

На правах рукописи



**РУДЕНКО ДАРЬЯ АНДРЕЕВНА**

**ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ МОДИФИКАЦИИ  
ПЛЁНОК ХИТОЗАНА**

**02.00.04 – физическая химия**

**АВТОРЕФЕРАТ**  
**диссертации на соискание ученой степени**  
**кандидата химических наук**

Саратов-2013

Работа выполнена в ФГБОУ ВПО «Саратовский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского»

Научный руководитель:

доктор химических наук, доцент  
**Шиповская Анна Борисовна**

Официальные оппоненты:

**Птичкина Наталия Михайловна**,  
доктор химических наук, профессор,  
ФГБОУ ВПО «Саратовский государственный аграрный университет имени Н.И. Вавилова» (г. Саратов), профессор кафедры технологии продуктов питания

**Панкратов Алексей Николаевич**,  
доктор химических наук, профессор,  
ФГБОУ ВПО «Саратовский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского» (г. Саратов), профессор кафедры аналитической химии и химической экологии

Ведущая организация:

ФГБУН «Институт физической химии и электрохимии имени А.Н. Фрумкина» Российской Академии наук (г. Москва)

Защита состоится 24 июня 2013 года в 14 часов на заседании Диссертационного совета Д 212.243.07 по химическим наукам на базе ФГБОУ ВПО «Саратовский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского» по адресу: 410012, г. Саратов, ул. Астраханская, 83, корп. I, Институт химии.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке Саратовского государственного университета им. Н.Г. Чернышевского.

Автореферат разослан 21 мая 2013 года.

Учёный секретарь диссертационного совета,  
доктор химических наук, доцент



Русанова Т.Ю.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** В последнее десятилетие плёночные материалы на основе хитозана интенсивно внедряются во многие сферы жизни человека. Биосовместимость с живыми тканями, близость по физиологической активности к компонентам дермы и другие ценные свойства определяют перспективность использования плёнок этого аминополисахарида в качестве раневых покрытий, матриц для культивирования клеток и т.д. Конденсированные плёночные формы хитозана не только сохраняют комплекс ценных свойств, присущих исходному полимеру, но и в результате направленной модификации могут приобретать новые качества и функциональные способности.

Согласно современным представлениям, структура, сорбционные, физико-механические и оптические показатели плёнок во многом определяются условиями их получения и модификации. Так, в зависимости от способа приготовления хитозан в плёнках может находиться в двух химических формах: солевой (С-) и основной (О-), различающихся физико-химическими характеристиками. Однако полученная к настоящему времени информация о них не может рассматриваться как исчерпывающая. Например, сравнительный анализ плёнок из хитозана в форме полисоли и полиоснования если и проводится, то затрагивает лишь отдельные свойства. Не полностью установлена причинно-следственная связь процесса модификации со свойствами плёнок при варьировании молекулярной массы хитозана, аниона кислоты (растворителя), модифицирующих агентов и влажности плёнки. Практически не исследовано влияние природы сорбата на характер его взаимодействия с полимером. Недостаточное внимание уделено и изучению оптических свойств хитозана в блочном (конденсированном) состоянии. Открытым остается вопрос о корреляции физико-химических свойств плёнок с их биологическими эффектами, в частности, бактерицидным действием. Между тем, управление вышеназванными параметрами позволяет в определенной мере регулировать целевые свойства плёночных материалов.

В этой связи актуален комплексный сравнительный анализ свойств и поиск новых подходов модификации плёнок хитозана разных химических форм для создания биомедицинских материалов различного функционального назначения. Поскольку ключевой формой пространственной организации полимерного вещества для исследуемых систем являются оптически активные (хиральные) структуры, представлялось обоснованным уделить особое внимание исследованию оптической активности плёнок хитозана.

Диссертационная работа выполнялась при финансовой поддержке грантов РФФИ №06-08-00892а (2006-2008 г.), №09-03-12193 офи-м (2009-2010 г.) и Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере – программа “У.М.Н.И.К.” ГК №8758 п / 13975 (2011-2012 г.).

**Цель работы** – изучение влияния молекулярной массы хитозана, химического и композиционного состава, структурно-морфологических характеристик, термического воздействия на сорбционные, физико-механические и оптические свойства плёнок полимера.

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

1) исследовать сорбционные свойства плёнок хитозана в зависимости от молекулярной массы и химической формы полимера, природы растворителя (уксусной,

янтарной, молочной и лимонной кислот), реагента химического превращения полисоль→полиоснование, температуры формования плёнки, природы сорбата (вода, HCl,  $(\text{CH}_2)_2(\text{COOH})_2$  – жидкость, пары), термообработки и времени хранения;

2) оценить морфологию (структуру и смачиваемость поверхности) плёнок хитозана двух химических форм (полисоль, полиоснование);

3) изучить физико-механические характеристики плёнок в широком диапазоне молекулярной массы (87-640 кДа) полимера, найти способ повышения эластичности плёнок без введения пластификатора;

4) охарактеризовать дисперсию удельного оптического вращения  $[\alpha]$  плёнок хитозана в зависимости от их физико-химического модифицирования и времени хранения;

5) построить и проанализировать индикатрисы удельного оптического вращения: зависимости  $[\alpha]$  от угла ориентации плёнки относительно направления вектора поляризации падающего луча света в плоскости, перпендикулярной данному лучу.

**Научная новизна.** В работе впервые:

– проведен сравнительный анализ сорбционных, физико-механических, структурно-поверхностных и оптических свойств плёнок хитозана, полученных с использованием кислот фармакопейного ряда;

– установлена зависимость относительного удлинения при разрыве хитозановых плёнок от степени сорбции водных или водно-кислотных сред (пары, жидкость) и остаточного количества воды в полимерной матрице;

– разработаны способы повышения эластичности плёнок хитозана формированием из раствора полимера в молочной или лимонной кислоте, либо паровой (жидкофазной) модификацией в водной или водно-кислотной среде плёнок, полученных из раствора в уксусной или янтарной кислоте;

– обнаружено влияние химической формы и молекулярной массы полимера, термомодифицирования и времени хранения плёнок на их оптическую активность;

– получены и проанализированы угловые зависимости (индикатрисы) удельного оптического вращения плёнок хитозана; установлено, что разложение индикатрис  $[\alpha]$  на гармонические составляющие позволяет оценить вклад в оптическую активность надмолекулярных структур полимера.

**Практическая значимость работы.** Результаты исследования могут быть использованы при:

– формировании плёнок хитозана с регулируемым химическим составом, структурой, сорбционными, физико-механическими и оптическими свойствами;

– получении высокоэластичных плёнок хитозана – основы раневых биопокрытий с высокой способностью поглощать раневой экссудат, антибактериальным и лечебным действием;

– разработке экспресс-метода характеристики антибактериальных свойств плёнок хитозана по оценке их оптической активности для создания биомедицинских материалов с заданными свойствами;

– создании комбинированных полимерно-клеточных фармацевтических биотрансплантатов в качестве матриксов для культивирования клеток.

