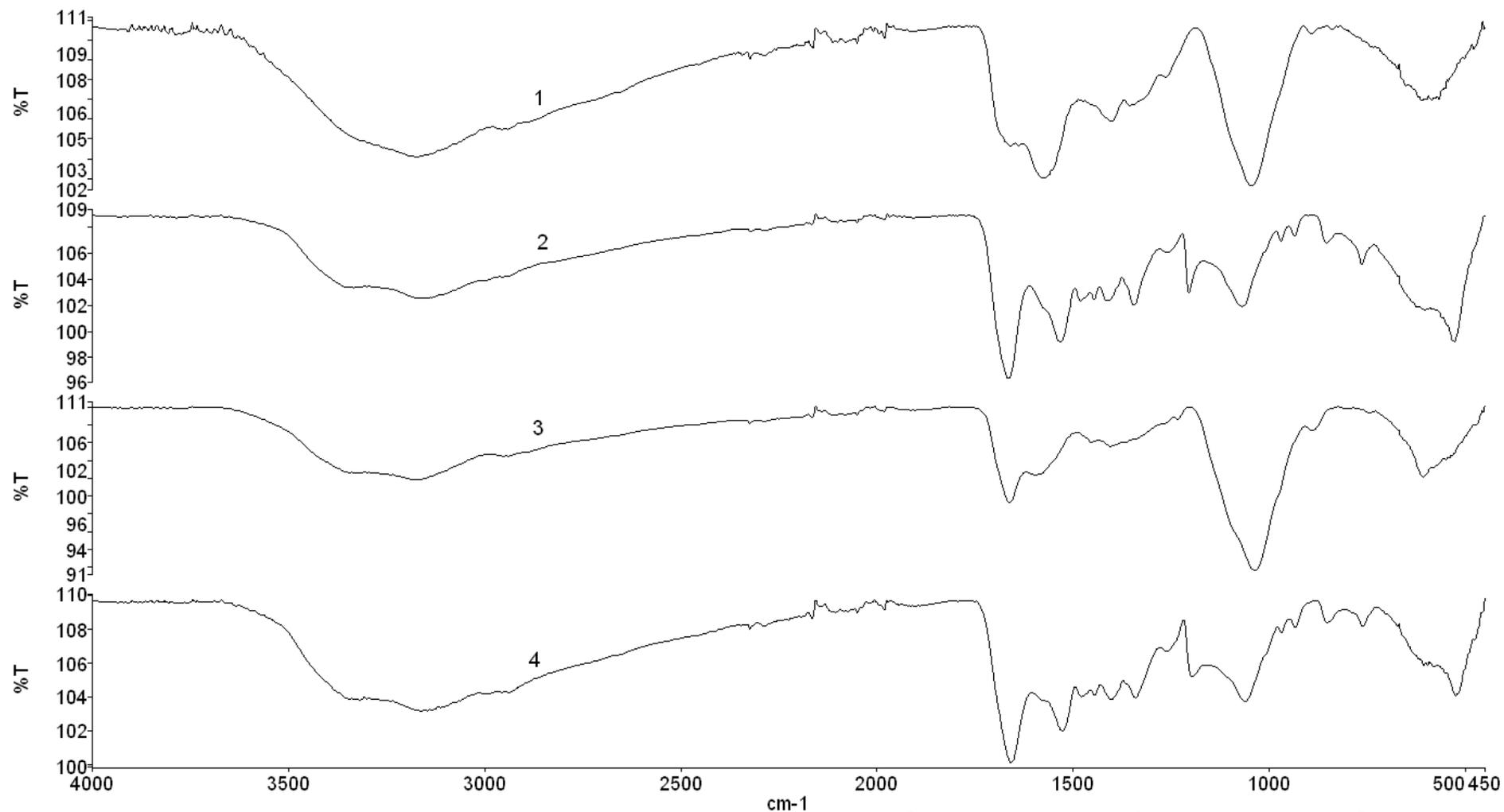


Рисунок 32 – ИК-спектры композит ДАЦ/АГ (1); ДАЦ/АГ/ Ni²⁺ (2); ДАЦ/АГ/Cu²⁺ (3); ДАЦ/АГ/Co²⁺ (4)

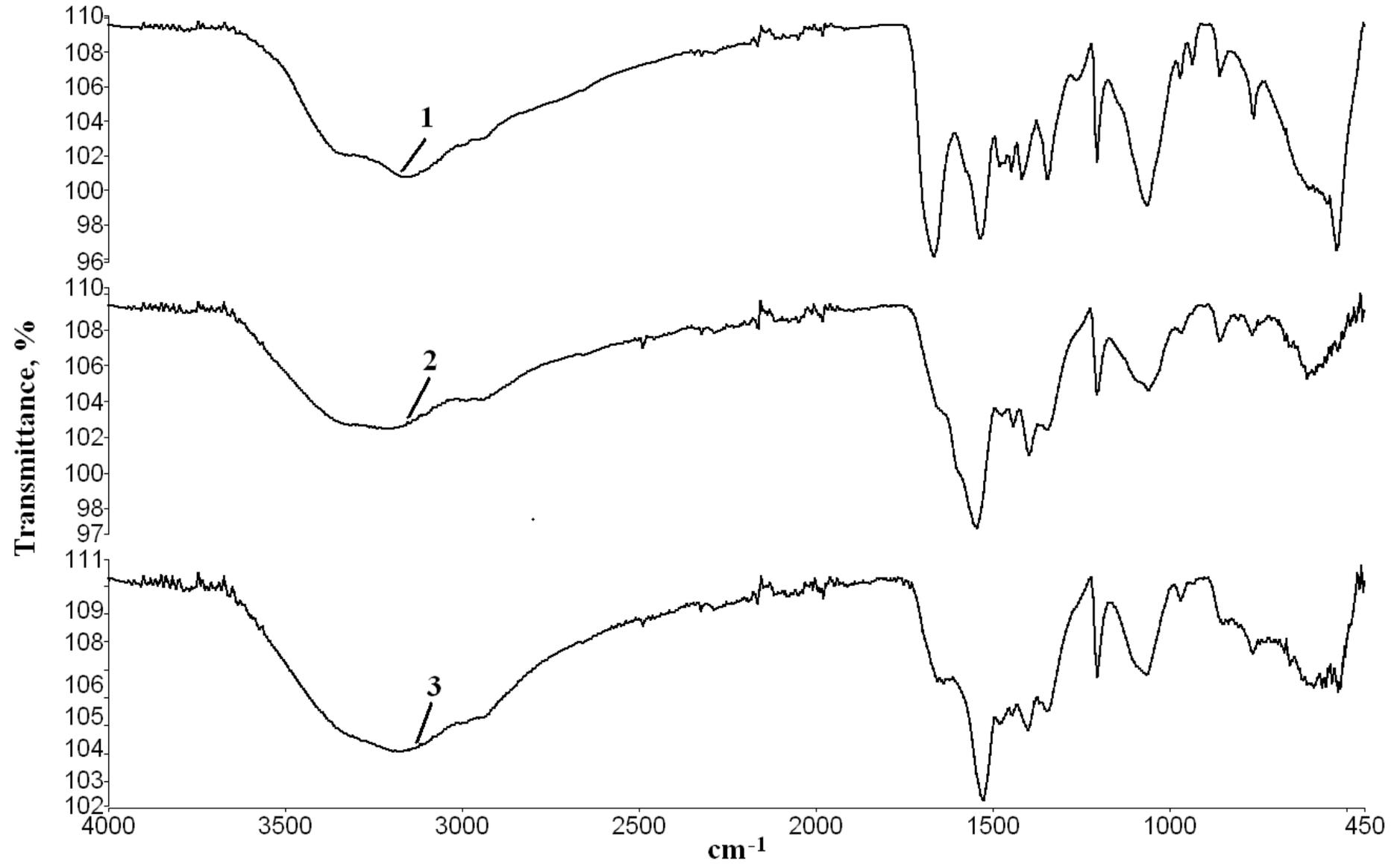


Рисунок 33 – ИК-спектры композитов ДАЦ/МАГ (1); ДАЦ/МАГ Cu^{2+} (2); ДАЦ/МАГ Co^{2+} (3)

Подобная картина наблюдается и в случае композита МАГ/ДАЦ с ионами Ni^{2+} , Co^{2+} , Cu^{2+} , полоса, связанная с деформациями NH_2 групп гуанидинового фрагмента (в области 1660 см^{-1}) также исчезает при образовании композита (рис. 33) и возрастает интенсивность характеристической полосы карбоксилат-иона при 1528 см^{-1} .

В отличие от композитов с АГ и МАГ, композит с метакроилгуанидингидрохлоридом демонстрирует взаимодействие ионов переходных металлов не только с гуанидиновым, но и целлюлозным фрагментом образующегося композита. Например, в композите ДАЦ/МГГХ/ Co^{2+} значительно увеличивается интенсивности пиков в области $1100\text{-}1160 \text{ см}^{-1}$, соответствующих диальдегидцеллюлозе (рис.34).

Взаимодействие с гуанидиновым фрагментом подтверждается значительным усилением полос валентных колебаний NH -связей гуанидинового катиона при 3385 и 3100 см^{-1} .

3.3 Исследование структуры металлосодержащих композитов, полученных выдерживанием в растворах солей переходных металлов

Сравнительный анализ ИК спектров металлосодержащих композитов, полученных методом *in situ* и выдерживанием в водном растворе, показывают, что во втором случае на ИК-спектрах сохраняется большинство полос, присущих композиту, т.е. внедрение ионов металлов в композиционный материал незначительно. Например, в композите ДАЦ/АГ/ Co^{2+} зафиксированы следующие спектральные изменения: максимум полосы поглощения при 1650 см^{-1} , соответствующая пикам адсорбированной воды увеличивается и расширяется, а интенсивность полосы симметричного колебания карбоксилат-иона в области 1415 см^{-1} незначительно снижается (рис.35).

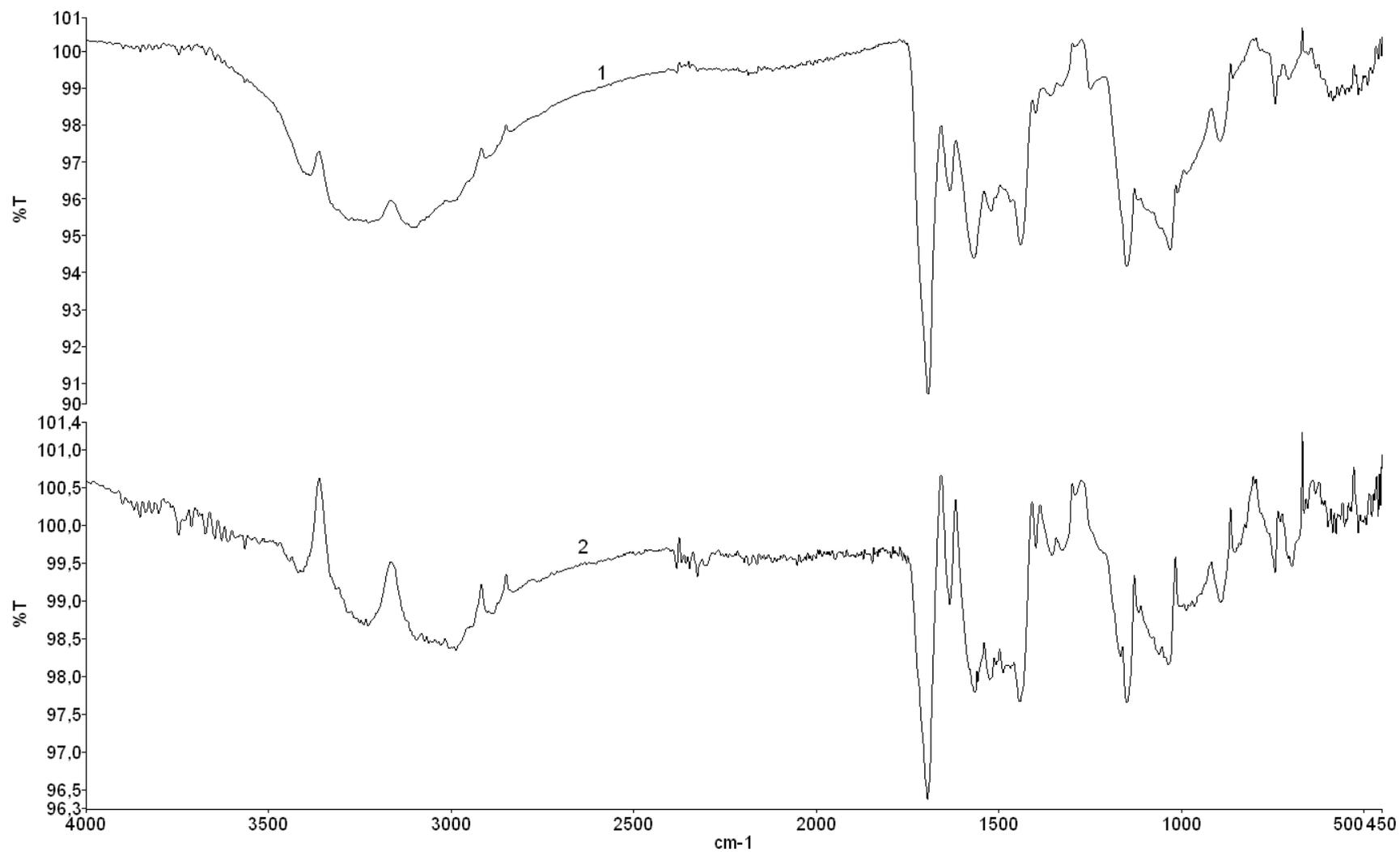


Рисунок 34 – ИК-спектры композитов ДАЦ/МГГХ (1); ДАЦ/МГГХ Co²⁺ (2)

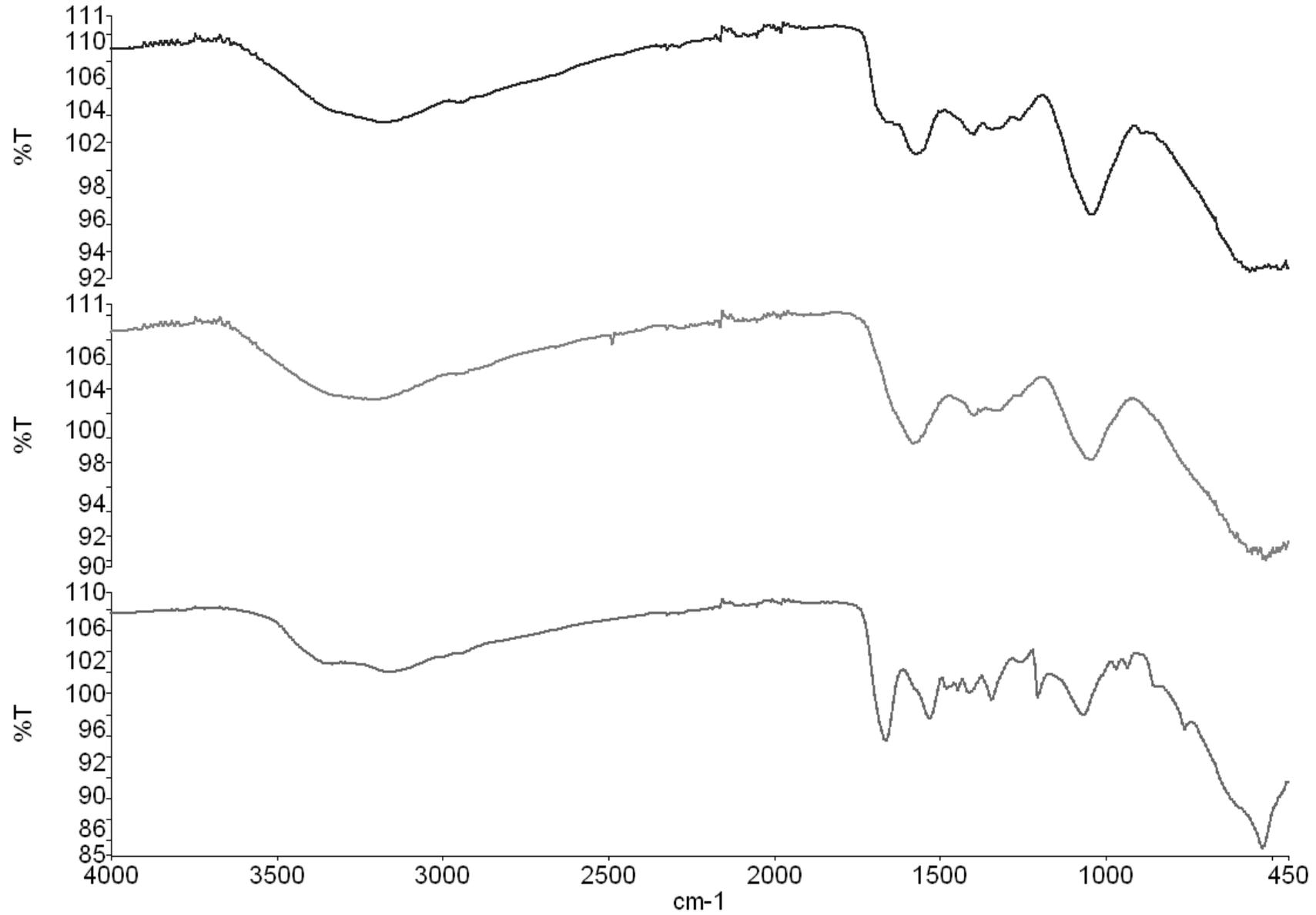


Рисунок 35 – ИК-спектры ДАЦ/АГ-1; 2 – ДАЦ/АГ/Co²⁺ смешение; 3- ДАЦ/АГ/Co²⁺ *in situ*

Это позволяет сделать предположение, что образование комплекса ДАЦ/АГ с ионами кобальта при смешении происходит в результате замещения молекул воды в координационной сфере сольватированного иона кобальта ОН-группами диальдегидцеллюлозы и взаимодействия Co^{2+} с карбоксилат-ионами и гуанидиновыми группами композита, находящимися на поверхности композита. Гидратированные ионы кобальта в растворе из-за больших размеров не могут проникать в узкие межфибриллярные пространства диальдегидцеллюлозы, поэтому их адсорбция происходит на поверхности более крупных пор композита ДАЦ/АГ.

