

На правах рукописи

**Алдошин Александр Сергеевич**

**РЕАКЦИИ АМИНИРОВАНИЯ СОПОЛИМЕРОВ  
ГЛИЦИДИЛМЕТАКРИЛАТА И ДИВИНИЛБЕНЗОЛА ДЛЯ  
ПОЛУЧЕНИЯ ПЛАЗМОСОРБЕНТОВ**

02.00.06 – высокомолекулярные соединения

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Москва - 2014 год

Работа выполнена на кафедре проблем устойчивого развития Российского химико-технологического университета имени Д. И. Менделеева

**Научный руководитель:**

доктор химических наук

**Лейкин Юрий Алексеевич**, профессор кафедры ЮНЕСКО «Зеленая химия для устойчивого развития» Российского химико-технологического университета имени Д.И. Менделеева

**Официальные оппоненты:**

доктор химических наук

**Демин Александр Александрович**, заведующий лабораторией физической химии полиэлектролитов Института высокомолекулярных соединений Российской академии наук

доктор химических наук, профессор

**Выгодский Яков Семенович**, заведующий лабораторией высокомолекулярных соединений Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук

**Ведущая организация:**

Институт химической физики имени Н.Н. Семенова  
Российской академии наук

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2014 г. в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 212.204.01 при РХТУ имени Д. И. Менделеева (125047 г. Москва, Миусская пл., д. 9) в аудитории 443 (конференц-зал).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-библиотечном центре РХТУ имени Д. И. Менделеева и в интернете по адресу:

<http://diss.muctr.ru/media/dissertations/2014/04/Aldoshin.pdf>

Автореферат диссертации разослан «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2014 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

Д 212.204.01



Биличенко Ю.В.

**Актуальность темы.** Одно из первых мест в ряду причин смертности населения в развитых странах занимают сердечно - сосудистые заболевания. Повышение уровня атерогенных липопротеидов низкой (ЛПНП) и особо низкой (ЛПОНП) плотности приводит к развитию атеросклеротических поражений сосудов. Так по данным медстатистики увеличение содержания на 1% атерогенных липопротеидов (ЛПНП и ЛПОНП) на 2-3% увеличивает риск возникновения сердечно-сосудистых патологий и может значительно снижать временной ресурс после замены сосудов. Однако применение эффективных медицинских технологий и устройств экстракорпоральной плазмосорбции реально ограничено дефицитом сорбентов для коррекции плазмы, обладающих необходимой избирательностью.

Ситуация осложняется и ограниченностью ассортимента полимерных матриц и носителей, способных к широкому классу полимераналогичных превращений (ПАП) и иммобилизации БАВ. Все возрастающие требования к обеспечению химической безопасности плазмосорбентов порождают ограничения применения для синтеза аффинных сорбентов БАВ животного происхождения, а также использования полимеров или жидких реагентов, обладающих токсическими или канцерогенными свойствами, что характерно для широко распространенных хлорметилированных матриц на сополимерах стирола (ХМС).

Актуальным являются и исследования реакционной способности альтернативных полимерных матриц и носителей на основе трехмерных сополимеров глицидилметакрилата и дивинилбензола (ГМА-ДВБ). Несомненно, актуальной является и кинетическая оценка в широком интервале температур реакционной способности эпоксидных групп таких сополимеров в реакциях ПАП, что важно для достижения максимальных степеней превращения и концентрации активных групп в реакциях аминирования первичными, вторичными и третичными аминами.

Разработка плазмосорбентов с достаточной химической селективностью позволит создать новые лечебные технологии экстракорпоральной коррекции плазмы по ряду метаболитов и БАВ, а также делает реальной возможность замены переливания донорской плазмы экстракорпоральной коррекцией с синхронным возвратом аутоплазмы.

**Целью работы** является оценка возможности использования трехмерных сополимеров глицидилметакрилата и дивинилбензола (ГМА-ДВБ) в качестве исходных полимерных матриц и носителей, а также разработка синтеза селективных сорбентов с максимально возможной для данной структуры количеством активных аминогрупп различного типа, обладающих химической селективностью, необходимой для экстракорпоральной коррекции плазмы.

Для достижения данной цели были поставлены следующие **задачи**:

- разработка методики количественного определения эпокси групп в трехмерных сополимерах ГМА-ДВБ для исследования кинетики и равновесия ПАП на матрице ГМА-ДВБ;
- исследование кинетических и равновесных параметров реакций аминирования сополимера ГМА-ДВБ различными аминами для подбора оптимальных режимов синтеза;

- оценка реакционной способности сополимера ГМА-ДВБ в реакциях аминирования различными аминами и его пригодности для иммобилизации БАВ по аминок группам;
- оценка и формулирование требований по селективности в ряду липопротеидов, белков и факторов свертывания;
- сравнительная оценка сорбционных свойств сорбентов на основе сополимеров ГМА-ДВБ и ХМС-ДВБ для целей плазмосорбции.

#### **Научная новизна:**

– проведено систематическое исследование кинетических и равновесных характеристик блока реакций аминирования трехмерного сополимера ГМА-ДВБ различными аминами в широком интервале температур и времен реакций.

– для семи реакций аминирования сополимера ГМА-ДВБ получен комплекс кинетических, равновесных и термодинамических параметров ПАП в широком интервале температур и времен реакций;

– для блока семи реакционных серий показана возможность количественного описания кинетики ПАП на набухающих трехмерных сополимерах ГМА-ДВБ по модели внутридиффузионного лимитирования с изменением реакционного объема полимерной фазы и общей модели усеченных триад на короткоцепных кластерах трехмерного сополимера;

– исследовано равновесие одиннадцати реакций аминирования сополимера ГМА-ДВБ рядом аминов в различных растворителях и получено количественное описание максимально достигаемых степеней превращения от температуры. Показаны соответствие констант равновесия уравнению Вант-Гоффа в исследованных интервалах температур и возможность прогнозирования оптимальной температуры для достижения высоких степеней превращения;

– установлено, что константы скоростей химической реакции в уравнении Маккарри для всего ряда исследованных реакций ПАП, а также коэффициенты набухания и внутренней диффузии подчиняются уравнению Аррениуса в широком интервале температур, что позволяет описать зависимости степеней превращения от времени и температуры для всех исследованных реакционных серий;

– показано, что взаимное влияние прореагировавших и непрореагировавших групп определяется в основном изменением диффузионных характеристик полимерной фазы, которое может быть оценено по константе  $k_2$  уравнения Маккарри;

#### **Практическая значимость работы:**

– показана высокая реакционная способность эпоксигрупп трехмерных сополимеров ГМА-ДВБ, позволяющая использовать эти сополимеры как носители и матрицы для синтеза анионитов по реакциям ПАП с различными аминами. В сравнении с хлорметилированными сополимерами стирола применение подобной матрицы позволяет в ряде случаев отказаться от использования дефицитных винилароматических мономеров и высокотоксичного моноклордиметилового эфира;

– показаны широкие возможности достижения максимальных степеней превращения эпокси групп трехмерных сополимеров ГМА–ДВБ в реакциях с различными аминами и предварительно оценены изменения емкости и селективности в зависимости от структуры аминогрупп по ряду липопротеидов, глобулинов и показателям свертываемости плазмы;

– выбраны и проверены адекватные модели, позволяющие в широком интервале температур количественно описать равновесие и кинетику реакций ПАП с изменяющимся объемом полимерной фазы при аминировании сополимеров ГМА-ДВБ;

– комплекс полученных равновесных, кинетических, термодинамических параметров исследованных реакций аминирования сополимера ГМА-ДВБ дает возможность получения широкого спектра сорбентов с максимально возможным содержанием аминогрупп с различными заместителями;

– показана возможность изменения химической селективности в ряду липопротеидов, глобулинов и факторов свертывания крови варьированием типа и структуры аминогрупп, вводимых в матрицу сополимера ГМА-ДВБ;

– предложены и проверены две методики определения содержания исходных и прореагировавших эпоксидных групп в трехмерных сополимерах ГМА–ДВБ: экспресс-метод оценки степени превращения в реакциях раскрытия эпоксидных циклов по данным ИК–спектров и волнометрический метод анализа, позволяющий с высокой точностью ( $\pm 0,05$  ммоль/г) определять содержание эпокси групп;

– показана возможность применения разработанных на основе сополимера ГМА–ДВБ селективных сорбентов для коррекции аутоплазмы при лечении различных заболеваний связанных с повышенной свертываемостью крови, повышенным содержанием атерогенных липопротеидов, а также некоторых гипериммунных состояний. Предложены комплексные критерии для предварительной оценки эффективности плазмсорбентов при решении задач плазмкоррекции.