Материалы диссертации используются в учебном процессе при чтении лекционных курсов дисциплин «Природные макромолекулы», «Полимеры в развитии общества» в Институте химии Саратовского государственного университета.

### **На защиту выносятся:**

1) закономерности влияния молекулярной массы и химической формы хитозана, природы кислоты (растворителя) и сорбционной среды, термомодификации и остаточного количества воды на сорбционные и структурно-морфологические свойства плёнок хитозана;

2) эффект влияния степени сорбции полимером водных или водно-кислотных сред, содержания воды в полимерной матрице на физико-механические свойства плёнок;

3) результаты оценки влияния физико-химического модифицирования и времени хранения плёночных образцов на оптическую активность плёнок хитозана двух химических форм;

4) сопоставление гармонических составляющих индикатрис удельного оптического вращения с осесимметричными структурами, демонстрирующее вклад различных надмолекулярных структур в оптическую активность хитозана в блочном состоянии.

**Апробация результатов исследования.** Основные результаты работы доложены и обсуждены на VI, VII Всероссийской конференции молодых учёных с международным участием «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Саратов 2007, 2010 г.); IV Международной конференции «Перспективные полимерные композиционные материалы» (Саратов 2007 г.); XII Международной конференции «Синтез, исследование свойств, модификация и переработка высокомолекулярных соединений – IV Кирпичниковские чтения» (Казань 2008 г.); IX Международной конференции «Современные перспективы в исследовании хитина и хитозана» (Москва 2008 г.); Международной междисциплинарной научной конференции «Синергетика в естественных науках: Пятое Юбилейные Курдюмовские чтения» (Тверь 2009 г.); IV, VII Саратовском салоне изобретений, инноваций и инвестиций (Саратов 2009, 2012 г.); Всероссийской научной школе-семинаре «Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине» (Саратов 2009, 2010 г.); X Всероссийской конференции «Биомеханика 2010» (Саратов 2010 г.); V Всероссийской Каргинской конференции (Москва 2010 г.); Международной конференции «Инновационные материалы и технологии в химической и фармацевтической отраслях промышленности» (Москва 2010 г.); IV Российском форуме «Российским инновациям – российский капитал» (Оренбург 2011 г.); Всероссийской конференции «Актуальные проблемы физики полимеров и биополимеров» (Москва 2012 г.); IV Всероссийской конференции по химической технологии (Москва 2012 г.); Всероссийской школе-конференции молодых учёных, аспирантов и студентов с международным участием «Химия биологически активных веществ» (Саратов 2012 г.).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано в соавторстве 27 работ, в том числе 5 статей в журналах (из них 4 в рекомендованных ВАК изданиях), 12 статей в сборниках научных трудов, 5 тезисов докладов в сборниках российских и международных научных конференций, 3 тезисов в материалах российских ярмарок и салонов, получено 2 патента РФ.

**Авторский вклад.** Экспериментальные исследования выполнены автором самостоятельно и обсуждены с научным руководителем работы. СЭМ проводили совместно с Браташовым Д.Н. (физический факультет СГУ), математическую обработку индикатрис – совместно с к.х.н. Шмаковым С.Л. (Институт химии СГУ).

Клинические исследования выполнены в «Городской клинической больнице №7» (Центр термических поражений) г.Саратов (глав. врач, д.м.н. Островский Н.В.).

**Объём и структура диссертации.** Диссертация состоит из введения, шести глав, выводов, списка литературы из 248 наименований и приложения. Работа изложена на 159 страницах машинописного текста, содержит 52 рисунка и 21 таблицу.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** обоснована актуальность диссертационной работы, указаны ее цель и задачи, сформулированы научная новизна, практическая значимость проведенного исследования и основные результаты, выносимые на защиту.

**Первая глава** является обзором литературы, посвященным анализу современного состояния исследовательских работ по теме диссертации. Рассмотрены представления о химической и надмолекулярной структуре плёнок хитозана, для получения которых традиционно используют уксусную кислоту. Обсуждены имеющиеся сведения о сорбционных и физико-механических свойствах плёнок. Представлены результаты исследований химических превращений, протекающих в плёнках хитозана в результате термического воздействия и выдерживания во времени. Особое внимание в обзоре уделено оптической активности растворов хитозана. Сведения же по оптической активности плёнок этого аминополисахарида обнаружены (из доступной нам литературы) лишь в одной публикации.

Во **второй главе** описаны объекты и методы исследования.

В качестве объектов использовали тонкие (20–100 мкм) плёнки, полученные из хитозана со средневязкостной молекулярной массой  $\bar{M}_n = 87\text{--}700$  кДа и близкой степенью деацетилирования ~82 мольн.% (ЗАО «Биопрогресс», г. Щелково РФ), в С- и О-формах: исходные, хранившиеся (до 30 сут), модифицированные в парообразной или жидкой сорбционной среде, термообработанные. В качестве растворителей выбраны водные растворы органических кислот: лимонной (ЛК) концентрации  $C_k = 4\text{--}6\%$ , молочной (МК)  $C_k = 2\text{--}8\%$ , уксусной (УК)  $C_k = 2\%$  и янтарной (ЯК)  $C_k = 1.5\%$ . Для перевода хитозана из солевой формы в основную использовали раствор 1 М NaOH и 50%-ный водный раствор  $(\text{ОНСН}_2\text{СН}_2)_3\text{N}$  (ТЭА).

Методы исследования: вискозиметрия, потенциометрия, гравиметрия, сорбционно-диффузионный, метод сидящей капли (оптический тензиометр P10 Theta Lite), атомно-силовая микроскопия (сканирующий зондовый микроскоп Solver P47-PRO, установка Интегра-Спектра фирмы NT-MDT), механические испытания (разрывные машины одноосного растяжения Tira Test 28005, INSTRON 5942 с ячейкой нагружения 100 Н, спекрополяриметрия (спектрополяриметры PolAArg 3001 фирмы Optical Activity Ltd, СПУ-Е РФ).

**Третья глава** содержит результаты исследования сорбционных и структурно-морфологических свойств плёнок хитозана. Оценивали влияние на данные свойства молекулярной массы и химической формы полимера, природы растворителя, сорбата и реагента химического превращения полиоль → полиоснование, температуры формирования, термообработки и времени хранения плёночных образцов.

*Сорбционные свойства.* Сорбцию изучали посредством выдерживания полимерной матрицы (хитозан в С- и О-форме) в среде водяного пара или паров над

водными растворами 0.5н HCl и 1.5% ЯК, а для плёнок в О-форме – ещё и иммерсионным методом путём погружения в жидкость (H<sub>2</sub>O).