Рентгенодифракционные данные показали, что надмолекулярная структура композитов, полученных методами смешения и *in situ*, заметно отличаются. В случае композита, полученного в процессе выдерживания в водном растворе солей переходных металлов, рентгенограмма показывает сильное уменьшение степени кристалличности (рис.36, 37).

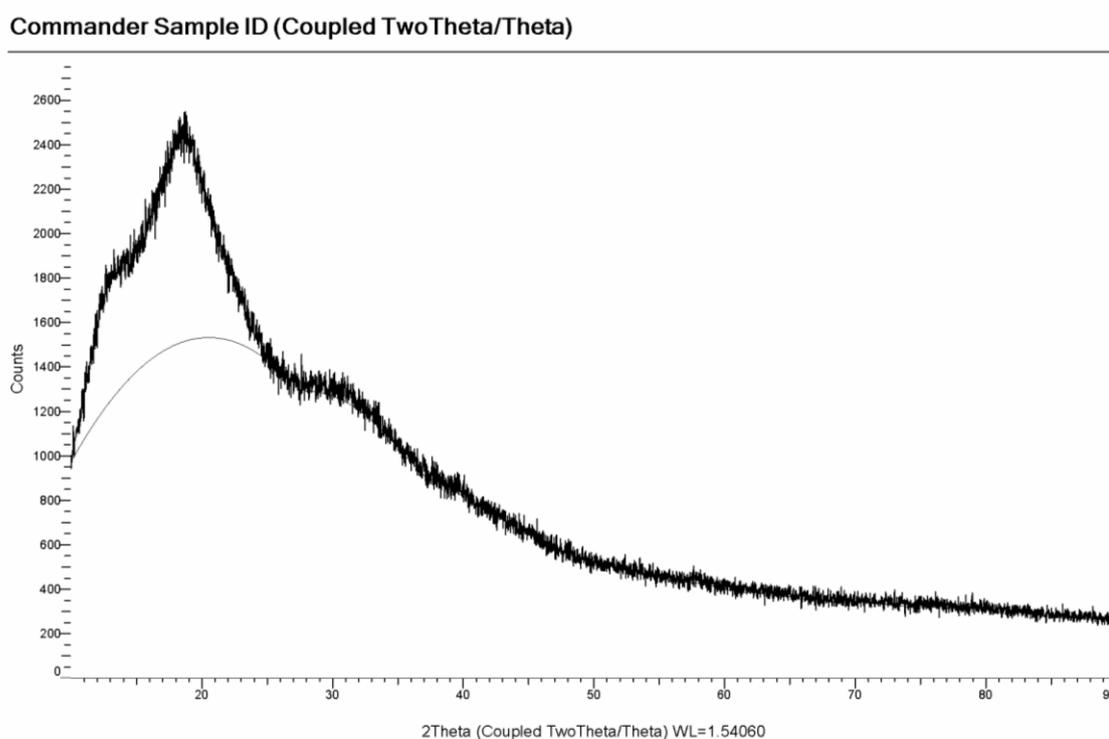


Рисунок 36 – Рентгенограмма композита ДАЦ/МАГ/ Co^{2+} , полученного методом *in situ*.

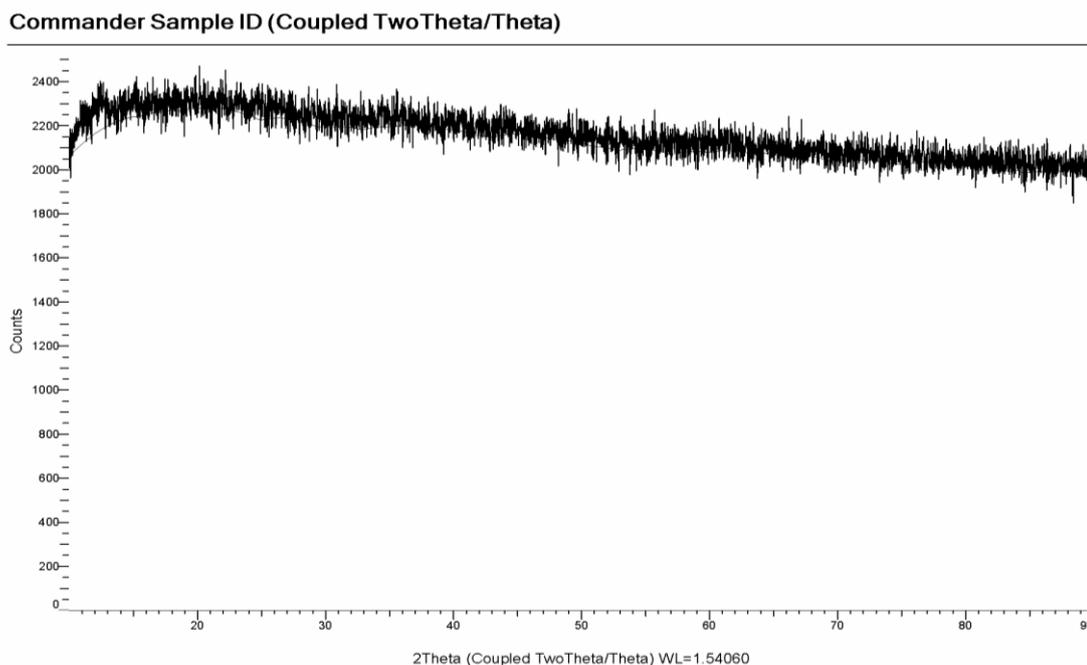


Рисунок 37 - Рентгенограмма композита ДАЦ/МАГ/ Co^{2+} , полученного смешением в растворе.

Наблюдаемое изменение надмолекулярной организации композита связано с исчезновением внутренних напряжений в целлюлозе при сорбции воды и гидратированных ионов переходных металлов. Молекулы воды и гидратированные ионы металлов, проникая между макромолекулами диальдегидцеллюлозы в менее упорядоченных областях, раздвигают их, приводя к перестройке надмолекулярной структуры.

Совместное присутствие в структуре синтезированных композиционных материалов амино- и карбоксильных групп акрилатных производных гуанидина и ОН-групп диальдегидцеллюлозы обуславливает их повышенную комплексообразующую способность. Поэтому представляло интерес провести поиск фотометрических реакций, в ходе которого обнаружен ряд комплексов, составы и условия образования которых, приведены в таблице 2.

Таблица 3 – Составы и условия образования комплексов ДАЦ/АГ(МАГ) с ионами Cu^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+}

№	Основа	Me	pH	Соотношение	Окраска
1	МАГ+ДАЦ	Cu^{2+}	6,0	1:1	синий
2	МАГ+ДАЦ	Co^{2+}	7,2	1:1	сине-зеленый
3	АГ+ДАЦ	Ni^{2+}	7,5	1:1	сине-зеленый
4	АГ+ДАЦ	Co^{2+}	6,9	1:1	«грязно»-синий
5	АГ+ДАЦ	Cu^{2+}	6,1	1:1	синий

Примечательно, что из раствора, содержащего смесь ионов меди и никеля в соотношении 1:1 при pH 6,5 ДАЦ/АГ и ДАЦ/МАГ извлекают только ионы меди. Это указывает на возможность их разделения и подтверждает сделанные при ИК-спектральных исследованиях выводы о более сильном взаимодействии ионов меди с функциональными группами композитов.

На рисунке 38 представлена наиболее вероятная структура координационных узлов, формируемых в процессе *in situ* на примере ДАЦ/АГ/ Co^{2+} .

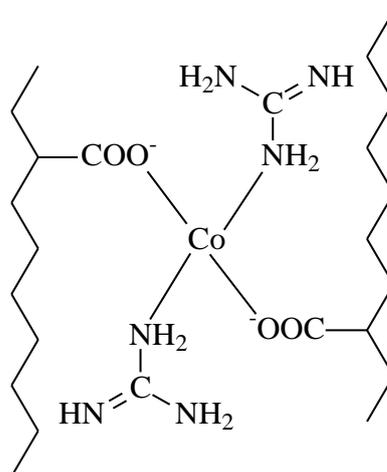


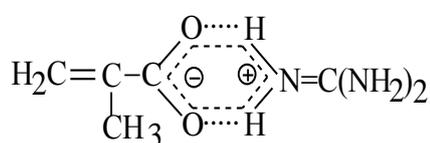
Рисунок 38 – Предполагаемая структура координационных узлов, формируемых при образовании композита ДАЦ/АГ/ Co^{2+} в процессе *in situ*

3.4 Термические исследования металлосодержащих композитов ДАЦ/АГ(МАГ, МГГХ).

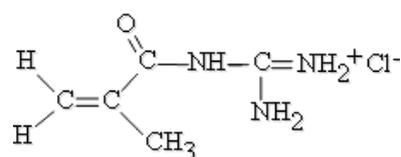
На рисунках 40 и 41 приведены кривые ДСК исходных соединений и металлосодержащих композитов, полученных методом *in situ*.

Как видно из рисунков 40, 41 при образовании композитов и внедрении в их структуру ионов переходных металлов происходят выраженные структурные изменения, которые приводят к изменению тепловых переходов на приведенных термограммах и указывают на образование индивидуальных соединений. Пик, соответствующий ДАЦ сохраняется в композитах, что свидетельствует о сохранении вторичной структуры целлюлозы при взаимодействии с ними. Внедрение в структуру композитов ионов переходных металлов способствует увеличению их термостойкости, что подтверждает образование достаточно стабильных металлополимерных соединений.

Следует заметить, что термостойкость композитов ДАЦ/МАГ/ Co^{2+} и ДАЦ/МГГХ/ Co^{2+} выше по сравнению с ДАЦ/АГ/ Co^{2+} . Это объясняется большей упорядоченностью структуры метакрилатных производных гуанидина МАГ и МГГХ, за счет более сильного водородного связывания и гидрофобных взаимодействий. На рисунке 39 приведены структуры МАГ и МГГХ, доказанные методом ЯМР ^1H и ИК-спектроскопии.



МАГ



МГГХ

Рисунок 39 – Структуры МАГ и МГГХ

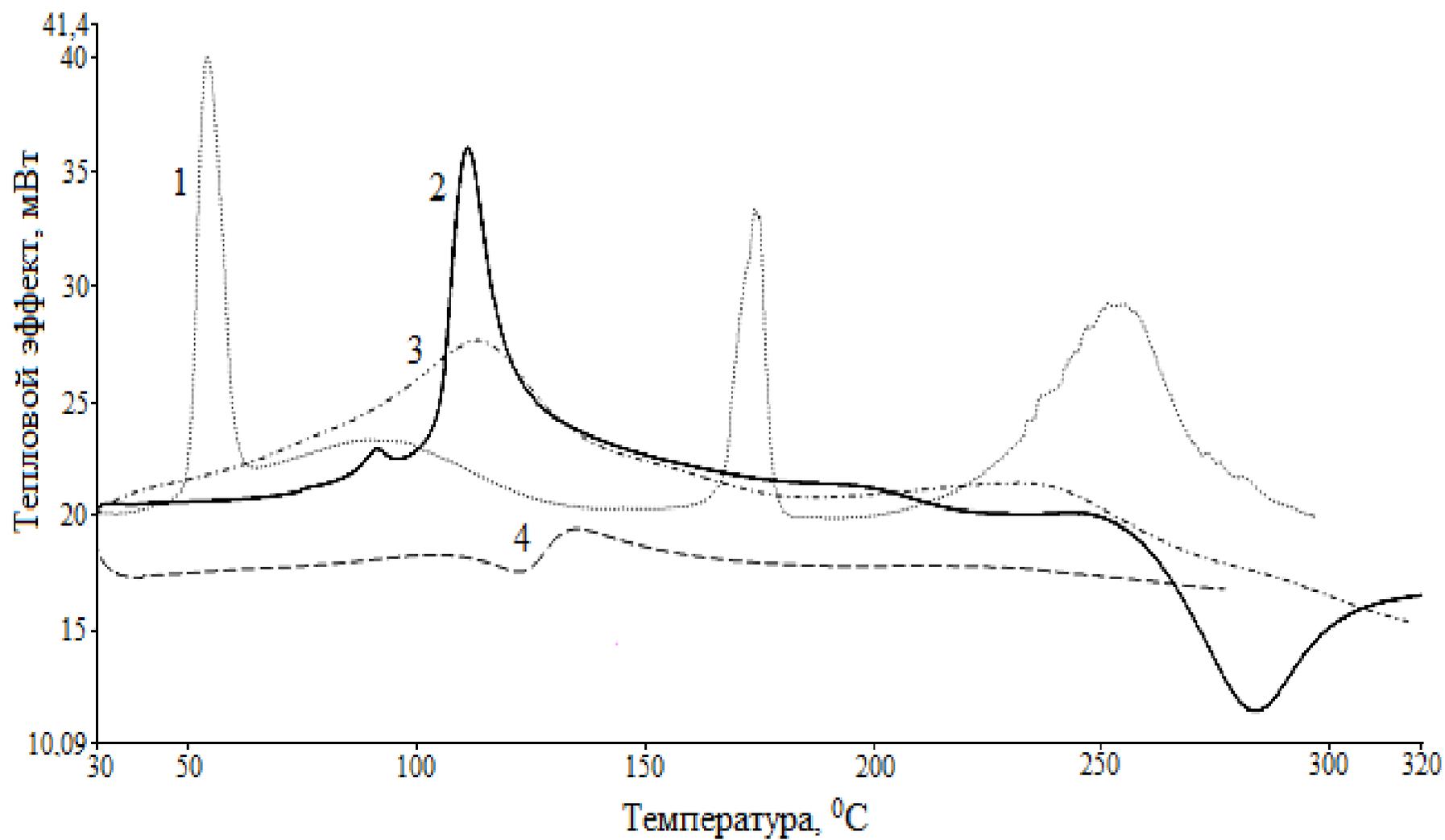


Рисунок 40 – ДСК МАГ (1); ДАЦ (2); ДАЦ/МАГ (3); ДАЦ/МАГ/Co²⁺(4)