**Апробация работы.** Основные результаты диссертации были представлены на межвузовской конференции молодых ученых и студентов «Безопасность жизнедеятельности и проблемы устойчивого развития» (Москва, 2010); международной научно-практической конференции «Образования и наука для устойчивого развития» (Москва, 2010); межвузовской практической конференции «Образования и наука для устойчивого развития» (Москва, 2011); XII-XIII международных конференциях «Физико-химические основы ионообменных и хроматографических процессов (ИОНИТЫ-2010 и ИОНИТЫ-2011)» (Воронеж, 2010, 2011); международной научно-практической конференции и школе молодых ученых и студентов «Образование и наука для устойчивого развития» (Москва, 2012).

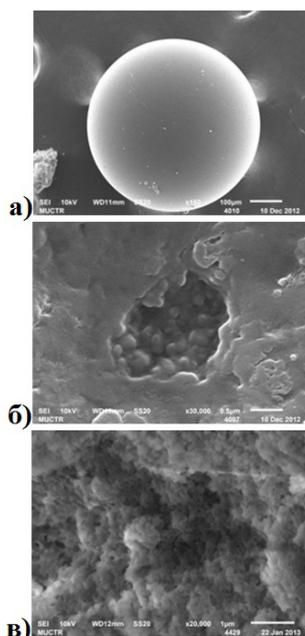
**Личный вклад автора** заключается в выполнении всех этапов диссертационной работы: постановки цели и задач исследования, планирования и проведения эксперимента, обработки и обсуждения полученных результатов и формулирования выводов.

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 7 печатных работ, в том числе 2 статьи в журналах рецензируемых ВАК.

**Структура и объем работы** Диссертация изложена на 186 страницах машинописного текста, содержит 60 таблиц, 11 схем, 55 рисунков, 239 уравнений и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы из 195 библиографических ссылок.

## ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### 1. Исследование морфологии сополимера ГМА-ДВБ



**Рис.1** Электронные фотографии сополимера ГМА-ДВБ:

а) общий вид (1:150)

б) поверхность (1:30000)

в) скол гранулы (1:20000)

Внутренняя дисперсность и морфология трехмерной структуры обуславливают важнейшие свойства трехмерных сополимеров и потенциальных носителей БАВ, необходимые для решения задач селективной сорбции или иммобилизации БАВ. В данной работе была изучена структура поверхности и сколов гранул исходных и модифицированных сополимеров ГМА-ДВБ (5 масс. %). На рис.1 приведены полученные методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) фотографии. Как видно, исследуемые гранулы имеют правильную сферическую форму. Результаты СЭМ свидетельствуют о развитой пористой структуре сополимера ГМА-ДВБ. Методом низкотемпературной сорбции азота были определены характеристики пористости сополимера ГМА-ДВБ, удельная поверхность составила  $13,11 \text{ м}^2/\text{г}$ , суммарный объем пор -  $0,13 \text{ см}^3/\text{г}$ . По дифференциальным порометрическим кривым, средний эффективный диаметр пор составил 39 нм по адсорбционной ветви изотермы сорбции и 24 нм – по десорбционной. Морфология исследованных сополимеров представляет собой беспорядочно упакованные агломераты сферолитов ( $0,1 \div 0,4 \text{ мкм}$ ), разделенных порами, что соответствует макропористым материалам.

### 2. Разработка методики определения содержания эпоксидных групп

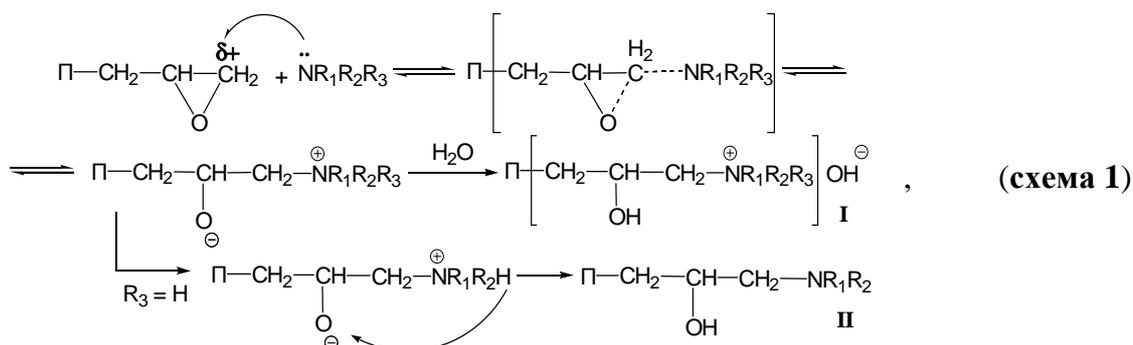
Для аналитического определения эпоксидных групп в трехмерных сополимерах ГМА-ДВБ в данной работе был предложен и статистически оценен простой волюметрический вариант раскрытия эпоксидных циклов соляной кислотой. Подобраны оптимальные условия анализа по степени измельчения анализируемого сополимера, составу рабочего раствора, температуре и времени анализа, обеспечивающие наиболее полное присоединение соляной кислоты по эпоксигруппам трехмерных сополимеров ГМА-ДВБ. Наибольшая точность и минимальное время анализа достигается при использовании водно-этанольного (10 об. %) 0,1 н раствора HCl, насыщенного NaCl (6 моль/л), при комнатной температуре и 2-х суточной выдержке измельченного образца. В рекомендованных оптимальных условиях концентрация эпоксигрупп составила  $5,23 \pm 0,03 \text{ ммоль/г}$  (0,7 отн.%).

### 3. Оценка стабильности сополимера ГМА-ДВБ к реакции гидролиза

Оценка стабильности эпоксидной группы в сополимере ГМА-ДВБ к реакции гидролиза показала, что сохранность эпоксигрупп увеличивается при переходе от водной среды к спиртовой (при температуре кипения). Так при 4-х часовой обработке в воде степень гидролиза составила  $0,16 \pm 0,01$ , в 50% этаноле –  $0,08 \pm 0,01$ . В 96% этаноле гидролиз удается практически полностью подавить (степень гидролиза всего  $0,02 \pm 0,01$ ).

### 4. Исследование равновесия реакций аминирования сополимера ГМА-ДВБ

Реакция эпоксидной группы с аминами протекает по механизму  $S_N2$  (схема 1), причем первичные и вторичные амины при этом дают конечный продукт в форме свободного амина (II), а третичные – в форме четвертичного аммониевого основания (I).



где II – фрагмент полимерной цепи.

В работе исследованы реакции аминирования сополимера ГМА-ДВБ серией аминов (табл. 1). Предложены формулы для расчета молярной степени превращения ( $F_{ам}$ ) в реакциях ПАП, учитывающие изменение концентрации (ммоль/г) определяемых аминогрупп в ходе реакции за счет изменения массы (привеса) реагирующего фрагмента:

$$F_{ам} = \frac{1}{C_{исх.эп} \cdot (1/C_{вв.ам}^{эксп} - \Delta_{ам})}, \quad (ур. 1)$$

где  $\Delta_{ам}$  – привес на ммоль сополимера, г/ммоль;  $C_{исх.эп}$  – исходное содержание эпоксидных групп в сополимере, ммоль/г;  $C_{вв.ам}^{эксп}$  – конечное содержание введенных в сополимер аминогрупп (определяется как статическая обменная емкость по соляной кислоте), ммоль/г.