Сравнительный анализ сорбционных свойств плёнок хитозана двух химических форм показал, что плёнки хитозана в форме полисоли, в отличие от полиоснования, характеризуются неограниченной сорбцией и не достигают равновесной степени набухания ( $C_C$ ) (рис.1). Максимально достижимое значение степени сорбции ( $C_{C\max}$ ) паров сорбата плёнками в С-форме может в ~4-6 раз превышать равновесное значение степени сорбции ( $C_{C\infty}$ ) плёнок в О-форме. Наибольшую сорбционную способность проявили плёнки, полученные из раствора хитозана в 4%-ной МК.

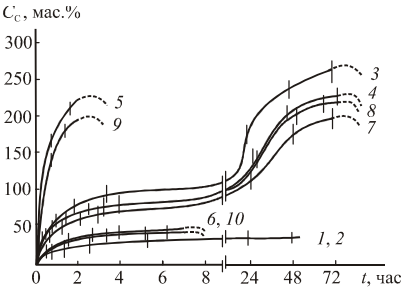


Рис.1. Кинетические кривые сорбции паров H<sub>2</sub>O (1, 3-6) и паров над раствором 0.5н HCl (2, 7-10) плёнками ХТ3-87 в О-форме (1, 2), С-форме (3, 4, 7, 8) и ХТ3-200 в С-форме (5, 6, 9, 10), полученными из 2%-ного раствора полимера в 2% УК (1-3, 7), 1.5% ЯК (4, 8), 4% МК (5, 9), 4% ЛК (6, 10),  $T=20^{\circ}\text{C}$ . Пунктиром показано начало растворения плёнки в солевой форме. Для перевода хитозана в основную форму использовали NaOH.

Обозначение образцов (здесь и далее): ХТ3 – хитозан, цифры соответствуют значению  $\overline{M}_n$  (кДа).

Значение  $C_{C\max}$  и временной интервал ( $t$ ) сорбции до начала растворения в паровой среде для плёнок из разных солей хитозана различно. Например, в зависимости от  $\overline{M}_n$  образцы из лактата и цитрата хитозана начинают растворяться после ~2-7 час сорбирования паров, из ацетата и сукцината хитозана – после ~72 час.

Во всех случаях скорость сорбции ( $V$ ) максимальна на начальной стадии. С увеличением молекулярной массы хитозана  $V$  и  $C_{C\max}$  повышаются (рис.2). Для всех плёночных образцов в солевой форме суммарное количество сорбированных паров воды всегда больше, чем  $C_C$  паров водно-кислотных сред.

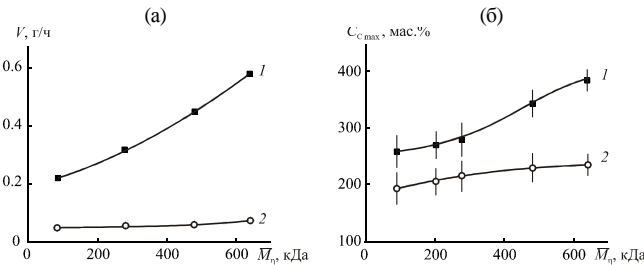


Рис.2. Зависимости сорбционных характеристик плёнок ацетата хитозана от молекулярной массы полимера: (а) – скорости сорбции паров H<sub>2</sub>O при  $t=2$  (1) и 72 ч (2); (б) – максимально реализуемых значений  $C_C$  паров воды (1) и 0.5н HCl (2),  $T=20^{\circ}\text{C}$ .

Процесс сорбции плёнками хитозана в форме полиоснования, как и в форме полисоли, не подчиняется закону Фика. Используя больцмановское решение уравнения диффузии в полубесконечной среде, зависимости  $C_C=f(t)$  были представлены в линеаризованных координатах  $m_t/m_{\infty}=f(t^{1/2})$  и  $\lg(1-m_t/m_{\infty})=f(t)$ , где  $m_t$  и  $m_{\infty}$  – массы полимера в момент времени  $t$  и в состоянии сорбционного равновесия ( $t \rightarrow \infty$ ). По величинам тангенса угла наклона прямых определены коэффициенты диффузии сорбата на начальной ( $D_n$ ) и конечной ( $D_k$ ) стадии сорбции (табл. 1). Полученные результаты позволяют отнест кинетические кривые сорбции к псевдонормальному типу, поскольку значения  $D_n$  и  $D_k$  различаются на порядок и более. Следует отметить, что коэффициенты диффузии жидкой водной среды в полимер-

ную матрицу на начальной стадии значительно меньше соответствующих значений для водяного пара, а на конечной – больше.

Таблица 1

Коэффициенты диффузии сорбата на начальной и конечной стадиях сорбции плёнками хитозана водных и водно-кислотных сред,  $T=20^{\circ}\text{C}$

$\bar{M}_n$ , кДа	Растворитель	Реагент химической реакции полисоль→полиоснование	Сорбционная среда	Коэффициент диффузии, $\text{cm}^2/\text{c}$	
				$D_n$	$D_k$
87 ХТЗ-87	ЯК	NaOH	H <sub>2</sub> O*	$1.4 \cdot 10^{-10}$	$2.0 \cdot 10^{-9}$
			0.5н HCl*	$2.5 \cdot 10^{-10}$	$4.0 \cdot 10^{-9}$
			H <sub>2</sub> O*	$5.0 \cdot 10^{-11}$	$1.6 \cdot 10^{-10}$
			0.5н HCl*	$1.2 \cdot 10^{-11}$	$2.1 \cdot 10^{-10}$
200 ХТЗ-200	УК	TЭА	H <sub>2</sub> O**	$1.3 \cdot 10^{-13}$	$5 \cdot 10^{-8}$
				$1.0 \cdot 10^{-13}$	$4 \cdot 10^{-8}$
				$1.8 \cdot 10^{-13}$	$6 \cdot 10^{-8}$
				$1.1 \cdot 10^{-13}$	$4 \cdot 10^{-8}$
				$2.0 \cdot 10^{-13}$	$8 \cdot 10^{-8}$
				$1.3 \cdot 10^{-13}$	$5 \cdot 10^{-8}$
550 ХТЗ-550		TЭА			

\* – Паровая среда; \*\* – жидкая среда.

Установлено, что природа реагента химической реакции полисоль→полиоснование не изменяет характер кинетической кривой, но влияет на равновесное значение степени сорбции. Так,  $C_{C\infty}$  плёнки хитозана, переведенной в О-форму обработкой неорганическим основанием (NaOH), в среднем на ~20% больше этой величины для плёнки, обработанной органическим основанием (TЭА). Для плёнок в О-форме изменение молекулярной массы полимера не столь значительно влияет на величину  $C_C$ , как для плёнок из солей хитозана.