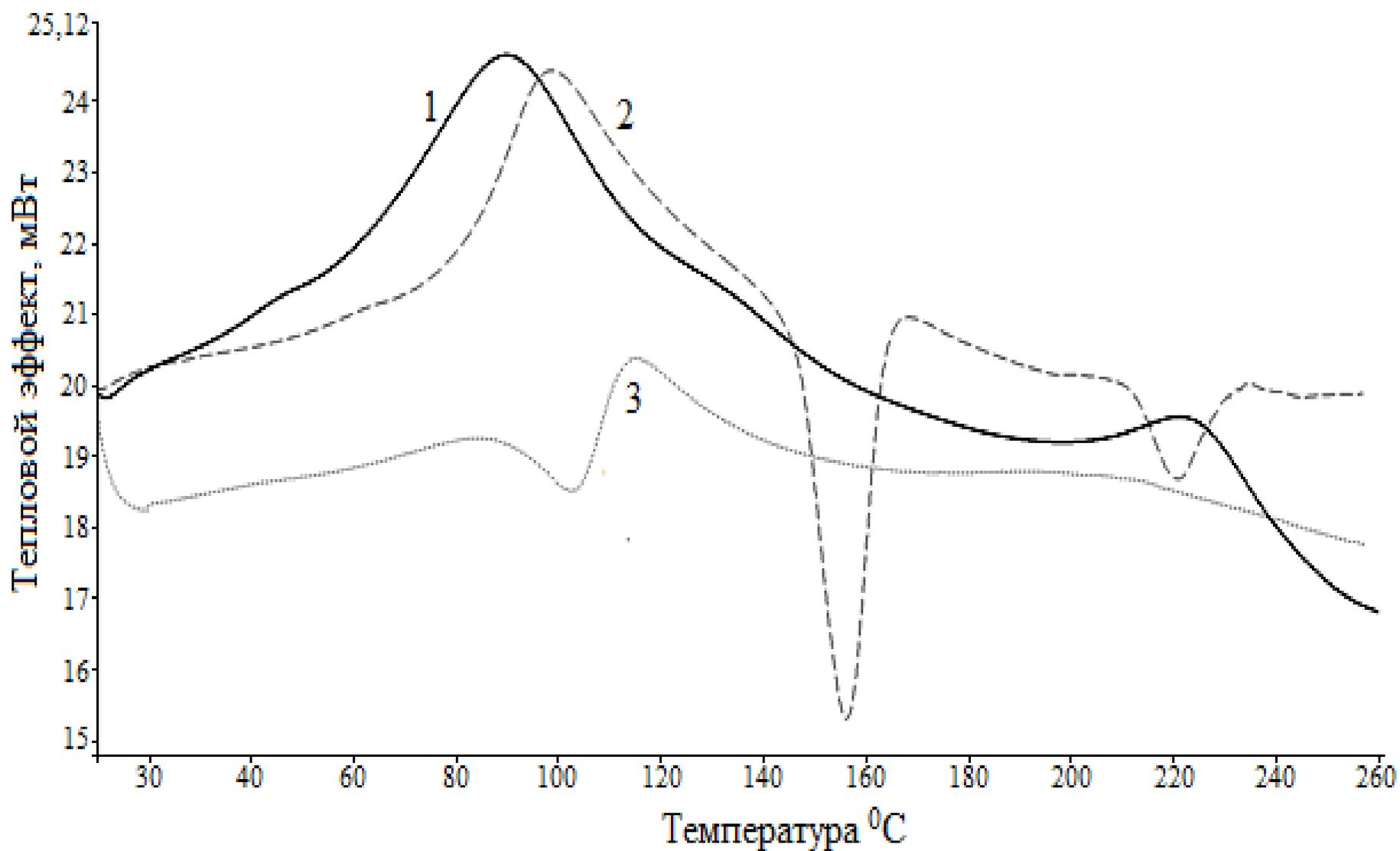
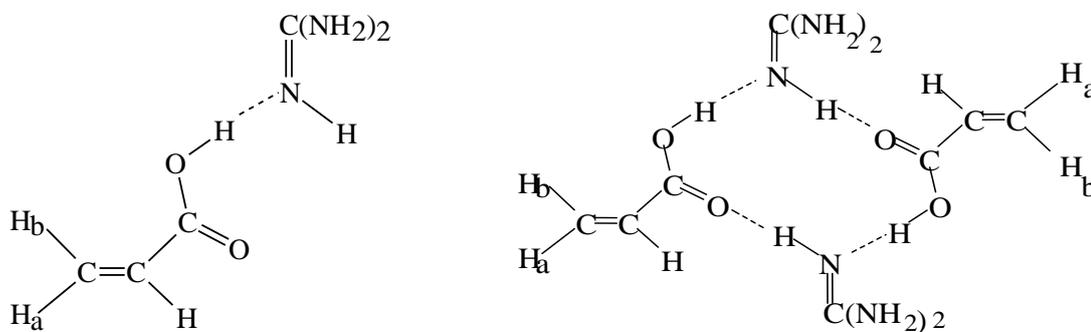


Рисунок 41 – ДСК композитов ДАЦ/АГ/Co²⁺(1); ДАЦ/МГГХ/Co²⁺(2); ДАЦ/МАГ/Co²⁺(3)

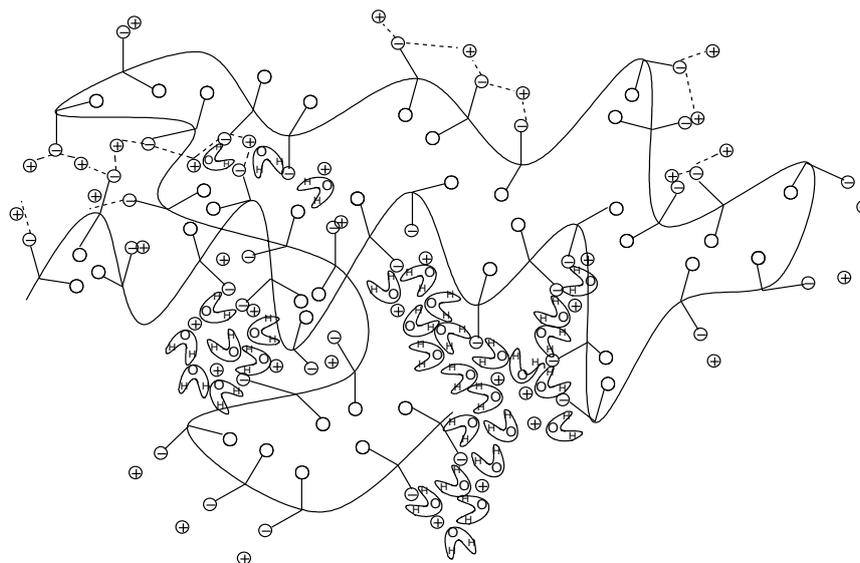
В то же время, как ранее доказано методами ЯМР ^1H и ИК-спектроскопии, структура АГ (рис.42) обладает другим типом водородного связывания (с одной водородной связью со смещением протона к гуанидиновой группе).



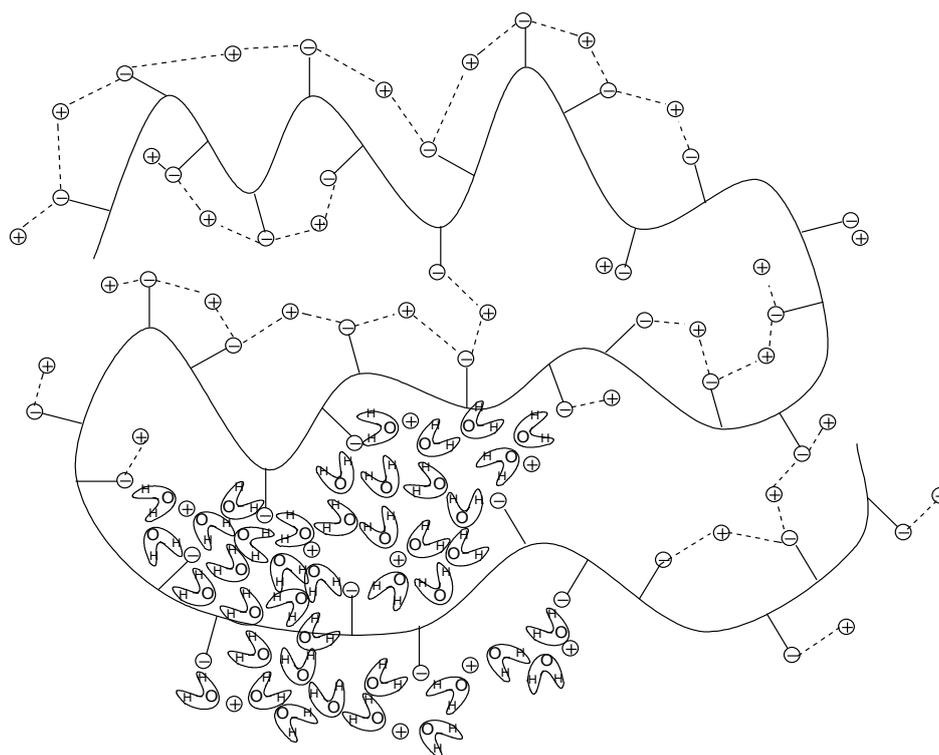
АГ

Рисунок 42 – Структура АГ

Эти же особенности водородного связывания АГ и МАГ стремятся сохранить и в композициях с дильдегидцеллюлозой: в случае АГ это рыхлая клубкообразная структура с включением молекул воды, а в случае МАГ за счет более сильного водородного связывания и гидрофобного взаимодействия эта структура более поджата (рис. 43).



(а) Поджатая гидратированная клубкообразная структура ПМАГ, за счет сильного водородного связывания и гидрофобных (○ — метильные группы) взаимодействий. (области гидратирования и водородного связывания показаны фрагментарно, чтобы не загромождать рисунок).



(б) Гидратированная рыхлая клубкообразная структура ПАГ (как и выше, зоны гидратирования и водородного связывания показаны не полностью, а фрагментами)

Рисунок 43 – Структуры гомополимеров ПМАГ (а) и ПАГ (б) [139]

При этом можно говорить о возможности формирования различных типов цвиттер-ионных делокализованных резонансных структур. В случае диальдегидцеллюлозы, катион гуанидиния может взаимодействовать с нуклеофильной составляющей $-X^{\delta-}$, в качестве которой может выступить атом кислорода альдегидной ($-CHO$) или гидроксильной ($-OH$) групп ДАЦ (рис.44).

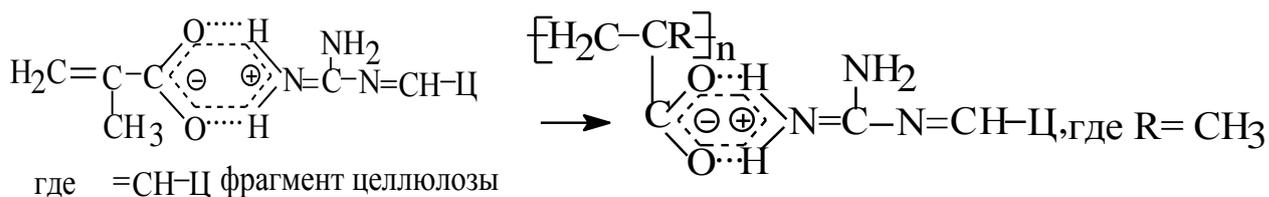


Рисунок 44 – Возможные типы цвиттер–ионных делокализованных резонансных структур, образующиеся в процессе формирования композита ДАЦ/МАГ

На рисунке 45, 46 представлены кривые ТГ композитов ДАЦ/МАГ, ДАЦ/МГГХ и металлосодержащих композитов на их основе.

Как видно из рисунков 45, 46, термогравиметрические кривые ДАЦ/МГГХ и соответствующего ему металлосодержащего композита имеют более сложный характер по сравнению ДАЦ/МАГ и ДАЦ/МАГ/ Co^{2+} и сопровождается снижением температуры деструкции при внедрении иона металла в структуру композита. Содержание иона металла в композите ДАЦ/МАГ наоборот, приводит к повышению его термостойкости. Это свидетельствует о значительном влиянии строения гуанидинового элемента структуры (таблица 1) на способы координации ионов металлов в композитах. Видимо строение гуанидинового фрагмента МАГ обеспечивает более благоприятные условия для стабилизации ионов металлов в композитной матрице.

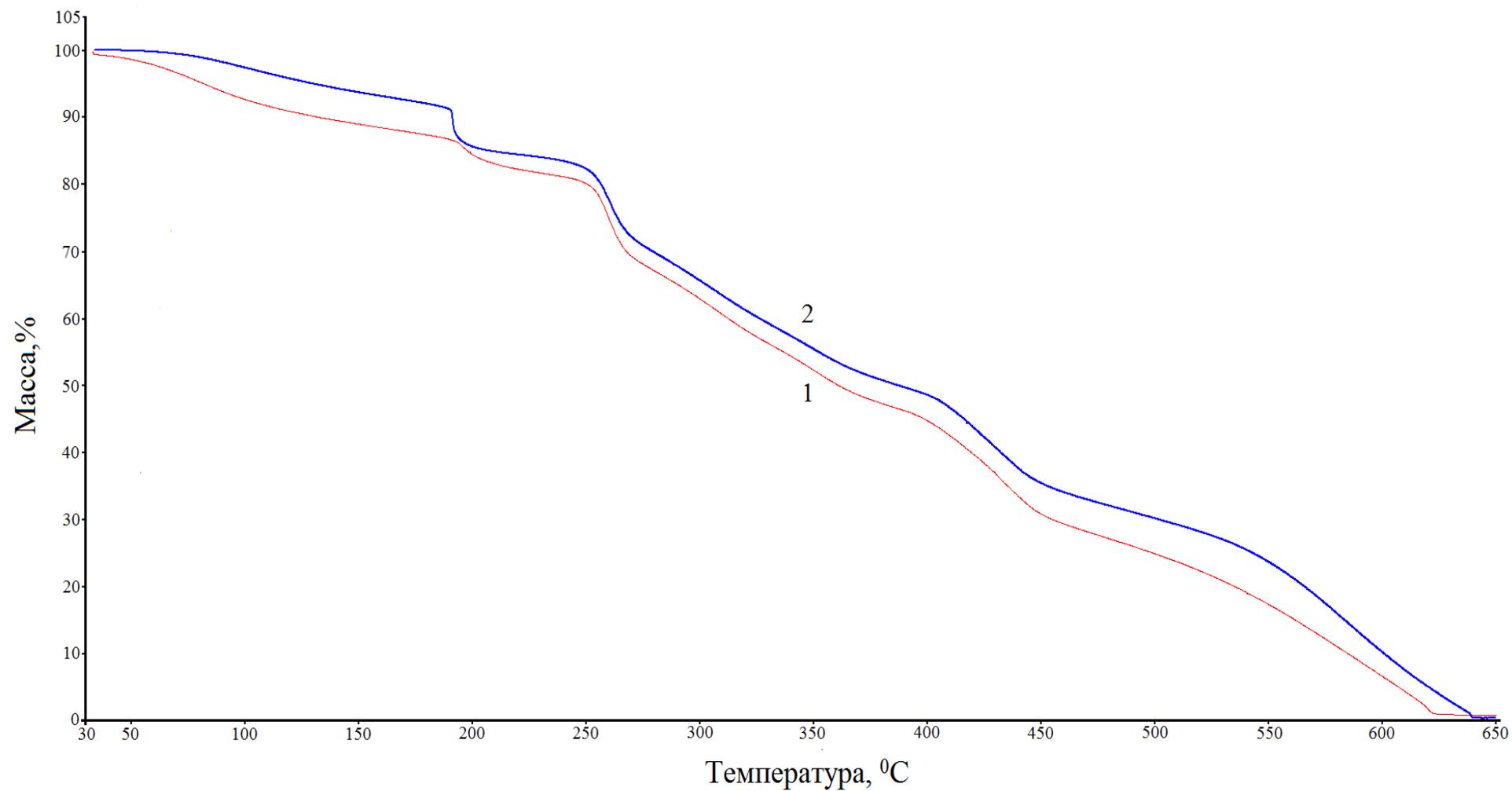


Рисунок 45 – Термогравиметрические кривые ДАЦ/МГГХ (1); ДАЦ/МГГХ/Co²⁺ (2)