**Таблица 1**

Серия аминов в исследованиях равновесия и кинетики аминирования сополимера ГМА и ДВБ

№	Название	сокращение
1	Гептиламин	ГПА
2	2-этилгексиламин	изо-ОА
3	Дибутиламин	ДБА
4	Дигексиламин	ДГсА
5	Диметиламин	ДМА
6	Триметиламин	ТМА
7	Триэтиламин	ТЭТА
8	Моноэтаноламин	МЭА
9	Диэтаноламин	ДЭА
10	Триэтанолламин	ТЭА
11	Диметилэтанолламин	ДМЭА

Для достижения максимальной концентрации ионогенных групп реакции ПАП исследовано равновесие в интервале температур 20-100 °С, в молярном избытке аминов при времени реакции 8 и более часов. Для большинства аминов было исследовано влияние растворителя на равновесную степень превращения. Для ГПА в качестве растворителей использовали этанол, изопропанол (ИП), пропиленгликоль (ПГ), для МЭА, ДЭА, ТЭА, ДМЭА – этанол (соотношение 1:1 для всех растворителей). ДМА и ТМА использовали в виде водного раствора (45 мас.%). Как видно из рис. 2, экспериментальные равновесные величины стати-

ческой обменной емкости по соляной кислоте ( $COE_{max}$ ) для исследованных аминированных продуктов реакций уменьшаются в ряду:



Особенностью исследованных реакций ПАП является отсутствие растворимого продукта реакции. При этом равновесие реакций аминирования сополимера ГМА–ДВБ определяется общей схемой:



где  $П$  – реакционноспособный фрагмент полимера;  $R$  – амин;  $ПR$  – аминированный фрагмент полимера.

Предполагая обратимость реакции, уравнение для расчета константы равновесия реакции ( $K_p$ ) выглядит следующим образом:

$$K_p^T \approx F_{max}^T / (1 - F_{max}^T), \quad (\text{ур. } 2)$$

где  $F_{max}^T$  – равновесная степень превращения при температуре  $T$ .

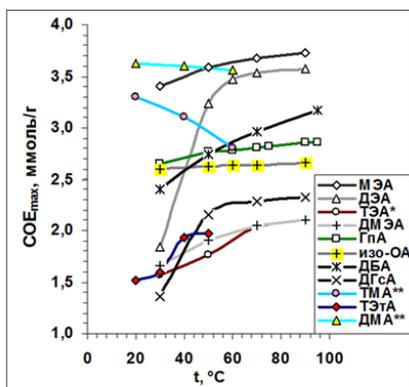
Зависимость кажущейся константы равновесия от температуры может быть описана уравнением Вант–Гоффа:

$$\ln K_p^T = \ln Z_p - \Delta H_p / RT, \quad (\text{ур. } 3)$$

где  $Z_p$  – предэкспонента;  $\Delta H_p$  – энтальпия реакции, кДж/моль;  $R$  – универсальная газовая постоянная, 0.00831 кДж/моль·К;  $T$  – температура реакции, К.

Линеаризацией по МНК и уравнению Вант–Гоффа были получены величины энтальпии реакции ( $\Delta H_p$ ) и предэкспонент ( $\ln Z_p$ ) для серии реакций аминирования сополимера ГМА-ДВБ в различных средах. В табл. 2 приведены параметры уравнения Вант–Гоффа, а также максимальные экспериментальные параметры ( $COE_{max}$ ,  $F_{max}$ ,  $K_p$ ) полученные для каждой реакционной серии в исследуемых интервалах температур. По значениям  $\Delta H_p$  видно, что в случае аминирующих агентов: ДМЭА в этаноле, *изо*-ОА, ДМА, степени превращения реакции практически не зависят от температуры ( $\Delta H_p \approx 0$ ). В случае ТМА ( $\Delta H_p < 0$ ),  $F_{max}$  снижается с температурой, что говорит об обратном процессе деструкции четвертичных аммониевых оснований. В остальных случаях наблюдался рост  $F_{max}$  с температурой ( $\Delta H_p > 0$ ). Было установлено, что применение растворителей в случае ГпА, МЭА, ДЭА, ДМЭА снижает степень превращения. Только в случае вязкого ТЭА использование этанола позволило увеличить  $F_{max}$  реакции. Полученные значения  $\Delta H_p$  и  $\ln Z_p$ , позволяют по уравнению Вант–Гоффа прогнозировать  $F_{max}$  и  $COE_{max}$  в зависимости от температуры с хорошей описательной способностью. Экспериментальные и рассчитанные по уравнению Вант–Гоффа степени превращения для всех исследованных реакционных серий показывают высокую адекватность ( $r_{corr} = 0,996$ ).

В исследованных реакциях ПАП сополимера ГМА-ДВБ наиболее высокую реакционную способность показали вторичные амины ДЭА и ДБА ( $K_p = 14 \div 195$  и  $F_{max} = 0,93 \div$



**Рис. 2** Зависимость  $COE_{max}$  от температуры для реакций аминирования сополимера ГМА–ДВБ (\* – раствор амина в этаноле (1:1); \*\* – 45 % водный раствор)

0,99), а наименьшую реакционную способность ( $K_p = 0,8 \div 1,3$  и  $F_{max} = 0,45 \div 0,56$ ) показали третичные этанол- и алкиламины: ТЭТА, ТЭА, ДМЭА. Промежуточное положение по реакционной способности ( $K_p=2,4 \div 5,3$ ;  $F_{max} = 0,70 \div 0,85$ ) занимают первичные МЭА, ГпА, *изо*-ОА, вторичные ДМА, ДГсА и третичный ТМА.

**Таблица 2**

Параметры равновесия для всех реакционных серий аминирования сополимера ГМА-ДВБ

№ серии	Амин	Растворитель	Исследованный интервал температур	Максимальные экспериментальные параметры				Параметры уравнения Вант-Гоффа		
				t, °C	COE <sub>max</sub> , ммоль/г	F <sub>max</sub>	K <sub>p</sub>	lnZ <sub>p</sub>	ΔH <sub>p</sub> , кДж/моль	r <sub>corr</sub>
1	МЭА	- *	30÷90	90	3,73	0,841	5,30	4,62	8,84	0,990
2	МЭА	Этанол	30÷90	90	3,53	0,784	3,62	3,28	5,91	0,976
3	ДЭА	-	30÷90	90	3,57	0,995	194,43	34,38	87,44	0,998
4	ДЭА	Этанол	30÷90	90	3,51	0,968	30,65	14,40	33,37	0,992
5	ТЭА	-	30÷90	90	1,85	0,466	0,87	3,14	10,08	0,965
6	ТЭА	Этанол	30÷90	90	2,10	0,563	1,29	4,51	12,68	0,984
7	ДМЭА	-	30÷90	90	2,10	0,472	0,58	2,48	7,68	0,971
8	ДМЭА	Этанол	30÷90	90	1,72	0,367	0,89	-0,26	0,87	0,981
9	ГпА	-	30÷95	95	2,86	0,742	2,88	2,79	5,25	0,986
10	ГпА	Этанол	60÷90	90	2,57	0,636	1,74	3,58	9,09	0,994
11	ГпА	ИП	60÷90	90	2,56	0,632	1,72	3,72	9,52	0,970
12	ГпА	ПГ	60÷100	100	2,56	0,632	1,72	5,30	14,87	0,990
13	<i>изо</i> -ОА	-	30÷90	90	2,66	0,705	2,40	1,44	1,71	0,997
14	ДБА	-	30÷95	95	3,17	0,934	14,23	12,75	31,26	0,989
15	ДГсА	-	30÷90	90	2,32	0,708	2,43	9,21	24,41	0,911
16	ДМА	Вода	20÷60	20	3,62	0,753	3,06	0,47	-1,58	0,994
17	ТМА	Вода	20÷60	20	3,30	0,771	3,36	-4,60	-14,20	0,996
18	ТЭТА	-	20÷50	50	1,98	0,451	0,82	5,80	15,98	0,951