Температура формирования ( $20\text{--}45^{\circ}\text{C}$ ) не изменяет вид зависимости  $C_C=f(t)$  и практически не влияет на  $C_{C\infty}$ ,  $C_{C\max}$  плёнок хитозана обеих химических форм. Следовательно, процесс получения плёнок может быть осуществлён при повышенных температурах без ущерба для их сорбционных свойств.

На примере плёнок хитозана в С- и О-форме, полученных из растворов в УК и ЯК, показано, что кривые сорбции паров H<sub>2</sub>O и паров над водными растворами 0.5н HCl и 1.5% ЯК при  $T=20$  и  $37^{\circ}\text{C}$  носят аналогичный характер. Однако повышение температуры снижает скорость и степень сорбции, значения  $D_n$  и  $D_k$ .

Используя третье приближение решёточной теории Флори–Хаггинса, по данным  $C_{C\infty}$  и  $C_{C\max}$  исследуемых систем рассчитали параметр взаимодействия  $\chi$ :

$$\chi = \left[ \frac{\ln \varphi_s + (1 - \varphi_s)}{(1 - \varphi_s)^2} \right],$$

где  $\varphi_s$  – объёмная доля растворителя,  $(1 - \varphi_s)$  – объёмная доля полимера.

Для систем соль хитозана–сорбат (пары) параметр Флори–Хаггинса закономерно понижается с увеличением  $\bar{M}_n$  полимера (рис.3, кривые 1 и 2), что соответствует закономерностям классической термодинамики полимерных систем. Для солей хито-



зана понижение  $\chi$  наблюдается в ряду: цитрат, лактат ( $C_K=2\%$ ), сукцинат, ацетат (табл. 2). Это свидетельствует об улучшении физико-химического сродства сорбатов ( $H_2O$ ,  $HCl$  – пары) в данном ряду солей хитозана. Наименьшее значение  $\chi$  зафиксировано для лактата хитозана, конденсированного из раствора МК с  $C_K=4\%$ .

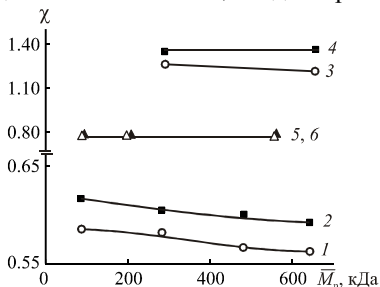


Рис.3. Зависимость параметра взаимодействия Флори-Хаггинса от молекулярной массы полимера. Система ацетат хитозана – пары  $H_2O$  (1, 3) и 0.5н  $HCl$  (2, 4): исходные плёнки (1, 2) и хранившиеся в течение 30 сут (3, 4). Система хитозан – жидкая  $H_2O$  (5, 6): плёнки, переведённые в О-форму  $NaOH$  (5) и ТЭА (6).  $T=20^\circ C$ .

Для системы сукцинат хитозана–сорбат (пары) установлено, что с повышением температуры значение  $\chi$  уменьшается.

Для плёнок хитозана в основной форме параметр Флори-Хаггинса  $\chi$  характеризуется большим значением, чем в солевой (табл. 2), что указывает на более слабое взаимодействие между полимером в данной химической форме и молекулами сорбата.

Таблица 2

Значения параметра Флори-Хаггинса  $\chi$  для систем хитозан–сорбат,  $T=20^\circ C$

$M_n$ , кДа	Сорбат	Растворитель	$C_K$ , %	Химическая форма	Реагент реакции полиоль → полиоснование	$\chi$		
200 ХТЗ-200	$H_2O$ (пары)	ЛК	4	С-	-	0.93		
		МК	2			0.81		
			4			0.60		
		ЯК	1.5			0.69		
		УК	2			0.64		
	0.5н $HCl$ (пары)	ЛК	4			0.97		
		МК	2			0.83		
			4			0.61		
		ЯК	1.5			0.75		
		УК	2			0.67		
	$H_2O$ (жидкость)	УК	2			О-	$NaOH$	0.76
							ТЭА	0.78
87 ХТЗ-87	$H_2O$ (пары)	УК	2	О-	$NaOH$	0.93		
		ЯК	1.5			0.86		
	0.5н $HCl$ (пары)	УК	2			0.93		
		ЯК	1.5			0.86		

При длительном хранении плёнок в солевой форме при комнатной температуре наблюдалась потеря их растворимости с одновременным упрочнением образцов. Согласно литературным данным<sup>1</sup>, такое поведение может быть обусловлено снижением содержания первичных аминогрупп и нарушением системы водородных связей в полимерной матрице. Для ацетата хитозана установлено, что со временем умень-

<sup>1</sup> Нудьга Л.А., Петрова В.А., Гофман М.В. и др. // Журн. прикладной химии. 2008. Т.81. №11. С.1877-1881.

шается влажность ( $W$ ) плёнок: в зависимости от  $\bar{M}_n$  значение  $W$  изменяется от ~24% (исходные образцы) до ~8% (хранившиеся в течение 30 сут). Никаких визуальных изменений в плёнках при этом не фиксируется.

Изменение влажности отразилось на сорбционных и термодинамических характеристиках исследуемых систем. Более высокой сорбционной способностью к парам сорбата характеризуются свежеприготовленные плёночные образцы:  $S_C$  хранившихся плёнок в 1.5-2 раза меньше исходных. Параметр Флори-Хаггинса  $\chi_1$  при этом существенно увеличивается (рис.3, кривые 3 и 4).

С целью оценки влияния скорости изменения  $W$  плёночных образцов на их сорбционные свойства плёнки подвергали термообработке при  $T=95^\circ\text{C}$  (на примере ацетата хитозана). При этом достигались более низкие значения  $W$  (~1–3%), чем при выдерживании во времени при  $T=20^\circ\text{C}$ . Как и хранившиеся, термообработанные образцы обладают меньшим физико-химическим сродством к сорбату. Вероятно, удаление кондиционной воды приводит не только к изменению в структурной организации полимерной матрицы (амидирование, сшивка и т.п.<sup>2</sup>), но и к снижению количества активных центров, участвующих в сорбционном процессе.

На примере плёнок из ацетата хитозана установлено, что введение в полимерную матрицу аспирина (2.4 мас.%), витамина B1 (0.5 мас.%), коллоидного серебра (0.3 мас.%, размер частиц 10-15 нм) и гидрофильного  $\text{SiO}_2$  (0.5-5 мас.%,  $S_{\text{уд}}=380 \text{ м}^2/\text{г}$ ) не ухудшает, а в ряде случаев усиливает сорбционную способность полимера по отношению к парам воды и  $\text{HCl}$ .