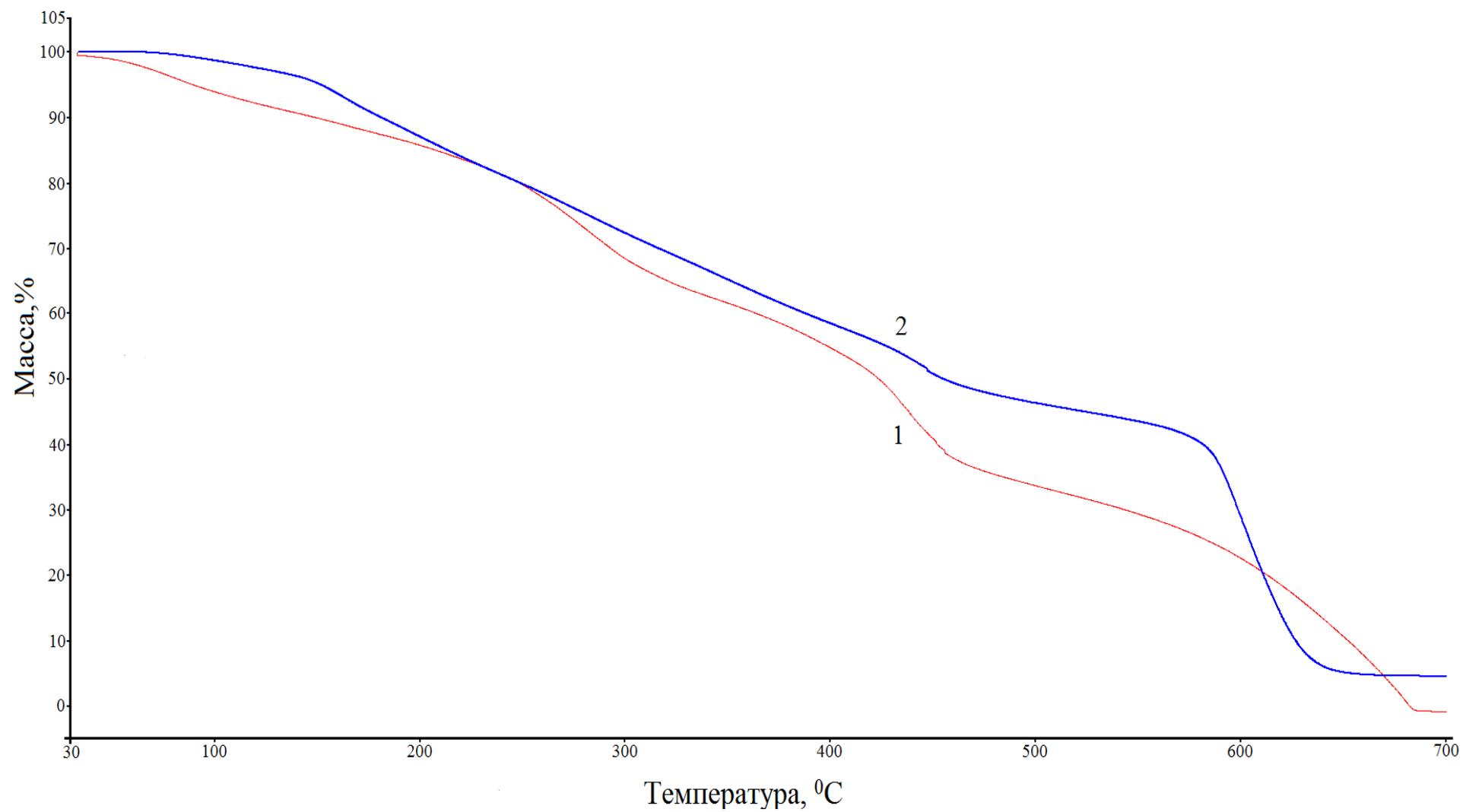


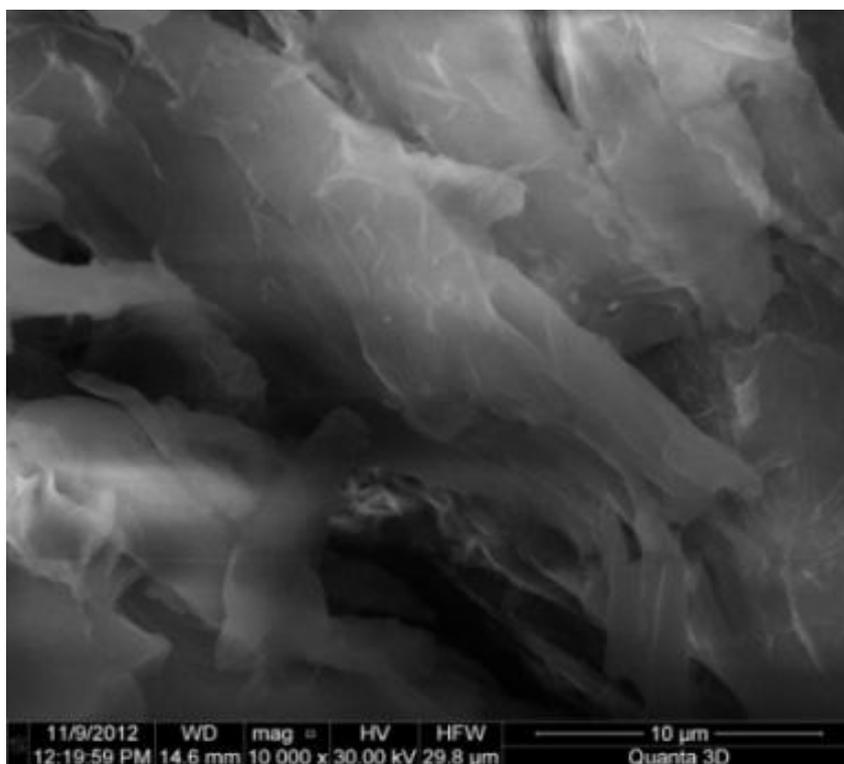
Рисунок 46 – Термогравиметрические кривые ДАЦ/МАГ (1); ДАЦ/МАГ/Со²⁺(2)

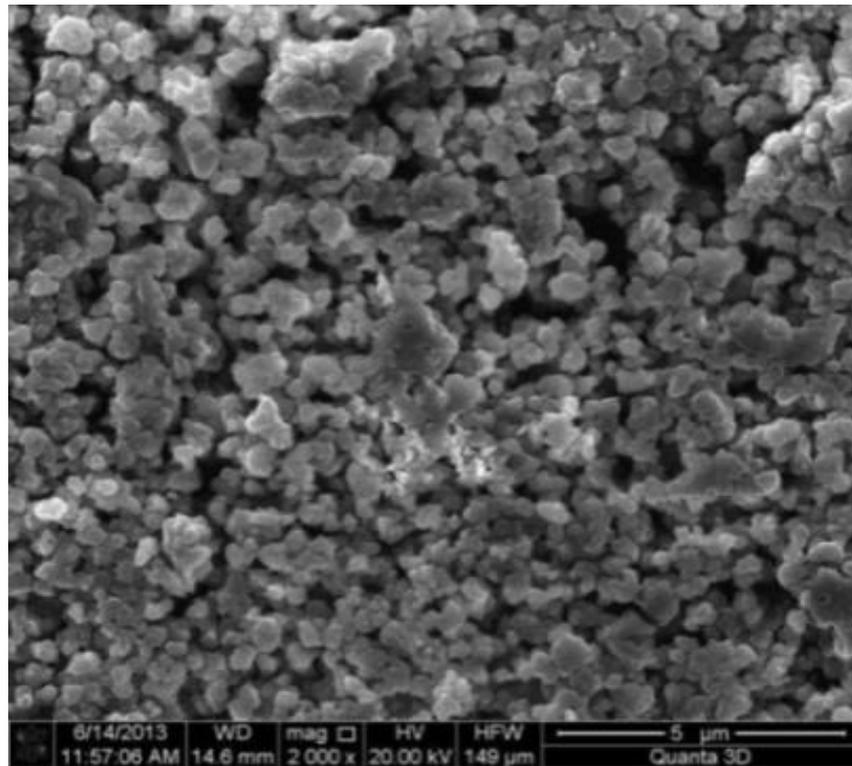
3.5 Механизм растворения диальдегидцеллюлозы в акрилатных производных гуанидина

Наличие в структуре целлюлозы системы сильных водородных связей обуславливает сложность ее растворения в обычных растворителях. Поэтому поиск эффективных растворителей целлюлозных материалов – важнейшая практическая задача.

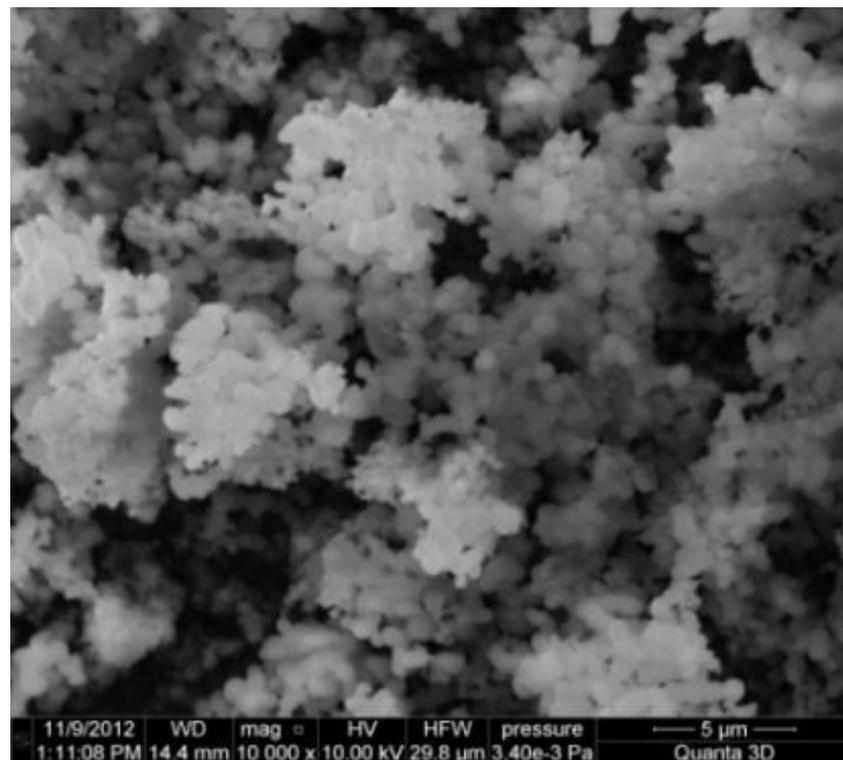
Проведенные исследования показали, что водные растворы акрилата и метакрилата гуанидина способны растворять диальдегидцеллюлозу. Полимеризация данных солей в ДАЦ также приводит к получению водорастворимых продуктов. В случае МГГХ данного эффекта не наблюдается.

Для изучения растворенного состояния диальдегидцеллюлозы в водных растворах акрилата и метакрилата гуанидина использовали метод растровой электронной микроскопии и лазерного анализа распределения частиц по размерам. На рис. 47 приведены микрофотографии РЭМ ДАЦ, МАГ и растворенной в МАГ диальдегидцеллюлозы.





б

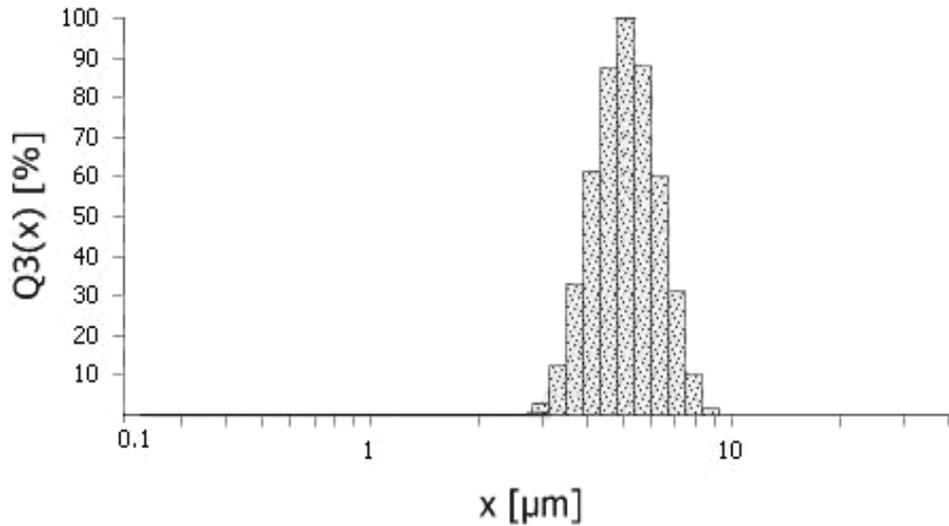


в

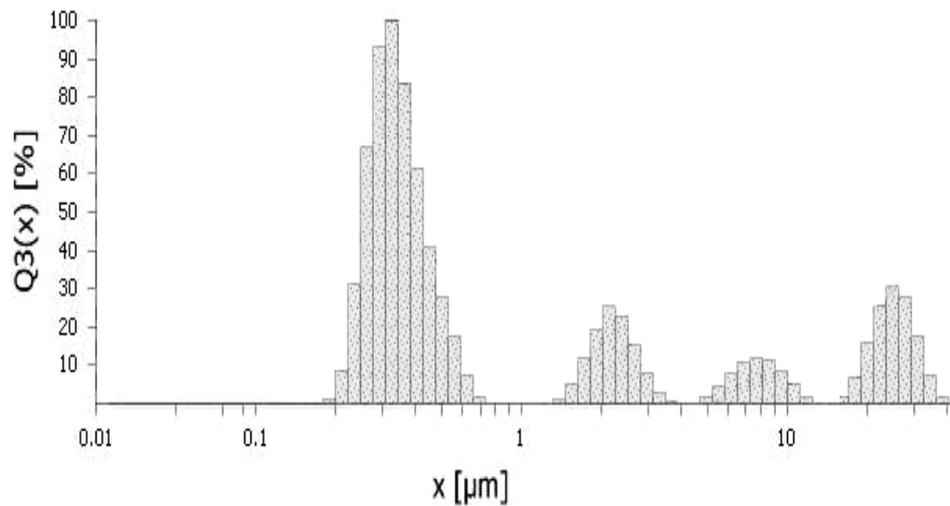
Рисунок 47 – Снимки исходной диальдегидцеллюлозы (а) и метакрилата гуанидина (б) и водорастворимого композита ДАЦ/МАГ (в), полученные с помощью растровой электронной микроскопии (РЭМ)

Как видно из рис. 47, при растворении ДАЦ в АГ и МАГ образуются частицы, имеющие свернутую конформацию глобулярного типа.

Анализ распределения частиц по размерам показал, что у растворенной в АГ и МАГ диальдегидцеллюлозы наблюдается большой разброс по размерам частиц (рис.48).



а



б

Рисунок 48 – Распределение частиц по размерам в ДАЦ (а) и ДАЦ, после растворения в водном растворе МАГ при 40 °С.

Как видно из рис. 48 растворение ДАЦ в АГ и МАГ при температуре 60 °С приводит к уменьшению размеров частиц ДАЦ. Однако в процессе растворения появляются и частицы размерами более 10 мкм, что свидетельствует об агрегации макромолекул ДАЦ в растворах АГ и МАГ. Исследования устойчивости обнаруженных ассоциатов при хранении и нагревании показало, что они разрушаются со временем (выдерживание в течение 3 дней) и при нагревании раствора до 70 °С.

Как известно, растворение целлюлозы в прямых растворителях носит комплексный характер за счет водородных, ион-дипольных и других взаимодействий.

Можно предполагать, что механизм взаимодействия ДАЦ с АГ и МАГ представляет собой атаку карбоксилат-анионами гидроксильных групп целлюлозных фрагментов, в результате которой разрушаются внутри- и межмолекулярные связи в ДАЦ и блокирование свободной воды, присутствующей в растворе гуанидиновыми группами, что предотвращает повторную ассоциацию макромолекул ДАЦ.

Данный комплекс воздействий разрушает плотную упаковку целлюлозных цепей и приводит к ее растворению.

В таблице 4 приведены данные по растворимости ДАЦ в АГ и МАГ.

Таблица 4 – Растворимость ДАЦ в акрилатных производных гуанидина

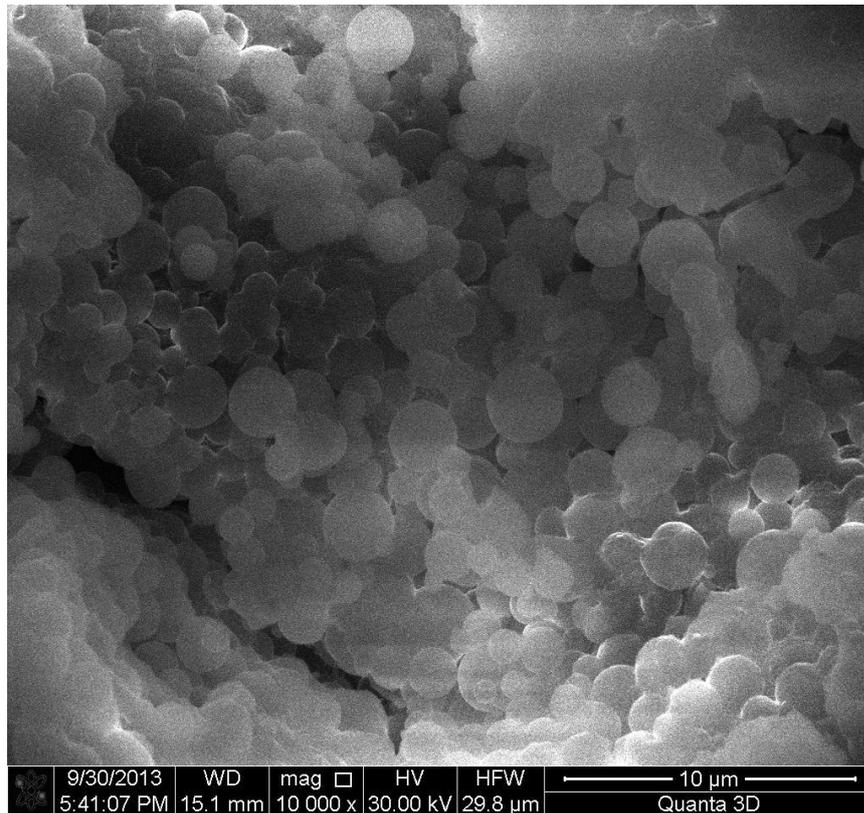
Растворитель	Концентрация мономера, моль/л	Температура, °С	Растворимость, %
АГ	1	60	18
АГ	2	60	21
МАГ	1	60	24
МАГ	2	60	27
АГ	1	70	22
МАГ	1	70	29

Из таблицы видно, что наиболее эффективным растворителем диальдегидцеллюлозы является метакрилат гуанидина. Растворимость диальдегидцеллюлозы в нем составляет 27 % при 60 °С и 29 % при 70 °С. Эффективность растворителя также зависит от концентрации мономера в водном растворе.