\* - без растворителя

В исследованных реакционных сериях наблюдается компенсационный эффект между энтальпийным ( $\Delta H_p$ ) и энтропийным ( $\ln Z_p$ ) параметрами, т.е. зависимость  $\Delta H_p = f(\ln Z_p)$  строго подчиняется правилу Барклея–Батлера и описывается линейным уравнением:

$$\Delta H_p = -0,556 + 2,553 \cdot \ln Z_p, \quad r_{corr} = 0,996 \quad (\text{ур. 4})$$

### 5. Исследование кинетики реакций аминирования сополимера ГМА-ДВБ

Исследование кинетики было проведено в оптимальном интервале температур синтеза для ГпА, ДБА, ДГсА, МЭА, ДЭА (в этаноле 1:1), ТЭА (в этаноле 1:1), ДМЭА. Количественное описание исследованных реакций ПАП осложняется значительным изменением объема полимерной фазы с 2-3 кратным набуханием. Для количественного описания кинетических кривых ПАП в данной работе впервые была использована модель внутренней диффузии с изменяющимся объемом частиц (набухание – сжатие). Расчетное уравнение модели представляется измененным рядом Паттерсона:

$$COE_t = COE_{max} \cdot \left\{ 1 - \frac{6}{\pi^2 \cdot q} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{n^2} \exp \left( - \frac{\pi^2 \cdot n^2 \cdot D_{in} \cdot t}{r^2 \cdot q^2} \right) \right\}, \quad (\text{ур. 5})$$

где  $COE_{max}$  – максимально достижимая статическая обменная емкость аминированного продукта реакции, ммоль/г;  $r$  – средний радиус гранул, см;  $q$  – коэффициент набухания (отношение конечного и исходного объемов фазы сорбента);  $t$  – время реакции, мин;  $D_{in}$  – коэффициент внутренней диффузии, см<sup>2</sup>/мин.

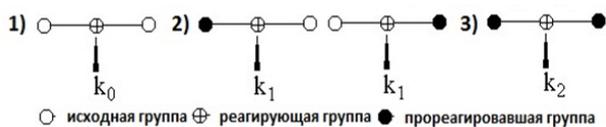


Рис. 3 Схема триад

Далее была проверена более общая модель неоднородного полимера, основанная на схеме триад и позволяющая учесть взаимное влияние прореагировавших групп

на реагирующую группу в зависимости от количества прореагировавших групп в триаде по аддитивному уравнению Маккарри (рис.3):

$$-\partial P/\partial t = k_0 \cdot P_0 + k_1 \cdot P_1 + k_2 \cdot P_2, \quad (\text{ур. 6})$$

где  $P$  – количество исходных активных групп ( $P_0$ ), и имеющих одного ( $P_1$ ) и двух ( $P_2$ ) прореагировавших соседей и реагирующих с константами скорости  $k_0, k_1, k_2$  соответственно.

Рис.4 показывает, что для трехмерных сополимеров с большим количеством химических и физических узлов реально могут существовать только короткоцепные кластеры (не более 6 единиц), не имеющие незатрудненных групп типа  $P_0$ . В результате уравнение Маккарри приобретает более простой вид:

$$-\partial P/\partial t = k_1 \cdot P_1 + k_2 \cdot P_2 \quad (\text{ур. 7})$$

При этом реакция ПАП на трехмерных сополимерах с короткоцепными кластерами при избытке жидкого реагента в гранулах макропористого сополимера может быть описана схемой усеченных триад ( $P_0=0$ ) для двух последовательных реакций:



где  $P_1$  – концентрация исходных реакционноспособных групп;  $P_2$  – концентрация измененных реакционноспособных групп;  $P_1$  – концентрация прореагировавших групп  $P_1$ ;  $P_2$  – концентрация прореагировавших групп  $P_2$ ;  $N$  – константа, показывающая, сколько затрудненных групп образуется в среднестатистическом кластере на стадии превращения  $P_1$  в  $P_1$ .

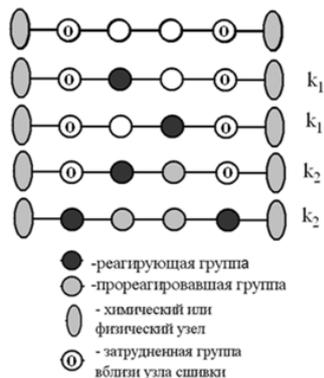


Рис. 4 Возможные схемы распределения групп 6-членного кластера трехмерного сополимера

В соответствии со схемой 3 описание кинетики можно провести по уравнению двухэкспоненциальной модели в интегральной форме:

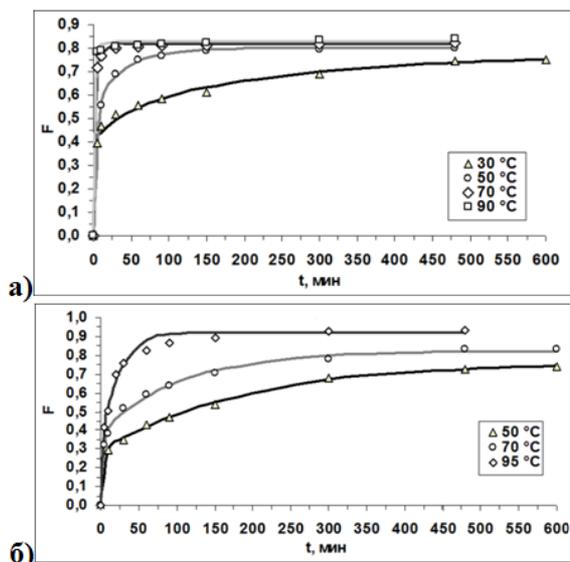
$$\text{COE}_t = \text{COE}_{\text{max}} \cdot \left\{ 1 - \left( 1 - \frac{k_1 \cdot N}{k_1 - k_2} \right) \exp(-k_1 \cdot t) - \frac{k_2 \cdot N}{k_1 - k_2} \exp(-k_2 \cdot t) \right\} \quad (\text{ур. 8})$$

Модель имеет три детерминирующие константы ( $k_1, k_2$  и  $N$ ), при этом коэффициенты внутренней диффузии ( $D_{\text{in}}$ ) могут быть рассчитаны из величин  $k_2$  по уравнению 9.

$$D_{\text{in}} = \frac{k_2 \cdot r^2}{\pi^2}, \quad (\text{ур. 9})$$

где  $r$  – средний радиус гранул, см.

Расчет кинетических кривых и параметров основных уравнений проводили по компьютерной программе с оврагоустойчивым алгоритмом минимизации отклонений расчетных и экспериментальных значений  $\text{COE}_t$  для различного вида дисперсий. В качестве примеров приведены экспериментальные и рассчитанные по рассмотренным моделям кинетические кривые реакции сополимера ГМА-ДВБ с МЭА (рис. 5а – модель внутренней диффузии с набуханием) и с ДБА (рис. 5б – двухэкспоненциальная модель).



**Рис.5** Кинетическая зависимость степени превращения от времени реакции для реакций аминирования сополимера ГМА-ДВБ: **а)** МЭА (модель внутренней диффузии с набуханием); **б)** ДБА (двухэкспоненциальная модель); экспериментальные точки нанесены на рассчитанные по моделям кривые

ненициальной модели) для всех аминов во всем интервале температур характерны близкие величины  $rk_1$ , (в пределах 1,5 – 2,5). Интервал изменений  $rk_2$  значительно больший (2,8–5,2), причем наибольшие скорости обеспечивают ДЭА, ДГсА, ДБА. Четко просматривается зависимость величины максимальной концентрации активных групп от  $N$ , причем зависимости  $F_{max}$  от  $N$  описываются линейными уравнениями для большинства реакционных серий с высокими  $r_{corr}$ , не ниже 0,93. Действительно доля замедленной реакции с  $k_2$  зависит от стерического фактора ( $N$ ) и определяется диффузионными характеристиками ПАП. Причем в соответствии с физическим смыслом увеличение  $N$  для одной реакционной серии сопровождается снижением коэффициентов диффузии и набухания. Самые высокие значения  $N$  наблюдаются для реакций с вторичными аминами (ДЭА, ДБА, ДГА), самые низкие – с первичными (ГпА, МЭА). С ростом температуры для одной реакционной серии  $N$  падает, а значения констант ( $k_1, k_2$ ) увеличиваются в соответствии с физическим смыслом, т.е. чем меньше количество затрудненных групп в кластере, тем выше скорости первой и второй реакции.