*Смачивание.* Методом сидящей капли измерен контактный угол смачивания ( $\Theta$ ) водой поверхности плёнок хитозана двух химических форм. В отличие от краевого угла, определяемого в условиях равновесия поверхностных энергий на границе раздела фаз, измерение контактного угла проводится в начальный момент контакта капли жидкости с твёрдой поверхностью. Экспериментальные данные показывают, что большей смачиваемостью обладают плёнки из солей хитозана ( $\Theta=55-70^\circ$ ). Наименьшее значение угла  $\Theta$  характерно для лактата хитозана ( $C_K=2\%$ ). Значения  $\Theta$  плёнок хитозана в О-форме, независимо от природы используемых кислоты и основания, практически одинаковые и составляют  $\sim 90^\circ$ .

*Структурно-морфологические свойства.* Типичные фазово-контрастные изображения (атомно-силовая микроскопия) плёнок хитозана двух химических форм приведены на рис.4, из которых отчётливо видно различие в морфологии поверхности плёнок.

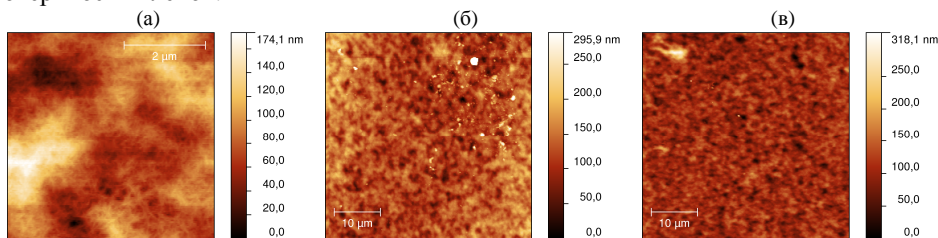


Рис.4. Топографический образ морфологической структуры (АСМ изображения) поверхности плёнок ХТ3-200, полученных из раствора полимера в 2% УК, в С-форме (а) и переведённых в О-форму обработкой в  $\text{NaOH}$  (б) и ТЭА (в).

<sup>2</sup> Зоткин М.А., Вихорева Г.А., Кечекьян А.С. // Высокомолекул. соед. 2004. Т.46 Б. №2. С.359-363.

Экспериментальные данные позволяют предположить два варианта формирования надмолекулярных структур в полимерной матрице. В первом варианте, характерном для плёнок в солевой форме, макромолекулы с локализованным положительным зарядом образуют вытянутые (фибриллярные) надмолекулярные образования (рис.4 а) размером от нанометров до микрон в зависимости от типа соли. Во втором варианте, плёнки в основной форме – заряд на макромолекуле отсутствует, формируются зернистые надмолекулярные структуры (рис.4 б, в). Размер зёрен варьируется в диапазоне от ~100 до 500 нм.

В **четвёртой главе** проведено сопоставление физико-механических свойств плёнок хитозана разных химических и физико-химических модификаций.

Кривые «напряжение–деформация» плёнок из ацетата и сукцината хитозана имеют участки упругой и пластической (либо вынужденной высокоэластической) деформации (рис.5, кривые 1, 2, 8, 10). С увеличением  $\bar{M}_n$  значения разрывного напряжения ( $\sigma_p$ ) и относительного удлинения плёнок при разрыве ( $\epsilon_p$ ) повышаются, а модуля упругости ( $E_0$ ) – понижаются (рис.6). Исключение составляет показатель  $E_0$  плёнок из янтарно-кислой соли хитозана, для которых чёткой зависимости  $E_0 = f(\bar{M}_n)$  не обнаружено.

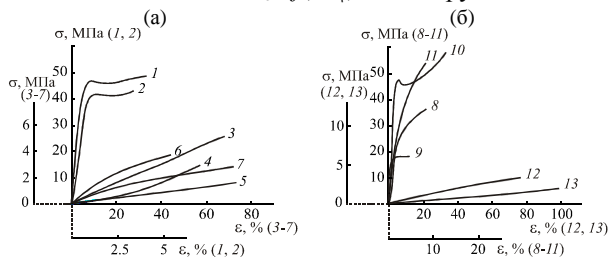


Рис.5. Кривые растяжения плёнок, полученных из растворов ХТЗ-87 (1, 3–5), ХТЗ-200 (2, 6, 7), ХТЗ-280 (8, 9, 12) и ХТЗ-640 (10, 11, 13) в УК (а) и ЯК (б), в С- (1, 2, 8, 10) и О-формах (3–7, 9, 11–13): исходных (9, 11) и поглотивших 60 (3), 90 (5, 6), 95 (4, 7) и 180 мас.%  $H_2O$  (жидкость) (12, 13). Для перевода хитозана в О-форму использовали NaOH (3, 4, 6, 9, 11–13) и ТЭА (5, 7).

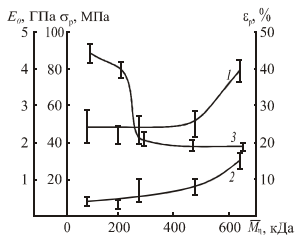


Рис.6. Зависимость разрывного напряжения  $\sigma_p$  (1), относительного удлинения  $\epsilon_p$  (2) и модуля упругости при разрыве  $E_0$  (3) плёнок ацетата хитозана от молекулярной массы полимера.

Обработка основанием практически не изменяет характера деформации плёночных образцов (рис.5 б, кривые 9, 11). Однако, перевод уксусно-кислой соли хитозана в основную форму упрочняет плёнки и снижает эластичность, янтарно-кислой соли – либо не изменяет, либо ухудшает деформационно-прочностные характеристики. Несмотря на описанные отличия, все плёночные образцы характеризуются умеренной прочностью и невысокой эластичностью.

Установлено, что сорбция водяного пара и паров над раствором 0.5н HCl плёнками ацетата и сукцината хитозана, а также жидкой водной среды этими же плёнками, переведёнными в О-форму, увеличивает значение  $\epsilon_p$  с 5–15%, характерных для исходных образцов, до 40–100% (рис.5, кривые 3–7, 12, 13; рис.7 а, в). Величина  $\sigma_p$  при этом уменьшается. Форма деформационных кривых модифицированных плёнок свидетельствует о развитии в этих образцах ярко выраженной пластической деформации.

Удлинение модифицированных (набухших) плёнок в О-форме, обработанных органическим основанием ТЭА, выше по сравнению с образцами, обработанными неорганическим основанием NaOH (рис.5, кривые 4 и 5, 6 и 7).

Наибольшая величина  $\epsilon_p$  наблюдается для модифицированной плёночной структуры (С-, О-), полученной из высокомолекулярных образцов хитозана.

Другой способ получения эластичных плёнок хитозана заключается в их формировании из растворов МК и ЛК. Кривые  $\sigma=f(\epsilon)$  данных плёнок подобны таковым для плёнок хитозана, модифицированных в водной и водно-кислотной средах. Оказалось, что воздушно-сухие плёнки лактата и цитрата хитозана характеризуются высокими значениями влажности (рис.7 б). По-видимому, это свойство и обуславливает высокую эластичность данных образцов. В зависимости от молекулярной массы полимера, концентрации кислоты и  $W$ , величина относительного удлинения плёнок цитрата хитозана может составлять 25–70%, лактата хитозана – 50–470%.