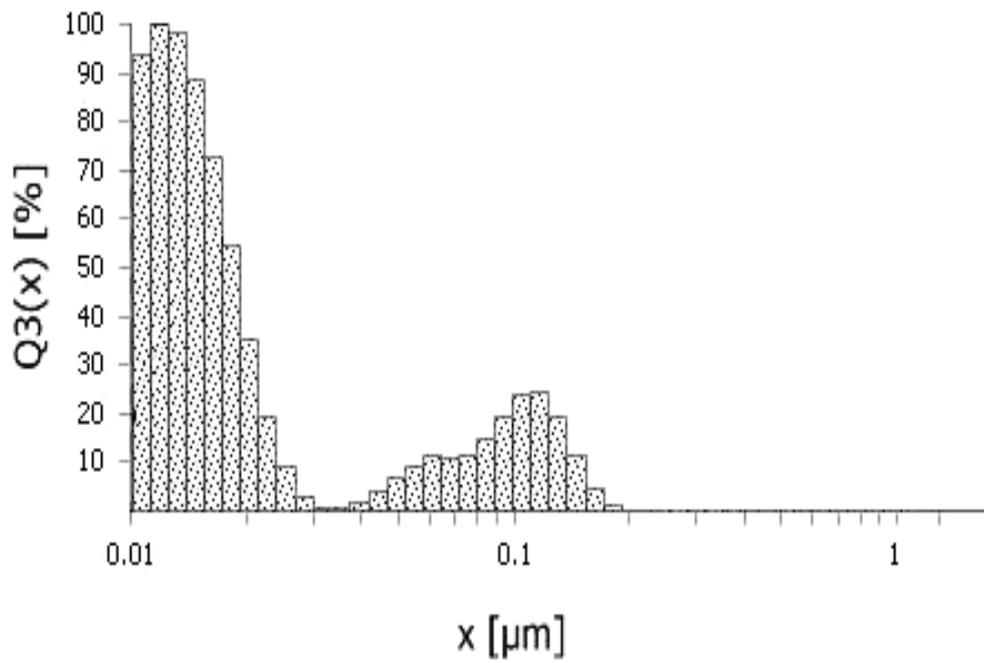
Таким образом, установлено, что акрилатные производные гуанидина могут выступать в качестве ионных жидкостей для прямого растворения диальдегидцеллюлозы, так как растворение происходит достаточно быстро и без образования ковалентных связей с ДАЦ. При этом важным достоинством акрилатных производных гуанидина для использования в качестве растворителей диальдегидцеллюлозы является их низкая токсичность и биологическая активность.

3.6 Микроструктура металлосодержащих композитов

Электронно-микроскопические исследования металлосодержащих композитов полученных методом *in situ* показало образование высокодисперсных металлических частиц преимущественно сферической формы и узким распределением по размерам (рис.49).



a



б

Рисунок 49 – Микрофотография РЭМ (а) и распределение частиц по размерам в композите ДАЦ/МАГ/ Co^{2+}

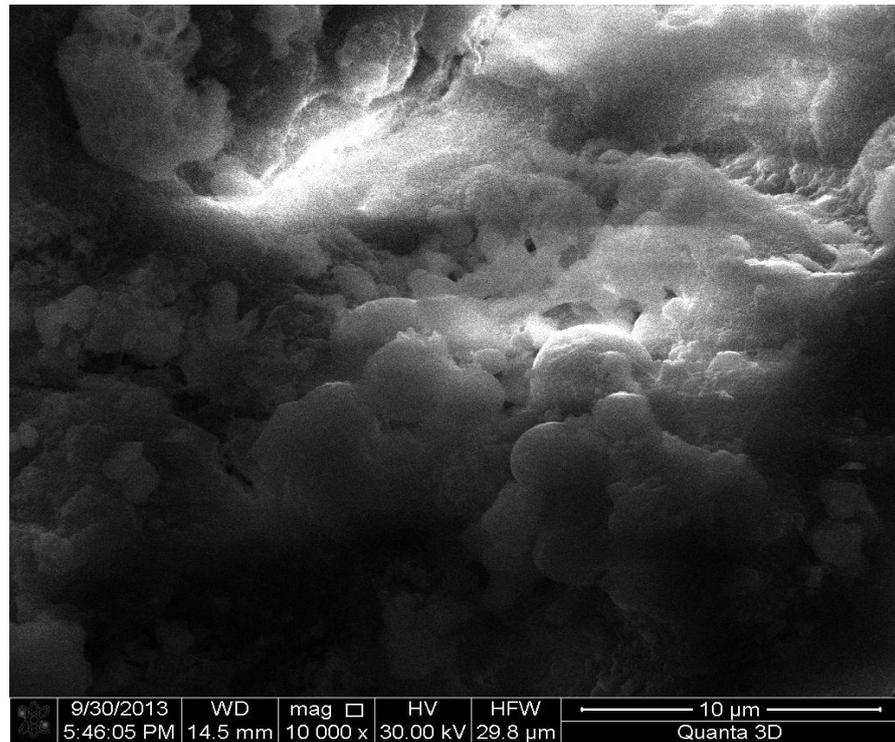


Рисунок 50 - Микрофотография ДАЦ/АГ/ Cu^{2+} , полученная с помощью растровой электронной микроскопии

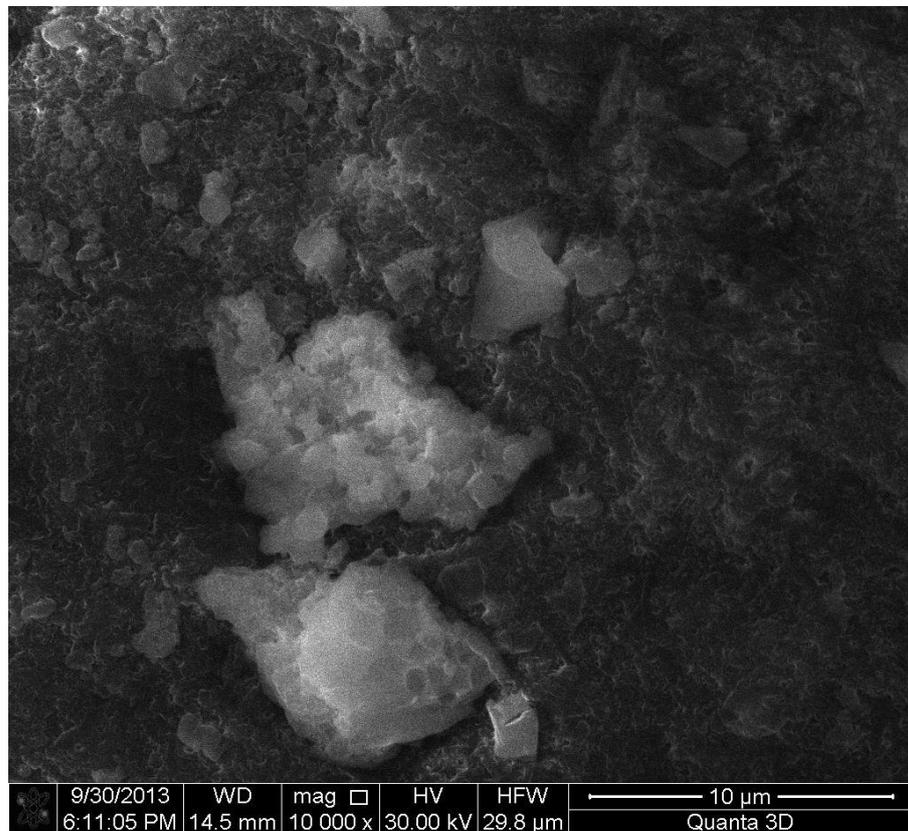
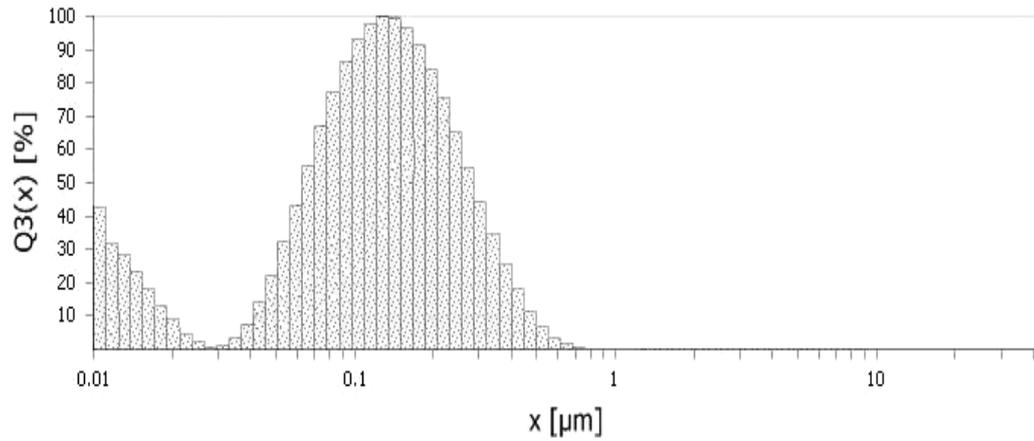
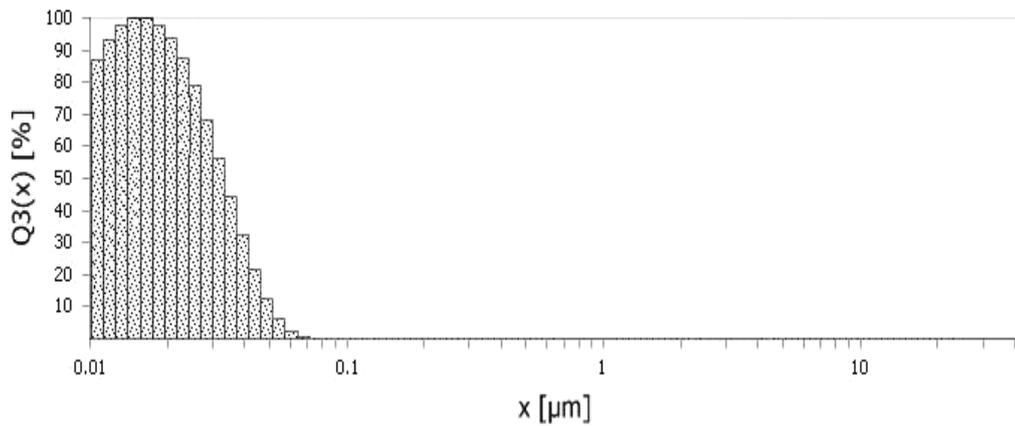


Рисунок 51 - Микрофотография ДАЦ/АГ/ Ni^{2+} , полученная с помощью растровой электронной микроскопии

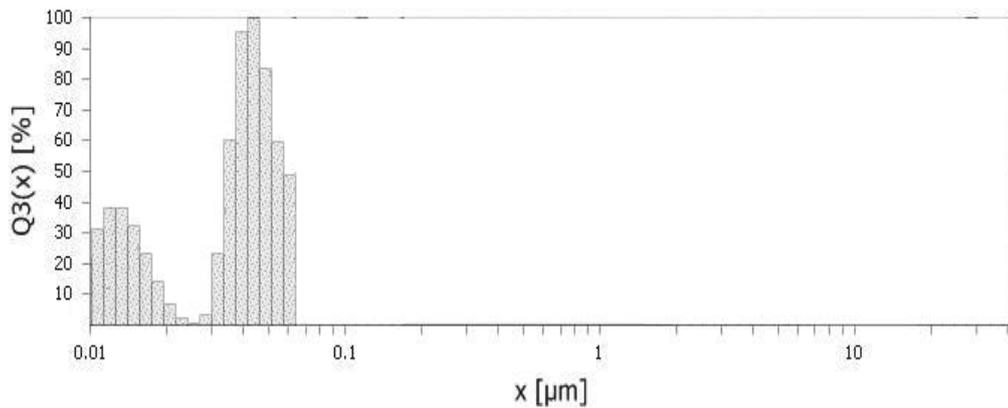
Причем размер формирующихся наночастиц зависит от природы гуанидинсодержащего мономера. Например, средний размер частиц в композите ДАЦ/МАГ/ Co^{2+} составляет от 10 до 50 нм, в ДАЦ/АГ/ Co^{2+} от 30 до 90 нм, а в ДАЦ/МГГХ/ Co^{2+} от 50 до 120 нм.