Сравнение коэффициентов внутренней диффузии по данным двух моделей показало, что с учетом коэффициента набухания для внутридиффузионной модели ( $D_{in(res)}=D_{in}/q^2$ ), величины  $rD_{in}$  достаточно хорошо коррелируют между собой ( $r_{corr}=0,964$ ), что свидетельствует о значительном вкладе внутридиффузионных процессов в взаимное влияние прореагировавших и реагирующих групп.

В табл. 4 приведены термодинамические параметры уравнения Аррениуса для двух исследованных кинетических моделей. Как видно, изменения параметров двух моделей ( $D_{in}, q, k_1, k_2, N$ ) с температурой хорошо согласуются с уравнением Аррениуса:

Наборы детерминирующих констант обеих моделей ( $D_{in}, q$  и  $k_1, k_2, N$ ) обеспечивают высокие  $r_{corr} \geq 0,995$  для кривых адекватности  $F_{t, расч} = f(F_{t, эксп})$  кинетических зависимостей для всех исследованных реакций сополимера ГМА-ДВБ в широком интервале температур.

В табл. 3 приведены значения ряда параметров двух моделей при различных температурах. Для удобства при сравнении констант скоростей ( $k_1, k_2, D_{in}$ ) был использован соответствующий показатель  $rk_i = -\lg k_i$ . По полученным высоким коэффициентам корреляции для зависимости  $COE_{эксп}=f(COE_{расч})$  видно, что обе модели обладают хорошей адекватностью ( $r_{corr}>0,996$ ).

По модели усеченных триад (двухэкспоненциальной модели)

Таблица 3

Кинетические параметры модели внутренней диффузии с набуханием и двухэкспоненциальной модели для реакций аминирования сополимера ГМА-ДВБ

амин	параметры модели												
	модель внутренней диффузии с набуханием					двухэкспоненциальная модель							
	t, °C	D <sub>in</sub> , см <sup>2</sup> /с	pD <sub>in</sub>	q	r <sub>corr</sub>	k <sub>1</sub> , с <sup>-1</sup>	pk <sub>1</sub>	k <sub>2</sub> , с <sup>-1</sup>	pk <sub>2</sub>	D <sub>in</sub> , см <sup>2</sup> /с	pD <sub>in</sub>	N	r <sub>corr</sub>
ДМЭА	90	4,00E-07	6,40	4,60	>0,999	1,12E-02	1,95	2,50E-04	3,60	2,28E-08	7,64	0,127	>0,999
	70	3,36E-07	6,47	4,40	>0,999	1,07E-02	1,97	2,26E-04	3,65	2,06E-08	7,69	0,134	>0,999
	50	1,70E-07	6,77	3,40	>0,999	9,49E-03	2,02	6,01E-05	4,22	5,48E-09	8,26	0,198	0,998
	30	–	–	–	–	4,68E-03	2,33	7,30E-06	5,14	6,65E-10	9,18	0,229	>0,999
ТЭА*	70	9,09E-08	7,04	4,80	>0,999	1,31E-02	1,88	2,00E-04	3,70	1,83E-08	7,74	0,118	>0,999
	50	2,06E-08	7,69	4,60	0,999	1,25E-02	1,90	6,41E-05	4,19	5,84E-09	8,23	0,123	>0,999
	30	1,66E-08	7,78	3,80	>0,999	1,07E-02	1,97	1,67E-05	4,78	1,52E-09	8,82	0,227	>0,999
ДЭА*	90	2,18E-07	6,66	1,40	0,999	2,96E-02	1,53	1,52E-03	2,82	1,39E-07	6,86	0,398	0,999
	70	8,87E-08	7,05	1,30	0,999	2,79E-02	1,55	7,49E-04	3,13	6,83E-08	7,17	0,500	0,999
	50	1,94E-08	7,71	1,25	0,998	1,81E-02	1,74	1,82E-04	3,74	1,66E-08	7,78	0,600	>0,999
МЭА	90	2,77E-06	5,56	2,40	0,999	1,47E-02	1,83	4,18E-04	3,38	3,81E-08	7,42	0,044	>0,999
	70	1,47E-06	5,83	2,30	>0,999	9,62E-03	2,02	3,35E-04	3,48	3,05E-08	7,52	0,062	>0,999
	50	2,01E-07	6,70	2,20	>0,999	4,85E-03	2,31	2,80E-04	3,55	2,55E-08	7,59	0,178	>0,999
	30	3,41E-08	7,47	2,10	0,998	5,58E-03	2,25	9,60E-05	4,02	8,76E-09	8,06	0,324	>0,999
ГпА	95	4,28E-06	5,37	4,00	>0,999	1,02E-02	1,99	3,88E-04	3,41	3,54E-08	7,45	0,070	>0,999
	50	5,70E-07	6,24	3,80	>0,999	5,53E-03	2,26	8,71E-05	4,06	7,95E-09	8,10	0,140	>0,999
	30	1,37E-07	6,86	3,60	0,999	4,19E-03	2,38	4,30E-05	4,37	3,92E-09	8,41	0,193	>0,999
ДГсА	90	4,03E-07	6,39	2,40	>0,999	1,21E-02	1,92	7,55E-04	3,12	6,88E-08	7,16	0,259	>0,999
	70	1,28E-07	6,89	2,30	0,998	7,46E-03	2,13	2,80E-04	3,55	2,55E-08	7,59	0,270	0,998
	50	2,77E-08	7,56	2,20	0,999	4,19E-03	2,38	6,64E-05	4,18	6,05E-09	8,22	0,293	>0,999
ДБА	95	1,30E-07	6,89	1,70	0,996	1,03E-02	1,99	8,10E-04	3,09	7,39E-08	7,13	0,305	0,998
	70	4,19E-08	7,38	1,60	0,999	5,42E-03	2,27	2,02E-04	3,70	1,84E-08	7,74	0,388	0,998
	50	1,56E-08	7,81	1,50	0,999	3,85E-03	2,41	7,91E-05	4,10	7,21E-09	8,14	0,480	>0,999

\* – раствор амина в этаноле 1:1

$$\ln k_i = \ln Z - E_{\text{акт}}/RT, \quad (\text{ур.10})$$

где  $Z$  – предэкспонента;  $E_{\text{акт}}$  – энергия активации, кДж/моль;  $R$  – универсальная газовая постоянная, 0,00831 кДж/моль·К;  $T$  – температура реакции, °К.

По модели триад для констант  $k_1$  получены невысокие энергии активации (4-26 кДж), не характерные для внутренней диффузии. Величины  $E_{\text{акт}}$  для констант  $k_2$  весьма велики и находятся в интервале 25–60 кДж/моль, характерном для процессов внутренней диффузии.

Зависимости энергий активаций и предэкспонент уравнения Аррениуса для всех исследованных реакций сополимера ГМА-ДВБ с аминами показывают компенсационный эффект для пар  $E_{\text{акт}}$  и  $\ln Z$  в соответствии с линейными уравнениями (ур. 11-15).

$$D_{\text{in}}: E_{\text{акт}} = 44,45 + 2,636 \cdot \ln Z, \quad r_{\text{corr}} = 0,977 \quad (\text{ур. 11})$$

$$q: E_{\text{акт}} = -0,49 + 1,798 \cdot \ln Z, \quad r_{\text{corr}} = 0,919 \quad (\text{ур. 12})$$

$$k_1: E_{\text{акт}} = 12,91 + 3,073 \cdot \ln Z, \quad r_{\text{corr}} = 0,984 \quad (\text{ур. 13})$$

$$k_2: E_{\text{акт}} = 23,75 + 2,844 \cdot \ln Z, \quad r_{\text{corr}} = 0,995 \quad (\text{ур. 14})$$

$$N: E_{\text{акт}} = 2,05 + 2,404 \cdot \ln Z, \quad r_{\text{corr}} = 0,989 \quad (\text{ур. 15})$$

Достаточно высокие коэффициенты корреляции показывают соблюдение правила Барклея–Батлера для всех исследованных реакционных серий.