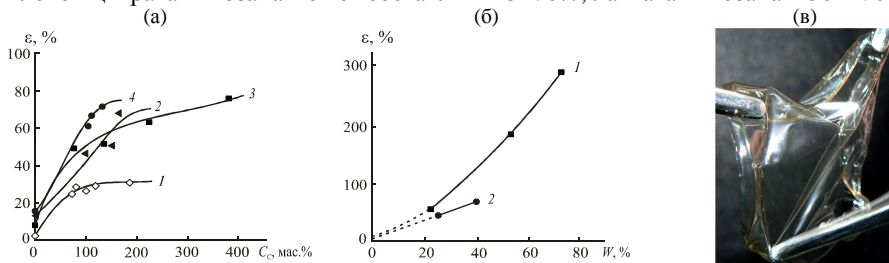


Рис.7. Зависимости относительного удлинения при разрыве плёнок: (а) – ацетата ХТЗ-87 (1), ХТЗ-280 (2), ХТЗ-480 (3) и ХТЗ-640 (4) от степени набухания в парах воды; (б) – лактата (1) и цитрата (2) ХТЗ-200, полученных из растворов в МК концентрации  $C_k=2-8\%$  и ЛК  $C_k=4-6\%$ , от влажности образца. (в) – Фотография модифицированной плёнки хитозана.

Вопрос, который заслуживает обсуждения в свете описанных экспериментальных данных, касается природы высокоэластичности модифицированных плёнок хитозана (рис.7 а) и полученных из растворов МК и ЛК (рис.7 б). Из литературы известно, что надмолекулярная структура полимера в плёночном материале стабилизирована узлами зацеплений, сеткой водородных связей, а для солей хитозана еще и сеткой сложных ион-ионных–водородных взаимодействий<sup>3,4</sup>. Используя данные представления предположили, что вероятный механизм повышения эластичности плёнок определяется пластифицирующим действием сорбированного вещества (или воды) в полимерной матрице. Как следствие уменьшаются стерические затруднения при перемещении сегментов макромолекул при одноосном растяжении плёночных образцов (рис.8). При приложении к плёнке напряжения меньше разрывного переход (б) $\leftrightarrow$ (в) обратим.

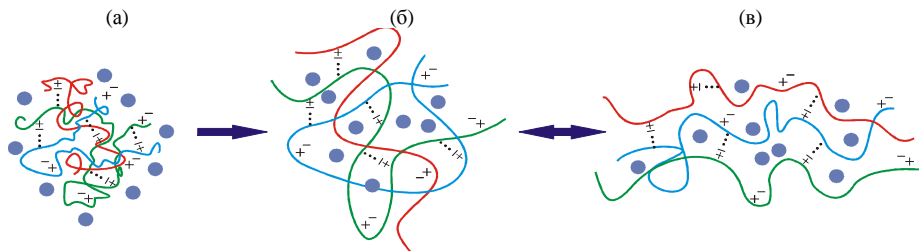


Рис.8. Схематическое представление «структурных переходов», протекающих в полимерной матрице (на примере солей хитозана): (а) – исходная плёнка ацетата (сукцината) хитозана; (б) – плёнка ацетата (сукцината) хитозана, модифицированная в парах сорбата, или исходная плёнка лактата (цитрата) хитозана; (в) – те же плёнки, что и на (б) при одноосном растяжении.

<sup>3</sup> Евмененко Г.А., Алексеев В.Л. // Высокомогл. соед. 1997. Т.39 А. №4. С.650-656.

<sup>4</sup> Li Q.-x., Song B.-z., Yang Z.-q., Fan H.-l. // Carbohydrate Polymers. 2006. №63. P.272-282.

Установленные закономерности позволили сформулировать общие принципы формирования плёнок хитозана с регулируемым химическим составом, структурой и физико-механическими свойствами.

**Пятая глава** посвящена систематическому изучению оптической активности плёнок хитозана. Впервые получены кривые дисперсии оптического вращения (ДОВ) плёнок хитозана двух химических форм (рис.9). Спектры ДОВ лежат в области отрицательных значений и относятся к нормальному типу. Перевод протонированных аминогрупп макромолекул полимера в аминные приводит к тому, что модуль величины удельного оптического вращения  $[\alpha]$  плёнок в О-форме, более чем на порядок превосходит эту величину плёнок в С-форме.

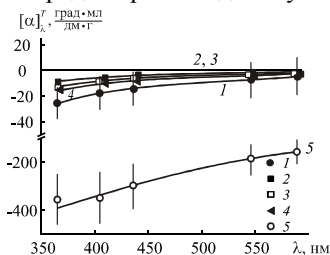


Рис.9. Кривые ДОВ плёнок ХТЗ-87 в форме полисоли, полученных из растворов в 2% УК (1), 2 и 4% МК (2, 3) и 4% ЛК (4), а также плёнки в форме полиоснования (5), полученной обработкой образца (1) в среде 1М NaOH.

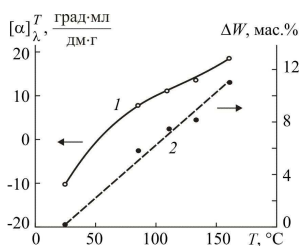


Рис.10. Изменение удельного оптического вращения для  $\lambda = 691$  нм (1) и потеря массы воды (2) плёнок ацетата ХТЗ-640 от температуры термообработки.

Новым фактом, обнаруженным в работе, явилась зависимость  $[\alpha]$  от молекулярной массы хитозана. С увеличением  $\bar{M}_n$  модуль  $[\alpha]$  уменьшается и кривая ДОВ параллельно смещается вверх по оси ординат.

Экспериментальные кривые ДОВ удовлетворительно описываются одночленным уравнением Друде:

$$[\alpha]_{\lambda}^T = \frac{K}{\lambda^2 - \lambda_0^2},$$

где  $K$  и  $\lambda_0$  – вращательная и дисперсионная константы. Используя графические преобразования Лоури ( $1/[\alpha]_{\lambda} - \lambda^2$ ), Янга-Доти ( $[\alpha]_{\lambda}\lambda^2 - [\alpha]_{\lambda}$ ) и Геллера ( $1/[\alpha]_{\lambda}\lambda^2 - 1/\lambda^2$ ), определили значения констант  $K$  и  $\lambda_0$  (табл. 3).