а



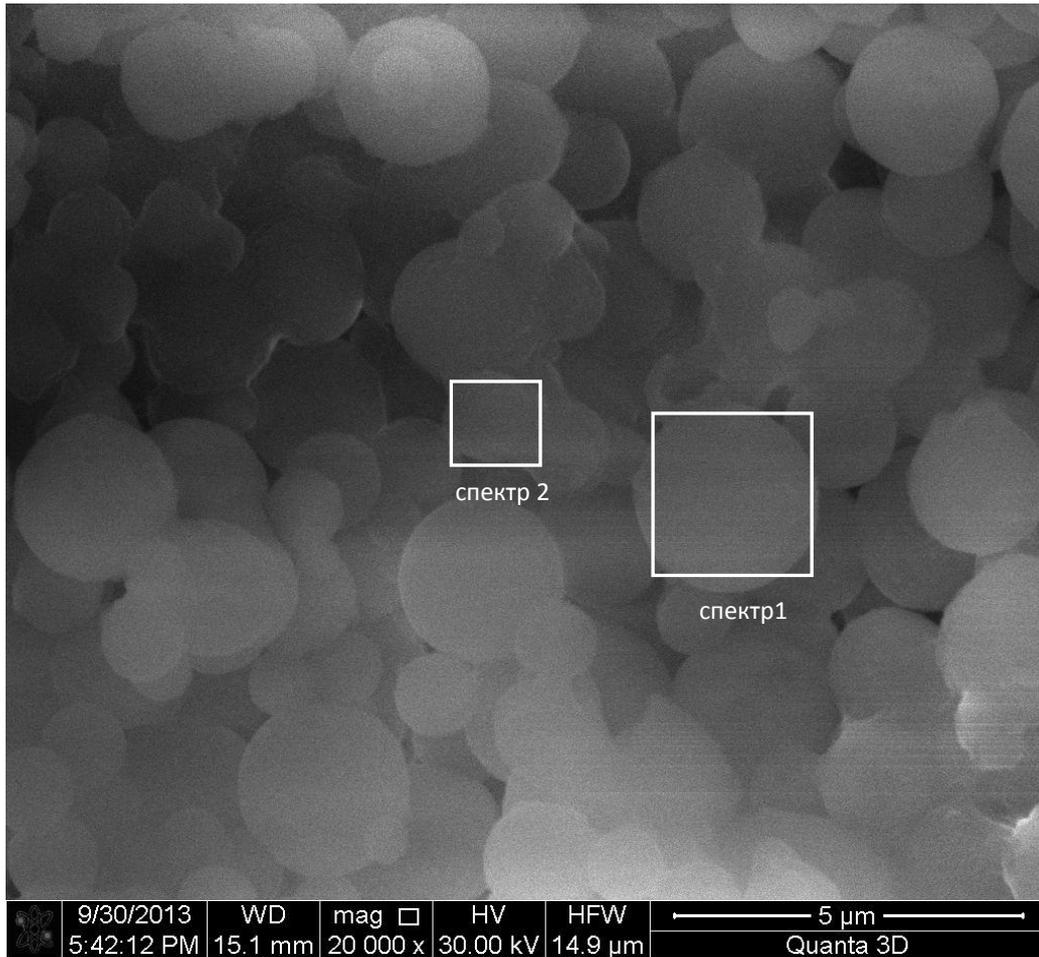
б

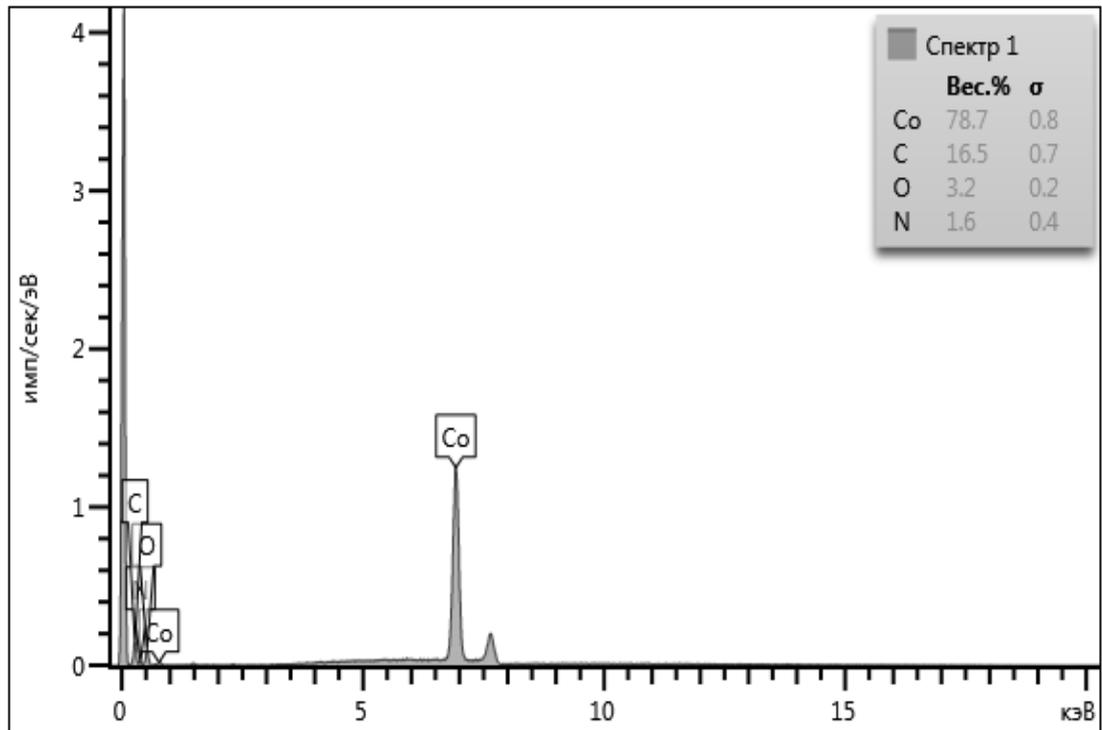


в

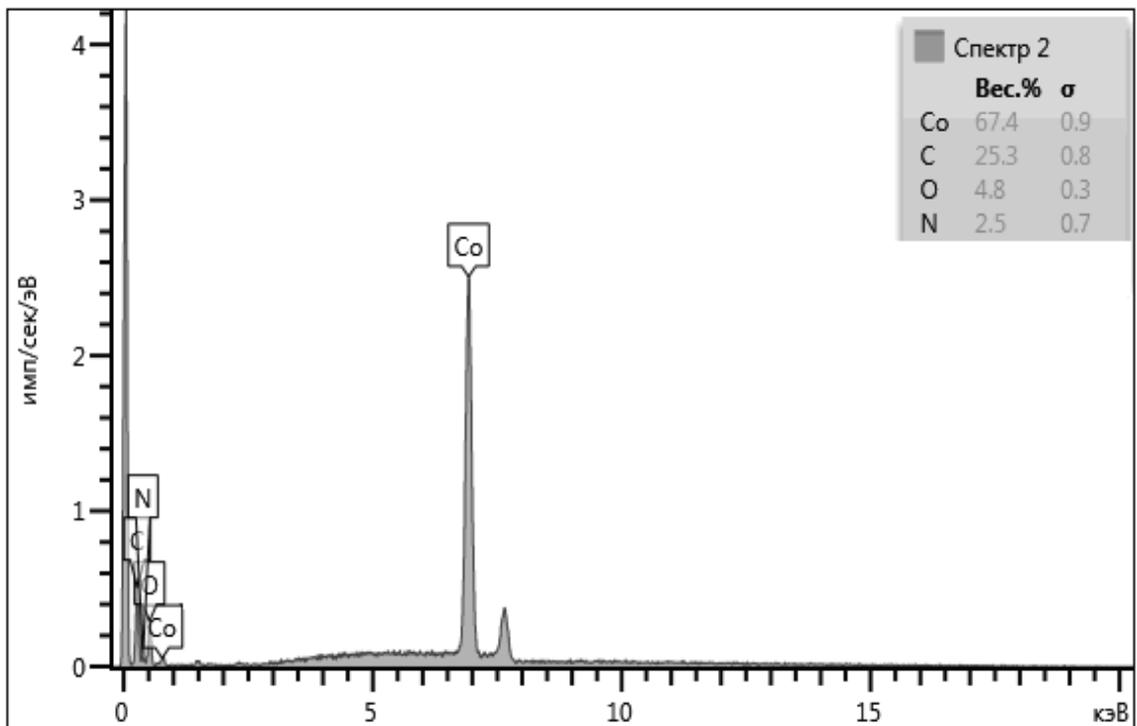
Рисунок 52 – Распределение частиц по размерам в композитах ДАЦ/МАГ/ Ni^{2+} (а), ДАЦ/МАГ/ Cu^{2+} (б), ДАЦ/АГ/ Cu^{2+}

Рентгеновский микроанализ участков образца ДАЦ/МАГ/Co²⁺ с использованием рентгеновского детектора X-Max (Oxford, Великобритания) совмещенного с электронным сканирующим микроскопом Vega 3 LMH (Tescan, Чехия) показывают содержание в микросферах до 78 % металлической фазы (рис. 53). Содержание металлов в композитах составляло – 3 %





Спектр 1



Спектр 2

Рисунок 53 – Элементный анализ участков образца композита
ДАЦ/МАГ/Co²⁺

Совокупность полученных экспериментальных данных позволяет нам заключить, что наноразмерные частицы изученных переходных металлов, образующиеся в процессе *in situ*, имеют характерную структуру «ядро-оболочка» (рис.54), где ядром являются металлические наночастицы, а оболочка представляет собой композит на основе диальдегидцеллюлозы и акрилата (метакрилата) гуанидина.

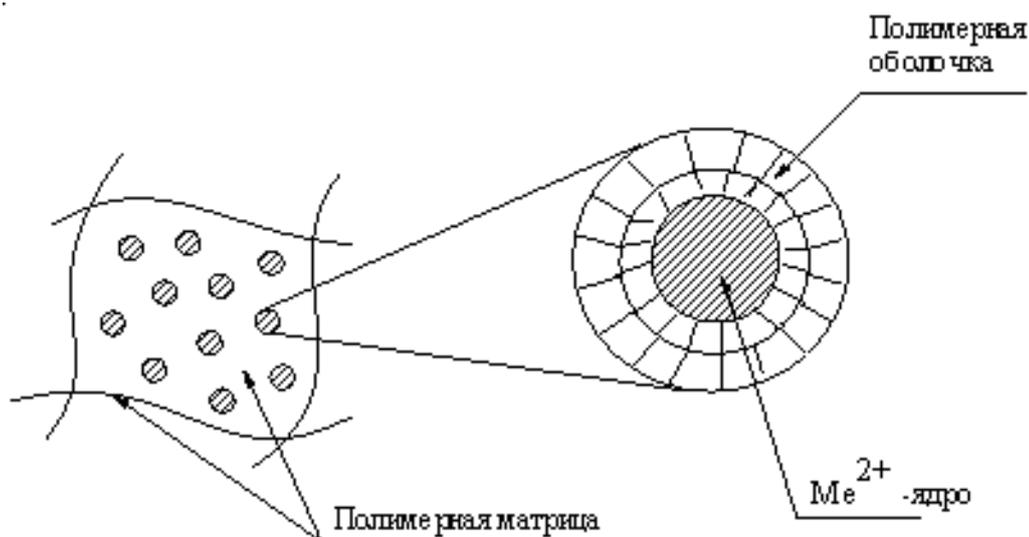


Рисунок 54 - Схема структуры «ядро-оболочка» металлосодержащего полимерного нанокompозита

Расположение наночастиц кобальта преимущественно внутри полимерных микросфер подтверждается методом растровой электронной микроскопии.

Наночастицы металлов с подобной структурой в последнее время вызывают большой интерес, так как имеют самый широкий спектр применения – от использования в магнитной сепарации различных технических сред до полимерных суспензий биомедицинского назначения.

Таким образом, при радикальной полимеризации ионогенных гуанидинсодержащих солей в меж- и внутрифибриллярных порах диальдегидцеллюлозы в водных растворах солей переходных металлов

одновременно протекают самосогласованные процессы формирования высокодисперсных частиц и стабилизации из образующейся полимерной оболочкой композита.

При этом, синергетическое объединение свойств полимерной матрицы композита на основе целлюлозы (естественная система микро- и нанопор) и гуанидинсодержащего соединения (биологическая активность, бактерицидные и гидродинамические свойства) и металлического ядра (оптические, биологические, теплофизические, электрические свойства) обуславливает перспективные эксплуатационные характеристики получаемых на их основе нанокомпозитов.

Методами ИК-спектроскопии, рентгенофазового анализа и лазерного распределения частиц по размерам исследована стабильность полученных металлополимерных нанокомпозитов во времени и показано, что при их хранении в течение года каких-либо изменений в химическом составе, размере и форме наночастиц не наблюдалось.

3.7 Биологически активные свойства металлосодержащих композитов диальдегидцеллюлозы с акрилатными производными гуанидина

Совместно с сотрудниками бактериологической лаборатории Государственного санитарно-эпидемиологического надзора Кабардино-Балкарской республики (КБР) исследована антимикробная активность полученных металлосодержащих композитов грамположительных и грамотрицательных тест-штаммах. Обнаружено, что разработанные полимерные материалы проявляют антимикробный эффект в отношении как грамотрицательных, так и грамположительных микроорганизмов (таб. 4).

Таблица 5 – Бактерицидные свойства разработанных металлосодержащих композитов и исходных соединений

№ п/п	Соединение	<i>E. coli</i> ^а	<i>St. aureus</i> ^в
1	ПАГ	---	-++
2	ПМАГ	---	-++
3	ПМГГХ	-++	-++
4	ДАЦ	---	---
5	ДАЦ/АГ	---	-++
6	ДАЦ/АГ/ Cu^{2+}	--+	+++
7	ДАЦ/МГГХ/ Cu^{2+}	-++	+++
8	ДАЦ/МАГ/ Cu^{2+}	--+	+++
9	ДАЦ/АГ/ Co^{2+}	--+	-++
10	ДАЦ/МГГХ/ Co^{2+}	-++	-++
11	ДАЦ/МАГ/ Co^{2+}	--+	-++
12	ДАЦ/АГ/ Ni^{2+}	--+	-++
13	ДАЦ/МГГХ/ Ni^{2+}	--+	-++
14	ДАЦ/МАГ/ Ni^{2+}	--+	-++

Примечания. а *coli* – кишечная палочка, представитель грамотрицательной бактерии и *Staphylococcus Aureus* 906 – золотистый стафилококк, представитель грамположительной бактерии; (+++) – сплошной лизис бактериальной клетки, полностью задерживает рост данного штамма, (++) – частичный лизис клетки, наблюдаются зоны подавления роста через 48 часов (++) – частичный лизис клетки, наблюдаются зоны подавления роста через 72 часа, (---) – не активен.

Как видно из таблицы 5, наиболее выраженное антимикробное действие продемонстрировали композиты содержащие ионы Cu^{2+} и Co^{2+} .

Во всех случаях введение ионов переходных металлов в состав композитов на основе диальдегидцеллюлозы и акрилатных производных гуанидина усиливает их антимикробную активность и расширяет спектр их действия в отношении изученных тест-штаммов.

Макромолекулярная природа таких систем позволяет контролировать лабильность препаратов, скорость доставки активного вещества в зону его действия, продолжительность этого действия, а также позволяет снизить летучесть препарата и скорректировать его растворимость.

При этом для проявления биологической активности полимерных форм биоцидов важнейшую роль играет уровень лабильности связи между бактерицидным компонентом и полимером-носителем, и, меняя тип этой

связи (следовательно, и ее прочность), можно регулировать скорость доставки и концентрацию биологически активного вещества в зоне действия. С этих позиций, как видно из таблицы 4, наиболее биологически активным является композит ДАЦ/МГГХ/Me²⁺. Эти данные подтверждают сделанный при термическом исследовании композитов вывод о меньшей стабильности связей МГГХ с ДАЦ и ионами в данном композите.

ВЫВОДЫ

1. Впервые разработаны новые водорастворимые металлосодержащие полимерные композиты на основе диальдегидцеллюлозы и акрилатных производных гуанидина – акрилата гуанидина, метакрилата гуанидина, метакроилгуанидингидрохлорида. Физико-химическими исследованиями установлены их структура и строение. Оценены их бактерицидные свойства.

2. Установлено, что металлосодержащие композиты, полученные в процессе *in situ*, образуются за счет внутри- и межмолекулярных координации ионов переходных металлов с атомами кислорода карбоксилат-иона, азота аминной группы гуанидинидинового фрагмента и гидроксильными группами диальдегидцеллюлозы, а композиты полученные выдерживанием в водных растворах солей переходных металлов в результате замещения молекул воды в координационной сфере сольватированного иона кобальта ОН-группами диальдегидцеллюлозы и взаимодействия Co^{2+} с карбоксилат-ионами и гуанидиновыми группами композита, находящимися на поверхности композита.

3. Обнаружено, что методом радикальной полимеризации *in situ* диальдегидцеллюлозы с акрилатными производными гуанидина в водных растворах солей переходных металлов возможен синтез полимерных металлосодержащих нанокompозитов с архитектурой «микрокапсулированная наночастица в полимерной оболочке». Размер формирующихся наночастиц зависит от природы гуанидинсодержащего мономера и составляет от 10 до 120 нм.

4. Изучены термические характеристики полученных металлосодержащих композитов. Установлено, что внедрение в структуру композитов ионов переходных металлов способствует увеличению их термостойкости и зависит от строения гуанидинового элемента структуры композита.

5. Впервые показано, что акрилат и метакрилат гуанидина способны выступать в качестве ионных жидкостей для прямого растворения

целлюлозы (растворимость диальдегидцеллюлозы составляет 27% при температуре 60⁰С). Выявлены условия применения новых ионных жидкостей в качестве растворителя диальдегидцеллюлозы: температура 40⁰С, концентрация водного раствора акрилата (метакрилата) гуанидина 1 моль/л.

6. Оценена антимикробная активность новых полимерных композитов в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Показано, что введение ионов переходных металлов в состав композитов на основе диальдегидцеллюлозы и акрилатных производных гуанидина усиливает их антимикробную активность и расширяет спектр их бактерицидного действия.

Синтезированные соединения являются потенциальными физиологически активными веществами и могут служить основой для создания лекарственных препаратов нового поколения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жбанков, Р.Г. Физика целлюлозы и ее производных / Р.Г. Жбанков, П.В. Козлов. – Минск, 1983. – 296 с.
2. Роговин, З.А. Химические превращения и модификация целлюлозы / З.А. Роговин, Л.С. Гальбрайт. – М.:Изд. 2-е, перераб. и доп., 1979. – 208 с.
3. Баттиста, О.А. Микрористаллическая целлюлоза. Целлюлоза и ее производные / О.А. Баттиста. – М.: Пер. с англ.; Под ред. Н. Байклза и Л. Сегала. – Т. 2. – 1974. – 412–423 с.
4. Петропавловский, Г.Я., Микрористаллическая целлюлоза (обзор) / Г.Я. Петропавловский, Н.Е. Котельникова // Химия древесины. – 1979. – №6. – С. 3–21.
5. Торопцева, А.М. Лабораторный практикум по химии и технологии высокомолекулярных соединений / А.М. Торопцева, К.В. Белгородская, В.М. Бондаренко. – Л. – 1972. – 106 с.
6. Рао, Ч.Н.Р. Спектроскопия нитросоединений. Химия нитро- и нитрозогрупп / Ч.Н.Р. Рао. Под ред. Г. Фойера. – М., 1972. Т. 1. – С. 60–99.
7. Котельникова, Н.Е. Сравнительное изучение окисления микрористаллической и хлопковой целлюлоз иодной кислотой / Н.Е. Котельникова, Г.А. Петропавловский // Cellul. Chem. And Technology. – 1974. – Vol. 8. – №3. – P. 203 – 216.
8. Петропавловский, Г.А. Полярографическое изучение кинетики частичного окисления микрористаллической целлюлозы над иодной кислотой и свойств диальдегидцеллюлозы / Г.А. Петропавловский, З.Д. Чернова, Н.Е. Котельникова // Журн. прикл. химии. – 1977. – Т. 50. – Вып. 6. – С. 1348 – 1352.
9. Николаев, А. Г. Синтез, строение и свойства продуктов взаимодействия диальдегидцеллюлозы с азотистыми гетероциклическими аминами / А. Г. Николаев, В.В. Мельников. – Ленингр. ин-т текстил. и легк. пром-сти. – Л. 1988. – 14 с. – Деп. в ОНИИТЭХИМ г. Черкассы, № 495-хп88.