Таблица 4

Термодинамические характеристики основных параметров кинетических уравнений для реакций сополимера ГМА-ДВБ с серией аминов

амин	параметры двухэкспоненциальной модели									параметры модели внутренней диффузии с набуханием					
	константа $k_1$			константа $k_2$			константа $N$			$D_{in}$			$q$		
	$\ln Z_1$	$E_{акт}$ кДж/ моль	$r_{corr}$	$\ln Z_2$	$E_{акт}$ кДж/ моль	$r_{corr}$	$\ln Z_N$	$E_{акт}$ кДж/ моль	$r_{corr}$	$\ln Z_D$	$E_{акт}$ кДж/ моль	$r_{corr}$	$\ln Z_q$	$E_{акт}$ кДж/ моль	$r_{corr}$
ГпА	-0,40	12,78	0,999	2,45	31,57	>0,999	-7,46	-14,68	>0,999	3,53	48,44	0,997	1,87	1,45	0,983
ДБА	2,48	21,71	0,989	9,56	51,18	0,996	-4,43	-9,91	>0,999	-0,67	46,46	>0,999	1,43	2,74	0,999
ДГсА	4,18	25,90	>0,999	12,54	59,36	0,997	-2,33	-2,95	0,988	6,97	65,32	0,999	1,58	2,12	>0,999
МЭА	0,77	15,01	0,941	0,68	24,92	0,952	-13,45	-31,03	0,993	10,64	69,83	0,988	1,55	2,03	0,999
ДЭА*	1,06	13,61	0,954	11,62	54,26	0,992	-4,14	-9,76	0,997	4,39	59,26	0,994	1,24	2,74	0,978
ТЭА*	-2,83	4,25	0,961	10,33	53,68	>0,999	-7,29	-14,42	0,910	-3,80	36,08	0,903	3,38	5,10	0,951
ДМЭА	-0,10	12,98	0,923	11,94	59,41	0,965	-5,19	-9,39	0,968	-7,65	21,11	0,957	4,03	7,46	0,938

\* – раствор амина в этаноле 1:1

## 6. Элементный анализ аминированных образцов сополимера ГМА-ДВБ

Содержание введенных в ходе реакции аминогрупп и молярную степень превращения можно определять как по данным СОЕ, так и по данным элементного анализа. Так содержание азота ( $[N]_{ЭА}$ ) и величины экспериментальной емкости (СОЕ) достаточно хорошо коррелируют между собой:

$$[N]_{ЭА} = -0,063 + 0,904 \cdot СОЕ, \quad r_{corr} = 0,984 \quad (\text{ур. 16})$$

Причем метод определения по значениям СОЕ показал большую точность определения азота, чем элементный анализ. Так, стандартные отклонения в случае СОЕ не превышали 0,03 ммоль/г (1,4 отн. %), в то время в случае расчета по данным элементного анализа достигали 0,24 ммоль/г (12 отн. %).

## 7. ИК-спектроскопия аминированных образцов сополимера ГМА-ДВБ

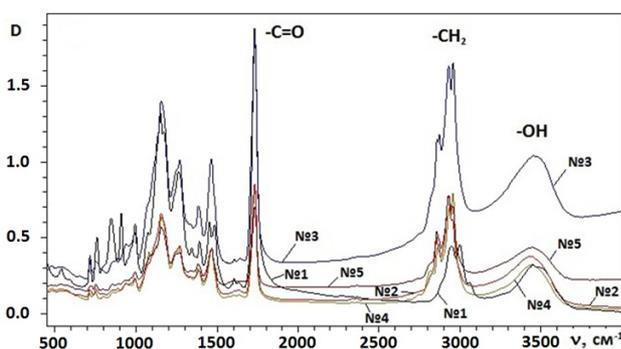


Рис.6 ИК-спектры образцов сополимера ГМА-ДВБ до (№1) и после аминирования: ГпА (№2); *изо*-ОА (№3); ДБА (№4); ДГсА (№5)

Показана возможность экспресс-оценки степени аминирования трехмерных сополимеров ГМА-ДВБ по данным ИК – спектров исходных и аминированных сополимеров (рис.6). Хотя образующиеся в ходе реакций аминирования amino- и аммониевые группы не имеют индивидуальных частот поглощения, расчет их концентрации может быть проведен по соотношению интенсивностей полос метиленовых ( $2932 - 3003 \text{ см}^{-1}$ ) и гидроксильных групп ( $3395 - 3453 \text{ см}^{-1}$ ) к базовой полосе карбонильной группы ( $1728 - 1736 \text{ см}^{-1}$ ). В исследуемом ряду аминированных образцов были

получены достаточно высокие коэффициенты корреляции между относительными интенсивностями ( $\delta$ ) и концентрациями групп ( $[\text{CH}_2]$  и  $[\text{OH}]$ ):

$$[\text{CH}_2] = 15,54 + 16,17 \cdot \delta_1, \quad r_{\text{corr}} = 0,965 \quad (\text{ур. 17})$$

$$[\text{OH}] = -0,72 + 13,43 \cdot \delta_2, \quad r_{\text{corr}} = 0,982 \quad (\text{ур. 18})$$

Экспериментальные и рассчитанные по уравнениям 17-18 значения  $[\text{CH}_2]$  и  $[\text{OH}]$  показывают хорошую адекватность ( $r_{\text{corr}} 0,994$  и  $0,988$  соответственно).

## 8. Исследование сорбции компонентов плазмы человека сорбентами на основе сополимера ГМА-ДВБ

Сравнительное исследование сорбционной активности полученных сорбентов на основе сополимера ГМА–ДВБ (5 масс. %) и сорбентов сравнения на основе ХМС–ДВБ (30 масс. %) проводилось по сорбционным характеристикам целевых компонентов (липиды и белки плазмы) и факторам свертывания (протромбин, антитромбин III, время свертывания). Сорбенты АМГ и АМХ-1 получены аминированием МЭА сополимеров ГМА-ДВБ (АМГ-11 и 12 - сополимеры разных производств) и сополимера ХМС-ДВБ соответственно. Сорбент АМХ-1 был исследован в различных формах: свободного амина (АМХ-1\*), хлор-форме (АМХ-1\*\*) и гидрокарбонатной форме (АМХ-1\*\*\*). Кроме того была проведена иммобилизация антикоагулянтов: хондроитинсульфата на сополимере ГМА-ДВБ (сорбент ХСГ) и гепарина на сополимере ХМС-ДВБ (сорбент ГПХ).

Для оценки изменения концентрации и расчета количества сорбируемых компонентов плазмы в данной работе использовались величины статической обменной емкости ( $\text{СОЕ} = (\text{C}_{\text{исх}} - \text{C}_{\text{равн}}) \cdot V_{\text{пл}} / g_{\text{сорб}}$ ), для величины сорбента использовали коэффициенты распределения ( $P = \text{СОЕ} / \text{C}_{\text{равн}}$ ). Стандартное отклонение определений по липидам и факторам свертывания не выше 3,4 отн. % (лаборатория INVITRO).