Таблица 3

Вращательные и дисперсионные константы плёнок хитозана, полученных из растворов в УК

Обозначение образца	Химическая форма полимера*	Вращательная константа $K \cdot 10^{-6}$				Дисперсионная константа $\lambda_0$ , нм			
		Лоури	Янг-Доти	Геллер	$-K$	Лоури	Янг-Доти	Геллер	$\bar{\lambda}_0$
ХТЗ-87	С-	-1.6	-1.7	-1.6	-1.65	270	260	260	265
	О-	-54	-56	-55	-55	140	160	160	150
ХТЗ-200	С-	-2	-2.2	-2.1	-2	300	295	300	300
	О-	-36	-36	-37	-36	140	120	130	130
ХТЗ-700	С-	-	2	1	1.5	320	340	320	330
	О-	-27	-26	-27	-27	130	125	120	125

\* Перевод ацетата хитозана в основную форму проводили обработкой в 1М NaOH

Анализ показал, что оптическое вращение плёнок хитозана в форме полисоли и полиоснования обусловлено вкладом оптически активных хромофоров с отличающимися положениями полос поглощения и вращательной силой электронного перехода. Модули величины  $K$  плёнок хитозана в С- и О-форме различаются на порядок. Для плёнок из солей хитозана с повышением  $\overline{M}_n$  значение  $\lambda_0$  увеличивается, в основной форме – уменьшается.

Обнаружено, что термомодификация ( $T = 85\text{--}160^\circ\text{C}$ ) и выдерживание во времени (до 30 сут) сопровождается повышением  $[\alpha]$ , вплоть до инверсии знака вращения, с параллельным понижением количества воды в плёнке (рис.10). Такие плёнки отличаются от исходных и типом дисперсии: плавная нормальная кривая ДОВ трансформируется в плавную аномальную.

Впервые обнаружено, что  $[\alpha]$  зависит от угла ориентации  $\theta$  плёночного образца относительно направления вектора поляризации падающего луча света в плоскости, перпендикулярной данному лучу (рис.11). Угловая зависимость (индикатриса) имеет нерегулярный характер. Для одного и того же образца плёнки хитозана в солевой форме знак  $[\alpha]$  может быть как положительным, так и отрицательным.

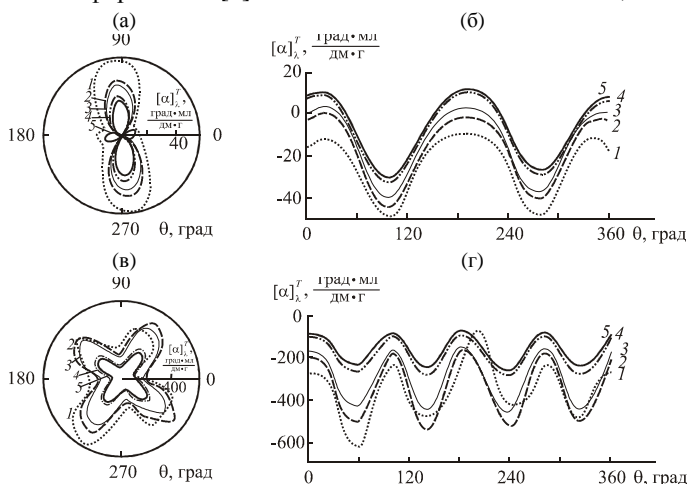


Рис.11. Зависимости удельного оптического вращения  $[\alpha]$  от угла ориентации  $\theta$  образца в полярных (а, в) и декартовых (б, г) координатах для плёнок ХТЗ-87 в форме полисоли (ацетат) (а, б) и полиоснования (в, г);  $\lambda = 365$  (1), 405 (2), 436 (3), 546 (4) и 589 нм (5).

*Анализ индикатрис.* Алгоритм обработки индикатрис оптического вращения состоял в выделении из зависимости  $[\alpha] = f(\theta)$  постоянного члена ( $[\alpha]_0$ ) и нескольких гармоник ( $[\alpha]_i$ , ряд Фурье), каждая из которых определяется элементом структуры с соответствующей симметрией (табл. 4):

$$[\alpha] = [\alpha]_0 + \sum_{i=1}^4 [\alpha]_i \cos [i(\theta - \Delta_i)] ,$$

где  $\Delta_i$  – фазовый сдвиг, свой для каждой гармоники. Обработка данных проводилась по методу наименьших квадратов.

Типичные графические зависимости амплитуд гармоник от угла ориентации образца представлены на рис.12. Для наглядности начало координат выбрано с таким расчётом, чтобы в точке  $\theta = 0^\circ$  значение удельного оптического вращения было равно  $[\alpha]_0$ . При этом значение аргумента функции  $[\alpha] = f(\theta)$  подбиралось так, чтобы оно совпадало с началом периода соответствующей синусоиды.

Характеристика гармоник

Гармоника	Ось симметрии ( $C_n$ )	Период симметрии (элементарный угол поворота $C_n$ )	Элементы симметрии (предполагаемые надмолекулярные структуры)
$[\alpha]_1$	$C_1$	$360^\circ$	Структуры неправильной формы (изогнутые)
$[\alpha]_2$	$C_2$	$180^\circ$	Палочкообразные структуры в плоскости плёнки
$[\alpha]_3$	$C_3$	$120^\circ$	Спиральные ( $\sim 3/1$ ) структуры, расположенные перпендикулярно поверхности пленки
$[\alpha]_4$	$C_4$	$90^\circ$	Кристаллические или палочкообразные структуры, ориентированные торцом к плоскости плёнки

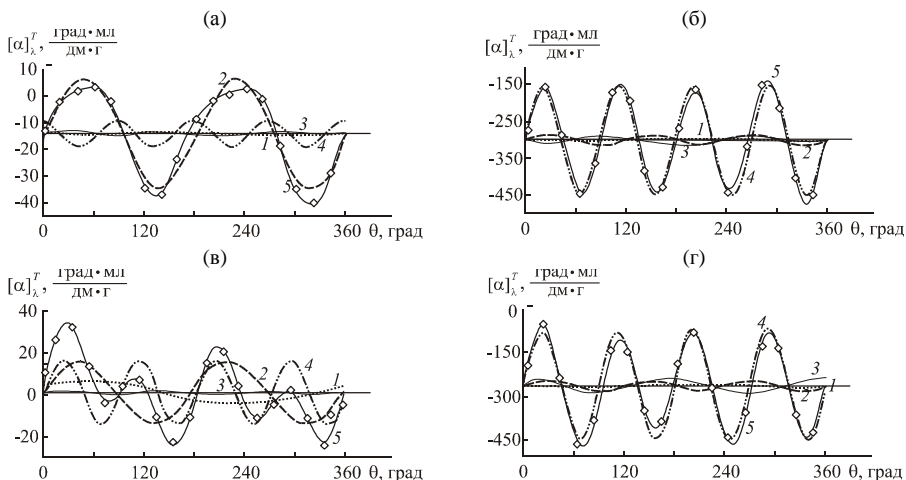


Рис.12. Угловая зависимость  $[\alpha]$  при  $\lambda = 436$  нм и её разложение на гармоники для плёнок ХТ3-87 в форме полисоли (ацетат) (а, в) и полиоснования (б, г): свежеформованных (а, б) и хранившихся в течение 30 сут (в, г) Цифры у кривых: 1-4 – номера гармоник  $[\alpha]_1 - [\alpha]_4$ , 5 – суммарная кривая. Горизонтальная линия соответствует постоянному слагаемому  $[\alpha]_0$ .