10. Роговин, З.А. Химия целлюлозы / З.А. Роговин. – М.:Химия, 1972. – 520 с.
11. Под ред. Байклза, Н. Целлюлоза и её производные / Н. Байклза, Л. Сегала – М.:Мир, 1974. – Т.1–2.
12. Роговин, З.А. Химические превращения и модификация целлюлозы / З.А. Роговин, Л.Г. Гальбрайт. – М.:Химия, 1979. – 206 с.
13. Шарков, В.И. Гидролизное производство / В.И. Шарков. – ГЛТИ, 1945. – Т. 1; ГЛТИ, 1948. – Т.2; ГЛТИ, 1950. – Т.3.
14. Pastcka, Свойства и получение ксантогенатов целлюлозы / М. Pastcka, U. Faserforsch // Textiltechn. – 1963. – V. 14. – P. 141.
15. Kolpak, F.J. Determination of the structure of Cellulose II / F.J. Kolpak, J Blackwell // Macromolecules. – 1976. – V. 9. – P. 273 – 278.
16. O'Sullivan, A.C. Cellulose: the structure slowly unravels / A.C. O'Sullivan // Cellulose. – 1997. – V. 4. – P.173 – 207.
17. Петрова, В.В. Рентгенография целлюлоз / В.В. Петрова. – Петрозаводск, 1994.
18. Sugiyama, J. Transformation of Valonia cellulose crystals by an alkaline hydrothermal treatment / J. Sugiyama, T. Okano, H. Yamamoto, F. Horii // Macromolecules. – 1990. – V. 23. – P. 3196 – 3198.
19. Sugiyama, J. Combined IR and electron diffraction study of the polymorphism of native cellulose / J. Sugiyama, J. Persson, H. Chanzy // Macromolecules. – 1991. – V. 24. – P. 2461 – 2466.
20. Sugiyama, J. Electron diffraction study on the two crystalline phases occurring in native cellulose from an algal cell wall / J. Sugiyama, R. Vuong, H. Chanzy // Macromolecules. – 1991. – V. 24. – P. 4168 – 4175.
21. Pertsin A.J., Nugmanov O.K., Marchenko G.N., Kitaigorodsky A.I. // Macromolecules, 1991. V. 24. P. 771.
22. Pertsin, A.J. Crystal structure of cellulose polymorphs by potential energy calculation: 2. Regenerated and native cellulose / A.J. Pertsin, O.K. Nugmanov, G.N. Marchenko // Polymer. – 1986. – V. 27. – P. 597 – 601.

23. Mikelsaar, R.H. Parallel and antiparallel models for crystalline phases of native cellulose / R.H. Mikelsaar, A. Aabloo // Tartu University:Preprint. – 1994. – 8 p.

24. Aabloo, A. Calculation of potential energy of the cellulose crystal structure / A. Aabloo, A.J. Pertsin, R.H. Mikelsaar // In Cellulosics:Chemical, Biochemical and Material Aspects, Elli Horwood, New York, – 1993. – P. 61–65.

25. Aabloo, A. Studies of crystalline native cellulose using potential–energy calculations / A. Aabloo, A.D. French, R.H. Mikelsaar, A.J. Pertsin // Cellulose. – 1994. – V. 1. – P. 161 – 168.

26. Mikelsaar, R.H. Antiparallel molecular models of crystalline cellulose / R.H. Mikelsaar, A. Aabloo // In Cellulosics: Chemical, Biochemical and Material Aspects, Ellis Horwood Series Polymer Science and Technology. Elli Horwood, New York, – 1993. – P. 57–60.

27. Aabloo, A. Preliminary potential energy calculations of cellulose Ia crystal structure / A. Aabloo, A.D. French // Macromolecular Chem., Theory and Simulating. – 1994. – V. 2. – P. 119 – 125.

28. French, A.D. Miniature models of cellulose polymorphs and other carbohydrates / A.D. French, D.P. Miller, A. Aabloo // Int. J. Biol. Macromol. – 1993. – V. 15. – P. 30 – 36.

29. French, A.D. ACS Symposium Series / A.D. French, W.A. Roughead, D.P. Miller. – 1987. – V. 340. – P. 15.

30. Aabloo, A. Studies of crystalline native cellulose using potential–energy calculations / A. Aabloo. Ph. D. Thesis. Tartu. – 1994. – 46 P.

31. Kroon–Batenburg, L. M. J. The crystal and molecular structure of cellulose I and II / L. M. J. Kroon–Batenburg, J. Kroon // Glycoconjugate Journal. – 1997. – V. 14. – P. 677 – 690.

32. Hayashi, J. The conformation of existence of cellulose III1, III2, IV1 and IV2 by X–ray method / J. Hayashi, A. Sufoka, J. Ohkita, S. Watanabe // J. Polymer Sci.: Polymer Letters Edition. – 1975. – Vol. 1. – P. 23–27.

34. Davis, W.E. X-ray studies of reactions of cellulose in non-aqueous systems. II. Interaction of cellulose and primary amines / W.E. Davis, A.J. Barry, F.C. Peterson and A.J. King // *J. Am. Chem. Soc.* – 1943. – Vol. 65. – P. 1294–1300.
35. Sarko, A. Packing analysis of carbohydrates and polysaccharides 7. Crystal structure of cellulose III (I) and its relationship to other cellulose polymorphs / A. Sarko, J. Southwick, J. Hayashi // *Macromolecules.* – 1976. – Vol. 9. – P. 857–863.
36. Sarko, A. Cellulose—How much do we know about its structure. In *Wood and Cellulosics: Industrial utilization, biotechnology, structure and properties* (J.F. Kennedy, ed.) / A. Sarko // Chichester. – 1987. – P. 55–70.
37. Sarko, A. What is the crystalline structure of cellulose / A. Sarko // *Tappi.* – 1978. – Vol. 61. – P. 59–61.
38. Sugiyama, J. Electron microscopic and X-ray diffraction study of cellulose III₁ and cellulose I. In *Cellulose and Wood* / J. Sugiyama, T. Okano // *Chemistry and Technology, Proceedings of the Tenth Cellulose Conference* (C. Schuerch, ed.). – New York, – 1989. – P. 119–127.
39. O'Sullivan, A.C. Cellulose: the structure slowly unravels / A.C. O'Sullivan // *Cellulose.* – 1997. – Vol. 4. – P. 173–207.
40. Wellard, H.J. Variation in the lattice spacing of cellulose / H.J. Wellard // *J. Polymer Sci.* – 1954. – Vol. 13. – P. 471–476.
41. Roche, E. Electron microscopy study of the transformation of cellulose I into cellulose III (I) in *Valonia* / E. Roche, H. Chanzy // *Int. J. Biol. Macromolecules.* – 1981. – Vol. 3. – P. 201–206.
42. Chanzy, H. Structural changes of cellulose crystals during the reversible transformation cellulose I→III₁ in *Valonia* / H. Chanzy, B. Henrissat and R. Vuong // *Hoizforschung.* – 1986. – Vol. 40. – P. 25–30.
43. Chanzy, H. Solid-state C-13-NMR and electron microscopy study on the reversible cellulose I – cellulose III₁ transformation in *Valonia* / H. Chanzy, B.

Henrissat, M. Vincendon, S.F. Tanner and P.S. Belton // Carbohydrate Res. – 1987. – Vol. 160. – P. 1–11.

44. Reis, D. Liquid crystal-type assembly of native cellulose-glucuronoxylans extracted from plant cell wall / D. Reis, B. Vian, H. Chanzy, J.C. Roland // Biology of the Cell. – 1991. – Vol. 73. – P. 173–178.

44. Hess, K. Zur Kenntnis der Hochtemperatur – Modifikation der Cellulose (Cellulose IV) / K. Hess, H. Kissig // Zietschrift Physikalische Chemie. – 1941. – V. 49. – P. 235–239.

45. Gardiner, E.S. Packing analysis of carbohydrates and polysaccharides. The crystal structures of celluloses IV1 and IV2 / E.S. Gardiner and A. Sarko // Can. J. Chemistry. – 1985. – V. 63. – P. 173–180.

46. Джонс, Д.В. Дифракция рентгеновских лучей и электронов. Структурные исследования / Д.В. Джонс // Целлюлоза и ее производные. – М., 1974. – С. 119-154.

47. Marx-Figini, M. Comparison of the biosynthesis in vitro and in vivo in cotton bolls / M. Marx-Figini // J. Polymer Science. – 1969. – V. 28. – P. 57.

48. Hermans, P. H. Physics and Chemistry of Cellulose Fibres / P. H. Hermans. – New York, – 1949. – P. 13–20.

49. Hermans, P. H. X-ray studies on the crystallinity of cellulose / P. H. Hermans, A. Weidinger // J. Polymer Sci. – 1949. – V. 4. – P. 135–144.

50. Тарчевский, Н.А. Биосинтез и структура целлюлозы / Н.А. Тарчевский, Г.Н. Марченко. – М., 1985. – 280 с.

51. Fray-Wissling, A. The ultrastructure and biogenesis of native cellulose / A. Fray-Wissling // Fortschr. Chem. org. Naturst. – 1963. – Bd. 27. – P. 1–30.

52. Роговин, З.А. О фазовом состоянии целлюлозы. / З.А. Роговин // Высокомолекулярные соединения. – 1960. – Т. 2. – №10. – С. 1588–1592.

53. Оболенская, А.В. Химия древесины и полимеров / А.В. Оболенская, В.П. Щеголев. – М., 1980.

54. Леонович, А.А. Химия древесины и полимеров / А.А. Леонович, А.В. Оболенская. – М., 1988.

55. Klemm, D. Cellulose: Fascinating Biopolymer and Sustainable Raw Material / D. Klemm, B. Heublein, H.-P. Fink, A. Bohn // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2005. – Vol. 44, – № 22. – P. 3358–3393.

56. Ioelovich, M. Cellulose as a nanostructured polymer: A short review / M. Ioelovich // *BioResources*. – 2008. – Vol. 3, – № 4. – P. 1403–1418.

57. Под ред. Байклза, Н. Целлюлоза и ее производные: в 2 т. – Т. 1 / под ред. Н. Байклза, Л. Сегала. – М.: Мир, 1974. – 501 с.

58. Patent US № 5964983 Microfibrillated cellulose and method for preparing a microfibrillated cellulose / E. Dinand, H. Chanzy, M.R. Vignon, A. Maureaux, I. Vincent. 1999.

60. Capadona, J.R. Polymer nanocomposites with microcrystalline cellulose / J.R. Capadona, K. Shanmuganathan, S. Trittschuh, S. Seidel, S.J. Rowan, Sh. Weder // *Biomacromolecules*. – 2009. – Vol. 10, – № 4. – P. 712–716.

61. Donaldson, L. Cellulose microfibril aggregates and their size variation with cell wall type / L. Donaldson // *Wood Sci Technol*. – 2007. – № 41. – P. 443–460.

62. Cherian, B.M. Novel method for the synthesis of cellulose nanofibril whiskers from banana fibers and characterization / B.M. Cherian, A. Pothan, Th. Nguyen-Chung, G. Mennig, M. Kottaisamy, J.A. Sabu Thomas // *J. Agriculture and Food Chemistry*. – 2008. – Vol. 56. – P. 5617–5627.

63. Zografi, G. Surface area and water vapor sorption of macrocrystalline cellulose / G. Zografi, M.J. Kontny, A.Y.S. Yang, G.S. Brenner // *Indian J. Pharmacology*. – 1984. – № 18. – P. 99–116.

64. Котельникова, Н.Е. Изменение морфологической структуры целлюлозы при гидролизе в водных средах до «предельной» СП и диспергирование (получение МКЦ) / Н.Е. Котельникова, Г.А. Петропавловский, Т.Е. Погодина // *Cellulose Chem. Technol*. – 1982. – Vol. 16, – № 3. – P. 303–321.

65. Сидорова, М.П. Электроповерхностные свойства микрокристаллической целлюлозы различного происхождения в растворах 1:1-зарядных электролитов / М.П. Сидорова, Л.Е. Ермакова, Н.П. Кудина, Н.Е. Котельникова // *Коллоидный журнал*. – 2001. – Т. 63, – № 1. – С. 106–113.

66. Щербакова, Т.П. Сравнительное изучение образцов порошковой и микрокристаллической целлюлозы различного природного происхождения. Физико-химические характеристики / Т.П. Щербакова, Н.Е. Котельникова, Ю.В. Быховцева // *Химия растительного сырья*. – 2011. – № 3. – С. 33–42.
67. Котельникова, Н.Е. Гидролитическая деструкция и свойства небеленых и беленых целлюлоз лиственных пород древесины (осины и тополя) / Н.Е. Котельникова, Г.А. Петропавловский, Хоу Юньфа // *Химия и делигнификация целлюлозы*. – Рига, 1991. – С. 79–87.
68. Nagavi, B.G. Microcrystalline cellulose from corncobs / B.G. Nagavi, B.M. Mithal, J.S. Chawla // *Res. Ind.* – 1989. – № 28. – P. 277–280.
69. Bhimte, N.A. Evaluation of microcrystalline cellulose prepared from sisal fibers as a tablet excipient: A Technical Note / N.A. Bhimte, P.T. Tayade // *AAPS PharmSciTech.* – 2007. – № 8(1). – Art. 8.
70. Yoshio Uesu, N. Microcrystalline cellulose from soybean husk: effects of solvent treatments on its properties as acetylsalicylic acid carrier. / N. Yoshio Uesu, E.A. Gomez Pineda, A.A. Winkler Hechenleitner // *Internat. J. Pharmaceutics.* – 2000. – Vol. 206, – № 1–2. – P. 85–96.
71. Patent 1,943,176 U.S. Cellulose solution / C. Graenacher. 1934.
72. Swatloski, R.P. Dissolution of cellulose with ionic liquids / R.P. Swatloski, S.K. Spear, J.D. Holbrey, R.D. Rogers // *Journal of the American Chemical Society.* – 2002. – № 124(18). – P. 4974-4975.
73. Romero, A. Toxicity and biodegradability of imidazolium ionic liquids / A. Romero, A. Santos, J. Tojob, A. Rodriguez // *Journal of Hazardous Materials.* – 2008. – № 151. – P. 268-273.
74. Zhang, H. 1-allyl-3-methylimidazolium chloride roomtemperature ionic liquid: A new and powerful nonderivatizing solvent for cellulose / H. Zhang, J. Wu, J. Zhang, J. He // *Macromolecules.* – 2005. – № 38(20). – P. 8272-8277.
75. Remsing, R.C. Mechanism of cellulose dissolution in the ionic liquid 1-N-butyl-3-methylimidazolium chloride: a ^{13}C and $^{35/37}\text{Cl}$ NMR relaxation

study on model systems / R.C. Remsing, R.P. Swatloski, R.D. Rogers, G. Moyna // *Chemical Communications*. – 2006. – № 12. – P. 1271-1273.

76. Zhang, J. NMR spectroscopic studies of cellobiose solvation in EmimAc aimed to understand the dissolution mechanism of cellulose in ionic liquids / J. Zhang, H. Zhang, J. Wu, J. Zhang, J. He, J. Xiang // *Physical Chemistry Chemical Physics*. – 2010. – № 12(8). – P. 1941-1947.

77. Swatloski, R.P. Dissolution of cellulose with ionic liquids / R.P. Swatloski, S.K. Spear, J.D. Holbrey, R.D. Rogers // *Journal of the American Chemical Society*. – 2002. – № 124(18). – P. 4974-4975.

78. Vitz, J. Extended dissolution studies of cellulose in imidazolium based ionic liquids / J. Vitz, T. Erdmenger, C. Haensch, U.S. Schubert // *Green Chemistry*. – 2009. – № 11(3). – P. 417-424.

79. Lu, B. Cation does matter: how cationic structure affects the dissolution of cellulose in ionic liquids / B. Lu, A. Xu, J. Wang // *Green Chemistry*. – 2014. – № 16(3). – P. 1326-1335.

80. Kosan, B. Dissolution and forming of cellulose with ionic liquids / B. Kosan, C. Michels, F. Meister // *Cellulose* – 2008. – № 15. – P. 59-66.

81. Rabideau, B.D. The role of the cation in the solvation of cellulose by imidazolium-based ionic liquids / B.D. Rabideau, A. Agarwal, A.E. Ismail // *The Journal of Physical Chemistry*. – 2014. – B 118(6). – P. 1621-1629.

82. Hauru, L.K.J. Role of solvent parameters in the regeneration of cellulose from ionic liquid solutions / L.K.J. Hauru, M. Hummel, A.W.T. King, I. Kilpeläinen, H. Sixta // *Biomacromolecules*. – 2012. – № 13(9). – P. 2896-2905.

82. Rinaldi, R. Instantaneous dissolution of cellulose in organic electrolyte solutions / R. Rinaldi // *Chemical Communications*. – 2011. – № 47(1). – P. 511-513.