Выбор сорбентов для извлечения атерогенных липопротеидов целесообразно проводить в группе сорбентов с минимальными значениями коэффициента распределения по липопротеидам высокой плотности ( $P_{\text{ВП}}$ ). По гистограмме коэффициентов распределения

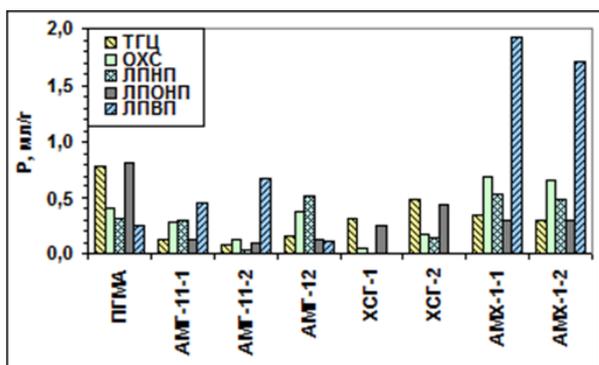


Рис.7 Коэффициенты распределения компонентов липидного спектра для исследуемых сорбентов

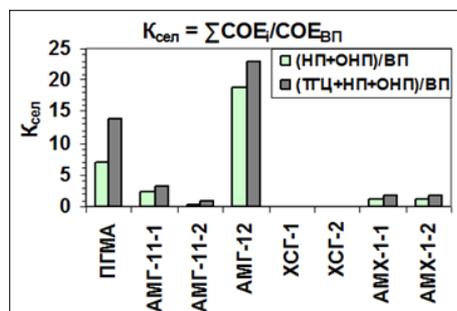
по компонентам липидного спектра (рис.7) видно, что сорбенты на основе сополимера ГМА–ДВБ показывают в несколько раз меньшие значения по  $P_{\text{ВП}}$  по сравнению с сорбентами на основе сополимеров ХМС–ДВБ с идентичной функциональной группой. Так сорбент АМГ-12 при значительно более низком  $P_{\text{ВП}}$  показал идентичный величины коэффициент распределения по

ЛПНП ( $P_{\text{НП}}$ ) с сорбентом АМХ-1. Причем сополимер ГМА-ДВБ модифицированный хондроитинсульфатом (ХСГ) в двух параллельных экспериментах показал практически нулевую сорбцию ЛПВП. При этом данный сорбент эффективно извлекает ЛПОНП и триглицериды (ТГЦ).

Селективность извлечения одного компонента (или суммы компонентов) относительно другого (или суммы компонентов) оценивали по величине:

$$K_{\text{сел}} = \text{COE}_i / \text{COE}_k \quad (\text{ур. 19})$$

Как видно на рис. 8 по значениям коэффициентов селективности ( $K_{\text{сел}}$ ) синтезированный на основе сополимера ГМА–ДВБ сорбент АМГ-12 значительно превосходит сорбенты, полученные на матрице ХМС–ДВБ (АМХ-1). Причем исходный сополимер ГМА–



**Рис.8** Коэффициенты селективности по отношению COE компонентов липидного спектра для исследуемых сорбентов

ДВБ (ПГМА) также показал достаточно высокие коэффициенты селективности.

Выбор среди сорбентов, одновременно извлекающих липопротеиды низкой и высокой плотности, проводили с использованием коэффициента атерогенности ( $K_{\text{ат}}$ ), который используют для оценки риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний.

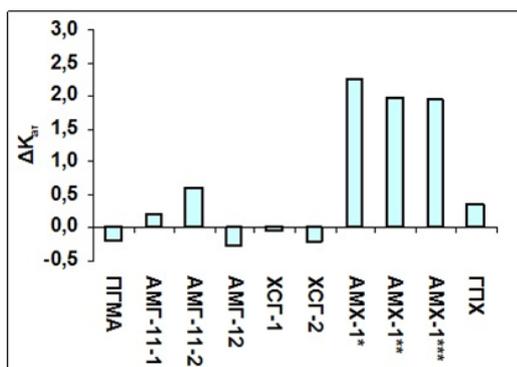
$$K_{\text{ат}} = (\text{C}_{\text{охс}} - \text{C}_{\text{вп}}) / \text{C}_{\text{вп}} = (\text{C}_{\text{нп}} + \text{C}_{\text{онп}}) / \text{C}_{\text{вп}}, \quad (\text{ур. 20})$$

где  $C$  – содержание общего холестерина ( $C_{\text{охс}}$ ), липопротеидов высокой плотности ( $C_{\text{вп}}$ ), низкой плотности ( $C_{\text{нп}}$ ) и особо низкой плотности ( $C_{\text{онп}}$ ), ммоль/л.

Снижение величины  $K_{\text{ат}}$  после лечения или коррекции плазмы определяет положительный клинический эффект коррекции липидов. Конечный выбор с более наглядной дифференциацией и учетом знака эффекта дает комплексный критерий изменения ряда показателей ( $\Pi_i$ ):

$$\Delta \Pi_i = - \frac{\Pi_{\text{исх}} - \Pi_{\text{равн}}}{\Pi_{\text{исх}}} \cdot \frac{V_{\text{пл}}}{g_{\text{сорб}}} \cdot 100 \% \quad (\text{ур. 21})$$

Комплексный критерий рассчитывался с учетом соотношения сорбционных фаз по исходным и равновесным показателям:  $K_{\text{ат}}$ , МНО и отношению концентраций антитромбина III к протромбину ( $C_{\text{ант}}/C_{\text{про}}$ ) и  $t_{\text{тром}}$  (тромбиновому времени). На рис. 9 показаны величины критерия  $\Delta K_{\text{ат}}$  (ур. 21) после контакта



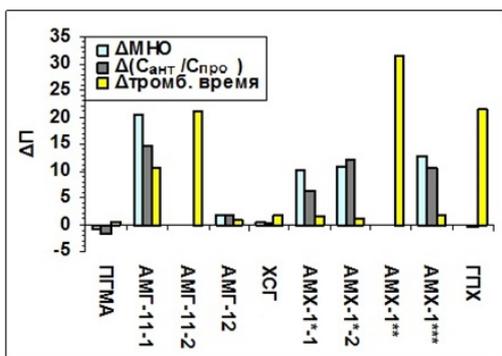
**Рис. 9** Изменение коэффициентов атерогенности после контакта с исследуемыми сорбентами

плазмы с исследуемыми сорбентами. Как видно, сорбенты ПГМА, АМГ-12, ХСГ обеспечивают снижение  $K_{\text{ат}}$ , в то время как сорбенты на основе сополимеров ХМС-ДВБ значительно увеличивают  $K_{\text{ат}}$ . Для оценки изменений системы свертывания использовали величину МНО (международное нормализованное отношение), характеризующую изменение протромбинового времени в процессе сорбционной коррекции.

Для разработки эффективных медицинских технологий коррекции гиперлипидемической плазмы необходимо обеспечить не только избирательную сорбцию ЛПНП и ЛПОНП плотности, исключая сорбцию ЛПВП, но желательнее обеспечить снижение

свертываемости обменной плазмы или аутоплазмы. Причем для лечения различных патологических состояний необходимо обеспечить увеличенные в 2-3 раза значения МНО по сравнению с МНО нормальной плазмы (0,8 – 1,15). Таким образом, при выборе сорбционных параметров целесообразно не только исключить понижение времени свертывания при сорбционной коррекции аутоплазмы, но и по возможности обеспечить его увеличение при заменном переливании лечебной плазмы.