83. Liu, C.F. Preparation of sugarcane bagasse cellulosic phthalate using an ionic liquid as reaction medium / C.F. Liu, R.C. Sun, A.P. Zhang, J.L. Ren // *Carbohydr. Polym.* – 2007. – № 68. – P. 17–25.

84. Zhang, J. Synthesis of cellulose benzoates under homogeneous conditions in an ionic liquid / J. Zhang, J. Wu, Y. Cao, S. Sang, J. Zhang, J. He // *Cellulose*. – 2009. – № 16. – P. 299–308.

85. Schenzel, A. Catalytic transesterification of cellulose in ionic liquids: sustainable access to cellulose esters / A. Schenzel, A. Hufendiek, C. Barner-Kowollik, M.A.R. Meier // *Green Chem.* – 2014. – № 16. – P. 3266–3271.

86. Tome, L.C. Surface hydrophobization of bacterial and vegetable cellulose fibers using ionic liquids as solvent media and catalysts / L.C. Tome, M.G. Freire, L.P.N. Rebelo, A.J.D. Silvestre, J.P. Neto, I.M. Marrucho, C.S.R. Freire // *Green Chem.* – 2011. – № 13. – P. 2464–2470.

87. Wang, Z. Synthesis and characterization of designed cellulose-graft-polyisoprene copolymers / Z. Wang, Y. Zhang, F. Jiang, H. Fang, Z. Wang // *Polym. Chem.* – 2014. – № 5. – P. 3379–3388.

88. O-Rak, K. Covalently grafted carbon nanotubes on bacterial cellulose composite for flexible touch screen application / K. O-Rak, S. Ummartyotin, M. Sain, H. Manuspiya // *Mater.Lett.* – 2013. – № 107. – P. 247–250.

89. Guo, Y. Preparation of cellulose-graft-poly (ϵ -caprolactone) nanomicelles by homogeneous ROP in ionic liquid / Y. Guo, X. Wang, Z. Shen, X. Shu, R. Sun // *Carbohydr. Polym.* – 2013. – № 92. – P. 77–83.

90. Hufendiek, A. Temperature responsive cellulose-graft-copolymers via cellulose functionalization in an ionic liquid and RAFT-polymerization / A. Hufendiek, V. Trouillet, M.A.R. Meier, C. Barner-Kowollik // *Biomacromolecules*. – 2014. – doi:10.1021/bm500416m.

91. Isik, M. Cholinium-based poly(ionic liquid)s: Synthesis, characterization and application as biocompatible ion gels and cellulose coatings / M. Isik, R. Gracia, L.C. Kollnus, L.C. Tome, I.M. Marrucho, D. Mecerreyes // *ACS Macro Lett.* – 2013. – № 2. – P. 975–979.

92. Kotelnikova, N. Novel Approaches to Metallization of Cellulose by Reduction of Cellulose-Incorporated Copper and Nickel Ions / N. Kotelnikova, U.

Vainio, K. Pirkkalainen, R. Serimaa // *Macromol. Symposia.* – 2007. – V. 254. – Pp. 74.

93. Патент 2256675 РФ. Способ получения серебросодержащих целлюлозных материалов / Н.Е. Котельникова, О.В. Лашкевич, Е.Ф. Панарин; БИ. 2005.

94. Котельникова, Н.Е. Целлюлоза как нанореактор для получения частиц никеля / Н.Е. Котельникова, Е.Л. Лысенко, R. Serimaa, K. Pirkkalainen, U. Vainio, В.К. Лаврентьев, Д.А. Медведева, А.Л. Шахмин, Н.Н. Сапрыкина, Н.П. Новоселов // *Высокомолек. соед. А.* – 2007. – Т. 49. – №9. – С. 1530.

95. Pirkkalainen, K. Nanocomposites of magnetic cobalt nanoparticles and cellulose / K. Pirkkalainen, K. Leppanen, U. Vainio, T. Elbra, T. Kohout, A. Nykanen, N.E. Kotelnikova, R. Serimaa // *Eur. Phys. J.* – 2008. – D. № 49. – P. 333.

96. Kotelnikova, N.E. Morphological features of hydrate cellulose foils / N.E. Kotelnikova, A.M. Mikhailidi, G. Wegener // *Современные проблемы науки о полимерах: тез. докл. V Санкт-Петербургской конференции молодых ученых.* СПб, 2009. – С. 44.

97. Шмаков, С.Н. Образование и свойства наночастиц серебра, меди и кобальта в растворах поливинилпирролидона / С.Н. Шмаков, Р.М. Искаков, Б.А. Жубанов, Е.А. Бектуров // *Химич. журн. Каз.* – 2008. – № 21. – С. 190–197.

98. Шмаков, С.Н. Синтез наночастиц меди, кобальта и никеля в растворах поливинилпирролидона / С.Н. Шмаков, Р.М. Искаков, Б.А. Жубанов, Е.А. Бектуров // *Материалы 5-го Межд. Симп. "Физика и химия углеродных материалов/Наноинженерия".* – Алматы, 2008. – С. 75–77.

99. Шмаков, С.Н. Образование и свойства наночастиц серебра и некоторых переходных металлов в растворах полимеров / С.Н. Шмаков, Р.М. Искаков, Б.А. Жубанов, Е.А. Бектуров // *Труды VI Межд. Беремжановского съезда по хим. и хим. техн.* – Караганда, 2008. – С. 25–30.

100. Шмаков, С.Н. Влияние растворителей на формирование наночастиц серебра в композиционных материалах на основе поливинилпирролидона / С.Н. Шмаков, Т.А. Яговкина, Р.М. Искаков, Б.А. Жубанов, Е.А. Бектуров // Вестник КазНУ, Сер.хим. – 2008. – № 2. – С. 253–257.

101. Шмаков, С.Н. Влияние природы соли на свойства композиционных материалов на основе поливинилпирролидона и наночастиц серебра / С.Н. Шмаков, Р.М. Искаков, Б.А. Жубанов, Е.А. Бектуров // Изв. НАН РК, Сер.хим. – 2008. – № 4. – С. 54–58.

102. Kotelnikova, N.E. Effect of solvent on intercalation of metal nanoparticles to cellulose matrix / N. Kotelnikova, E. Lisenko, R. Serimaa, K. Pirkkalainen, U. Vainio, V.P. Kotelnikov // Intern. conf. “Polymer-solvent complexes and intercalates”. Manchester. Gr. Britain. – 2006.

103. Kotelnikova, N.E. Novel Study on Cellulose Matrix as Nanoreactor. Intercalation of Silver, Copper, Platinum, Nickel, and Cobalt Nanoclusters / N. Kotelnikova, E. Lisenko, R. Serimaa, K. Pirkkalainen, U. Vainio, V. Lavrentiev, A. Schakhmin, N. Saprikina, N. Novoselov // III Int. conf. “Times of polymers and composites”. Ishia. Italy. – 2006. – P. 180.

104. Kotelnikova, N.E. Natural Polymer Cellulose as Nanoreactor for Copper and Nickel Nanoparticles / N.E. Kotelnikova, E.L. Lisenko, U. Vainio, K. Pirkkalainen, R. Serimaa, A. Shakhmin. // Intern. Conf. “Polymerwerkstoffe – 2006”. Halle/Saale. Germany. – 2006. SL-A12. – P. 28.

105. Котельникова, Н.Е. Исследование матрицы целлюлозы в качестве нанореактора для получения наночастиц никеля и его оксидов с применением восстановителя гидразина дигидрохлорида / Н.Е. Котельникова, Е.Л. Лысенко, R. Serimaa, K. Pirkkalainen, U. Vainio, А.Л. Шахмин, Н.Н. Сапрыкина, В.К. Лаврентьев, Д.А. Медведева, Н.П. Новоселов // Ж. прикладной химии. – 2006. – Т. 79. – № 11. – С. 1924-1929.

106. Лысенко, Е.Л. Использование природной целлюлозы в качестве нанореактора для наночастиц кобальта / Е.Л. Лысенко, Н.Е. Котельникова,

В.К. Лаврентьев, Д.А. Медведева, Н.Н. Сапрыкина // Тезисы докладов конф. «Современные проблемы науки о полимерах». СПб, 2006. – Часть 2. – С. 40.

107. Котельникова, Н.Е. Целлюлоза как нанореактор для получения наночастиц никеля / Н.Е. Котельникова, Е.Л. Лысенко, R. Serimaа, K. Pirkkalainen, U. Vainio, В.К. Лаврентьев, Д.А. Медведева, А.Л. Шахмин, Н.Н. Сапрыкина, Н. П. Новоселов // Высокомолекулярные соединения. – 2007. – № 9. – С. 1210-1215.

108. Котельникова, Н.Е. Интеркалирование наночастиц кобальта и его оксидов в микрокристаллическую целлюлозную матрицу / Н.Е. Котельникова, Е.Л. Лысенко, Н.П. Новоселов // Вестник СПГУТид. – 2007. – № 13. – С. 70-77.

109. Абжанова, Д.Б. Агрегация металлических наночастиц в растворах электролитов / Д.Б. Абжанова, А.С. Комутова, С.И. Сенатова, М.А. Умрихина – Томск: Национальный Исследовательский Томский Политехнический Университет, Санкт-Петербург, 2013.

110. Апрятина, К.В. Получение свойства композиций хитозана, содержащих наночастицы серебра / К.В. Апрятина, П.А. Юнин. – Нижний Новгород: Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, Санкт-Петербург, 2013.

111. Соловцова, О.В. Влияние условий дегидратации полимерных адсорбентов на основе хитозана на адсорбцию катионов никеля / О.В. Соловцова, Т.Ю. Гранкина, О.К. Красильникова, Н.В. Серебрякова, С.М. Шинкарев, А.М. Волощук // Колл.ж. – 2008. – Т. 70. – №3. – С. 376-383.

112. Соловцова, О.В. Механизм адсорбции катионов меди лиофильно высушенными хитозанами / О.В. Соловцова, Т.Ю. Гранкина, О.К. Красильникова, Н.В. Серебрякова, С.М. Шинкарев // Физикохимия поверхности и защита материалов. – 2009. – Т. 45. – №1. – С. 39-45.

113. Серебрякова, Н.В. Исследование механизма взаимодействия никеля (II) с адсорбентами на основе окисленной целлюлозы методами оптической спектроскопии / Н.В. Серебрякова, О.В. Соловцова, О.К.

Красильникова, Т.Ю. Гранкина // XVIII Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. – 2007. – Т. 2. – 664 с.

114. Соловцова, О.В. Адсорбция ионов тяжелых металлов полимерными адсорбентами на основе полисахаридов / О.В. Соловцова, Т.Ю. Гранкина, О.К. Красильникова, Н.В. Серебрякова, С.М. Шинкарев // III Международная конф. по коллоидной химии и физико-химической механике. – Москва, 2008. – С. 39.

115. Kai, Y. The utility of the microcrystalline cellulose sphere as a particulate embolic agent: an experimental study / Y. Kai, J. Hamada, M. Morioka, T. Todaka, S. Hasegawa, Y. Ushio // American Journal of Neuroradiology. – 2000. – Vol. 21. – № 6. – P. 1160–1163.

116. Роговин, З.А. Химические превращения и модификация целлюлозы / З.А. Роговин М.: «Химия», 1967. – С. 155.

117. Панарин, Е.Ф. Антибиотики // Е.Ф. Панарин, Н.А. Заикина. – том 22.

118. Мусаев, У.Н. Некоторые аспекты синтеза полимеров медицинского назначения / У.Н. Мусаев, А. Каримов, П.Х. Иргашева, и др. // ФАИ. Ташкент, 1973. – С. 8-32.

119. Скворцова, К.Е. Проблемы дезинфекции и стерилизации / К.Е. Скворцова, А.Г. Нехорошева, П.А. Гембицкий. – М.: ВНИИДиС, 1974. – вып.23. – С. 58.

120. Патент № 2477271 МПК C07C279/00 (2006.01) Моно- и дикетимины на основе 4,4'-диацетилдифенилоксида и гуанидина и способ их получения / Ю.И. Мусаев, С.Ю. Хаширова, Э.Б. Мусаева, М.Х. Лигидов, И.Х. Киржинова, Ф.А. Гашаева; заявл. 20.07.2012; опубл. 10.03.2013.

121. Платэ Н. А., Васильев В. Е. Физиологически активные полимеры. — М.: Химия, 1986. — 294 с.

122. Васильев Л. И., Давыдов А. Б. Макромолекулярные терапевтические системы: проблемы и перспективы // ЖВХО им. Д. И. Менделеева. — 1985. — Т.30, №4. — С. 395–402.

123. Glangchai L. C., Caldorera, Moore M., Li Shi, Roy K. Nanoimprint lithography based fabrication of shape_specific, enzymatically_triggered smart nanoparticles // *J. Control. Release.* — 2008. — V. 125. — P. 263–272.

124. Mundargi R.C., Babu V. R., Rangaswamy V. et al. Nano/micro technologies for delivering macromolecular therapeutics using poly(D,L.lactide_co_glicolide) and its derivatives // *Ibid.* — 2008. — V. 125. — P. 193–209.

125. Di Benedetto L. J., Huang J. S. Poly(alkylenetartrates) as controlled release agents // *Polym. Degrad. Stability.* — 1994. — V. 45. — P. 249–257.

126. De Scheerder I. K., Wilczek K. L., Verbeken E. V. et al. Biocompatibility of polymer_coated over sized metallic stents implanted in normalporcine coronary arteries // *Atherosclerosis.* — 1995. — V. 114. — P. 105–114.

127. Bajpai A. K., Shukla S. K., Bhanu S., Kankane S. Responsive polymers in controlled drug delivery // *Progr. Polym. Sci.* — 2008. — V. 33. — P. 1088–1118.

128. Laaksonen T. J., Laaksonen H. M., Hirvonen J. T., Murtomaki L. Cellular automata model for drug release from binary matrix and reservoir polymeric devices // *Biomaterials.* — 2009. — V. 30. — P. 1978–1987.

129. Sutter M., Siepmann J., Hennink W., Jiskoot W. Recombinant gelatin hydrogels for the sustained release of proteins // *J. Control. Release.* — 2007. — V. 119. — P. 301–312.

130. Amitai G., Murata H., Andersen J. D. et al. Decontamination of chemical and biological warfare agents with a single multi_functional materials // *Biomaterials.* — 2010. — V. 31. — P. 4417–4425.

131. Hoare T. R., Kohane D. S. Hydrogels in drug delivery: Progress and challenges // *Polymer.* — 2008. — V. 49. — P. 1993–2007.

132. Liu J., Lin S., Li L., Liu E. Release of theophylline from polymer blend hydrogels // *Inter. J. Pharm.* — 2005. — V. 298. — P. 117–125.

133. Mourtas S., Fotopoulou S., Duraj S. et al. Liposomal drug dispersed in hydrogels. Effect of liposome, drug and gel properties on drug release kinetics // *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. — 2007. — V. 55. — P. 212–221.

134. Okumura Y., Mizushima H., Fujinaga K., Sunamoto J. Immobilization of liposomes on hydrophobically modified polymer gel particles in batch mode interaction // *Ibid.* — 2007. — V. 55. — P. 235–240.

135. Lo C. T., Tassel P. R., Saltzman W. M. Poly(lactide-co-glycolide) nanoparticle assembly for highly efficient delivery of potent therapeutic agents from medical devices // *Biomaterials*. — 2010. — V. 31. — P. 3631–3642.

136. Lee A., Wang Y., Ye W. Efficient intracellular delivery of functional proteins using cationic polymer core/shell nanoparticles // *Ibid.* — 2008. — V. 29. — P. 1224–1232.

137. Jie P., Venkatraman S. S., Min F. et al. Micellelike nanoparticles of star-branched PEO-PLA copolymers as chemotherapeutic carrier // *J. Control. Release*. — 2005. — V. 110. — P. 20–33.

138. Wang C., Wang W., Hsiue G. Development of polyion complex micelles for encapsulating and delivering amphotericin B // *Biomaterials*. — 2009. — V. 30. — P. 3352–3358.

139. Хаширова, С.Ю. Гуанидинсодержащие полимеры и наноконпозиты на их основе: дис. ...д-ра хим. наук:02.00.06 / Хаширова Светлана Юрьевна. – Нальчик, 2009. – 294 с.

140. Тлупова З.А., Жанситов А.А., Эльчепарова С.А., Хаширова С.Ю. Новые композиционные материалы на основе микрокристаллической целлюлозы и акрилатных производных гуанидина // *Фундаментальные исследования*, №11, часть 3. 2012. – С. 739-743.

141. Тлупова З.А., Жанситов А.А., Эльчепарова С.А., Хаширова С.Ю. Новые водорастворимые бактерицидные материалы на основе диальдегидцеллюлозы и производных диаллилгуанидина // *Фундаментальные исследования*, №11, часть 4. 2012. – С. 970-974.