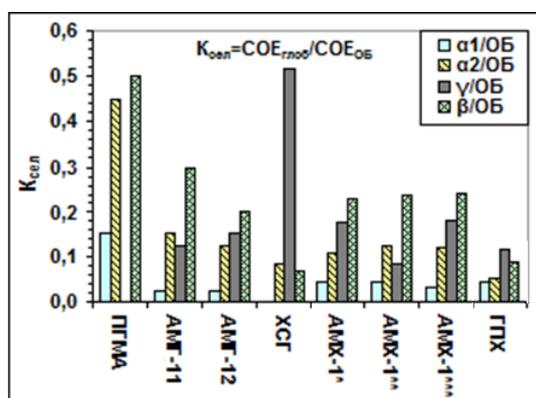
На рис. 10 приведено относительное изменение параметров коагулограмм ( $\Delta\Pi$ , %)



**Рис. 10** Удельное изменение параметров МНО, отношения концентрации антитромбина III к протромбину ( $C_{\text{ант}}/C_{\text{про}}$ ), тромбинового времени плазмы после контакта с исследуемыми сорбентами

до и после сорбции. Как видно, для исходного сополимера с эпокси группами (ПГМА) наблюдается неизменность величин  $\Pi$  по всему ряду параметров свертывания, аналогичные результаты дал и сополимер (ХСГ), модифицированный хондроитинсульфатом. Близость величин  $\Delta\Pi$  к нулю наблюдается из-за близости концентраций до и после сорбции, которые могут лежать в пределах погрешности анализов. Переход к более эффективному антикоагулянту гепарину сорбент ГПХ (ХМС-ДВБ модифицирован гепарином) дает уже 20%-ное увеличение тромбинового времени при неизменности других параметров. Увеличение тромбинового времени ( $\Delta t_{\text{тромб}}$ ) и других показателей  $\Delta(C_{\text{ант}}/C_{\text{про}})$  и  $\Delta\text{МНО}$  наблюдается после контакта с сорбентами АМГ-11, АМХ-1, полученными аминированием аминоэтанолом матриц ГМА-ДВБ и ХМС-ДВБ. Сорбент АМГ-11 при значительном увеличении  $t_{\text{тромб}}$  обеспечивает самые высокие значения  $\Delta\text{МНО}$ . Было установлено, что удельные изменения соотношения содержания антитромбина III к протромбину ( $C_{\text{ант}}/C_{\text{про}}$ ) и МНО изменяются симбатно, давая линейную зависимость с высоким коэффициентом корреляции ( $r_{\text{corr}}=0,990$ ).

Большое значение для новых лечебных технологий сорбционной иммунокоррекции



**Рис.11** Коэффициенты селективности (по  $\text{COE}$ ) сорбции фракций глобулинов по отношению к общему белку для исследуемых сорбентов

плазмы имеет и селективность в ряду глобулинов, которая позволяет снижать гипериммунный статус путем избирательной сорбции определенных глобулиновых фракций.

Коэффициенты селективности ( $K_{\text{сел}}$ ), как отношение емкостей ( $\text{COE}_i$ ) по отдельной фракции глобулинов ( $\alpha_1, \alpha_2, \beta, \gamma$ ) к емкости по общему белку ( $\text{COE}_{\text{об}}$ ) показывают принципиальную возможность селективной сорбции в ряду глобулинов (рис. 11). Следует отметить, что большинство сорбентов показали выраженную селектив-

ность к  $\beta$ -глобулинам. Образец АМГ-11 показал селективность к  $\beta$ -глобулинам немного выше, чем образцы серии АМХ-1. Исключение составил образец ХСГ, обладающий наибольшей селективностью к  $\gamma$ -глобулинам. Исходный сополимер (ПГМА) показал наибольшие в исследуемом ряду сорбентов коэффициенты селективности по  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ -,  $\beta$ -глобулинам, при практическом отсутствии сорбции  $\gamma$ -глобулинов.

### ВЫВОДЫ

1. Проведено комплексное исследование кинетики и равновесия блока реакций ПАП-аминирования трехмерного сополимера ГМА–ДВБ рядом аминов, найдены оптимальные условия синтеза для достижения высоких степеней превращения. Показана высокая эффективность реакций сополимера ГМА–ДВБ с первичными, вторичными и третичными аминами.
2. Для одиннадцати реакций аминирования сополимера ГМА–ДВБ в различных растворителях получено количественное описание равновесия по уравнению Вант–Гоффа с высокими коэффициентами корреляции (0,911- 0,998) в широких интервалах температур и определены изменения энтальпии реакций ПАП.
3. Для семи реакций аминирования получено количественное описание кинетики ПАП на набухающих сополимерах с высокими коэффициентами корреляции (0,996- 0,999) по двум моделям: модели внутридиффузионного лимитирования с изменением реакционного объема полимерной фазы, а также модели усеченных триад с учетом взаимного влияния соседних групп на короткоцепных кластерах трехмерного сополимера.
4. Установлено, что изменения констант скоростей химической реакции в уравнении Маккарри (по модели триад), а также коэффициентов набухания и внутренней диффузии (по внутридиффузионной модели набухающего сополимера) в широком интервале температур описываются уравнением Аррениуса, рассчитаны энергии активации данных процессов. Показано, что взаимное влияние прореагировавших и непрореагировавших групп определяется в основном изменением диффузионных характеристик полимерной фазы и может быть оценено по константе скорости  $k_2$  уравнения Маккарри.
5. Предложены и проверены две методики количественной оценки прореагировавших и непрореагировавших эпокси групп в трехмерных сополимерах ГМА–ДВБ: волюмометрический метод анализа исходных эпокси групп ( $\pm 0,05$  ммоль/г) и экспресс - метод оценки степени превращения в реакциях раскрытия эпоксидных циклов по данным ИК-спектров.
6. В сравнении с хлорметилированными сополимерами ХМС–ДВБ показана высокая реакционная способность эпокси групп трехмерных сополимеров ГМА–ДВБ в реакциях аминирования и возможность достижения высоких сорбционных характеристик этих сополимеров по целевым метаболитам.
7. Показано, что варьирование строения аминирующего агента обеспечивает селективность сорбции в ряду липопротеидов, белков и некоторых факторов свертывания. Предложены комплексные критерии для предварительной оценки эффективности плаз-

мосорбентов для сорбционной плазмокоррекции. Предварительные оценки селективности и емкости сорбентов на основе аминированных сополимеров ГМА–ДВБ показывают возможность их применения для коррекции плазмы при лечении различных заболеваний, связанных с повышенным содержанием атерогенных липидов, некоторых гипериммунных состояний, и состояний, связанных с повышенной свертываемостью крови.

**Основное содержание работы отражено в следующих публикациях:**

1. А.С. Алдошин, Ю.А. Лейкин. Разработка новых сорбционных материалов // Ж.Сорбционные и хроматографич. процессы. 2010. Т.10. №6. С.761 - 768.
2. А.С. Алдошин, Ю.А. Лейкин. Трехмерные сополимеры глицидилметакрилата и ДВБ как потенциальная матрица для синтеза плазмосорбентов. // Ж.Сорбционные и хроматографич. процессы. 2012. Т.12. №3. С.380 - 387.
3. А.С. Алдошин, Ю.А. Лейкин. Методы определения концентрации функциональных групп полимеров // Материалы межвузовской конференции молодых ученых и студентов «Безопасность жизнедеятельности и проблемы устойчивого развития» М.: РХТУ 2010. ч.1. С.13-18.
4. А.С. Алдошин, Ю.А. Лейкин, Т.А. Черкасова. Разработка сорбентов и процессов детоксикации организма человека и животных методами плазмосорбции для целей эфферентной медицины // Образование и наука для устойчивого развития. Международная научно-практическая конференц.: материалы конф. Ч.1, секции «Природопользование для устойчивого развития» и «Химия в интересах устойчивого развития» М.:РХТУ, 2010. С.48-51.
5. А.С. Алдошин, Ю.А. Лейкин, Т.А. Черкасова. Направленный синтез сорбентов для селективного извлечения ЛНП из биологических жидкостей организма // Образование и наука для устойчивого развития. Межвузовская научно-практическая конференц.: материалы конф. Ч.1, секции «Природопользование для устойчивого развития»; «Химия в интересах устойчивого развития»; «Экология мегаполисов и устойчивое развитие» М.:РХТУ, 2011. С.13-16.
6. А.С. Алдошин, Ю.А. Лейкин. Трехмерные сополимеры глицидилметакрилата и ДВБ как потенциальная матрица для синтеза анионообменных плазмосорбентов. // Сборник материалов XIII Международной конференции «Физико-химические основы ионообменных и хроматографических процессов (ИОНИТЫ-2011)» ВГУ, С. 196-199.
7. М.Е. Росугбу, А.С. Алдошин, Ю.А. Лейкин. Сорбенты для селективного извлечения липопропротеидов низкой и особо низкой плотности. // Международная научно-практическая конференция и школа молодых ученых и студентов «Образование и наука для устойчивого развития» М.:РХТУ им. Д.И. Менделеева, 2012.- С. 79-83.