Численная обработка индикатрис показала, что оптическая активность анализируемых плёнок обусловлена не только хиральностью элементарных звеньев макромолекулярной цепи, но и существенным вкладом определенным образом ориентированных надмолекулярных структур полимера. Так, для плёнок из хитозана в С-форме наибольшую амплитуду имеет вторая гармоника, вслед за ней идёт четвёртая (рис.12 а). После хранения в течение 30 сут интенсивность  $[\alpha]_2$  несколько падает, а  $[\alpha]_4$  – возрастает в несколько раз, усиливается также  $[\alpha]_1$  (рис.12 в).

В работах К. Окуяма с сотр., опубликованных в 1997–2004 г.г., показано, что макромолекула хитозана может принимать конформацию спирали с чётным числом звеньев на виток. При поливе вязкого раствора полимера на подложку (при формировании плёночного образца) возникает поток в параллельном ей направлении, вследствие чего макромолекулярные клубки вытягиваются и «замораживаются» в таком положении при испарении растворителя (см. рис.4). Возможно, успевают образоваться спирали и даже кристаллиты, но кристаллизация далека от завершения (хитозан кристаллизуется в орторомбической кристаллической решётке с  $a = 8.26$  Å,

$b=8.50 \text{ \AA}$ ,  $c=10.43 \text{ \AA}^5$ ). Вытянутые, вероятно, фибриллярные структуры и обуславливают доминирование второй гармоники, а немногочисленные кристаллиты проявляются в четвёртой, если ось  $c$  перпендикулярна плоскости плёнки, поскольку  $a \approx b$ . С течением времени кристаллизация продолжается вследствие известной подвижности сегментов макромолекул, обусловленной значительной влажностью плёнок. Четвёртая гармоника растёт за счёт второй, и можно предположить, что и за счёт нулевой тоже (аморфная фаза).

При переводе полимера в плёнку в форму полиоснования значения по модулю всех гармоник увеличиваются (рис.12 б). Обращает внимание, что четвёртая гармоника доминирует с самого начала. По-видимому, условия щелочной обработки (и её результат в части удаления анионов органической кислоты) благоприятствуют кристаллизации (появлению структур с осью симметрии  $C_4$ ), хотя варьирование других гармоник указывает на несовершенство формирующихся кристаллитов. Со временем амплитуда кривых  $[\alpha]=f(\lambda)$  возрастает (рис.12 г), что может указывать на «вызревание» кристаллов.

Следует отметить, что количественное описание индикатрис  $[\alpha]$  находится в удовлетворительном согласии с данными прямых методов исследования надмолекулярной структуры плёнок хитозана (АСМ, рентгеноструктурный анализ).

Кроме того, в работе впервые зарегистрирована корреляция оптической активности с бактерицидным действием плёнок. Например, плёнка из ацетата хитозана, характеризующаяся небольшими (по модулю) значениями  $-[\alpha]$ , обладает бактерицидным эффектом и ингибирует рост культур грамотрицательных (*E. coli*) и грамположительных (*S. Aureus*) микроорганизмов. Термообработка уже в течение 1 ч при  $95^\circ\text{C}$  (небольшие по модулю значения  $+[\alpha]$ ) существенно снижает бактерицидную активность образца. Плёнки в О-форме (большие по модулю значения  $-[\alpha]$ ) в принятых условиях эксперимента эффекта ингибирования роста микроорганизмов не проявили.

В шестой главе продемонстрирована биосовместимость плёнок хитозана *in vitro* и принципиальная возможность их использования в клинических условиях.

*Оценка биосовместимости.* Исследовали адгезию и пролиферацию эпителиоподобных клеток почки эмбриона макаки (МА-104) и почки собаки (МДСК) на плёнках хитозана (О-форма). Формирование полного монослоя МА-104 наблюдается в среднем на 4 сутки культивирования, МДСК – на 6-7 сутки. Полученные результаты указывают на перспективность использования плёнок хитозана в качестве подложки для культивирования клеток и создания тканеинженерных конструкций.

*Доклинические исследования* проводили на модели лабораторных животных (белые мыши, самцы). Стандартную рану искусственно моделировали на верхней части тела животного. Установлено, что при использовании плёнок ацетата хитозана заживление раны происходит значительно быстрее, чем в контрольной группе.

*Клинические исследования* выполнены при лечении пациентов с поражениями кожного покрова площадью 25 - 45%, полученными в результате воздействия горячих жидкостей и пламени. Использовали плёнки ацетата хитозана (исходные, сорбирующие пары  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{HCl}$ ) и плёнки в О-форме ( $\text{NaOH}$ , ТЭА). Исследования показали высокую эффективность анализируемых плёнок при заживлении ожоговых ран II - III А, Б степени по сравнению с традиционными методами лечения. Установлено, что все образцы активно сорбируют раневой экссудат, хорошо переносятся больными и не вызывают побочных реакций.

<sup>5</sup> Okuyama K., Noguchi K., Hanafusa Y. et al. // J. Biological. Macromolecules. 1999. №26. P.285-293.



## ВЫВОДЫ

1. Сорбционные, физико-механические, поверхностные, структурно-морфологические и оптические свойства плёнок хитозана, полученных из растворов уксусной, янтарной, молочной и лимонной кислот, зависят от молекулярной массы полимера, химического (полисоль, полиоснование) и композиционного (природа противоиона, модифицирующая добавка) состава, структуры поверхности, термического воздействия и присутствия остаточного количества воды.

2. Процесс сорбции плёнками хитозана водных и водно-кислотных сред (пары, жидкость) не подчиняется закону Фика: для плёнок в солевой форме отсутствует состояние сорбционного равновесия, в основной – кинетика сорбции псевдонормальная, коэффициенты диффузии на начальной и конечной стадиях различаются на порядок и более. В эквивалентных условиях степень сорбции плёнок в форме полисоли в ~4–6 раз выше, чем в форме полиоснования. Значения параметра Флори-Хаггинса указывают на ухудшение взаимодействие между полимером и молекулами сорбата при переводе хитозана из полисоли в форму полиоснования и в процессе хранения (до 30 сут) полимерной системы. Рассчитана скорость сорбции на разных стадиях процесса.

3. Степень сорбции (или содержание воды) и относительное удлинение плёнок при разрыве ( $\epsilon$ ) обнаруживают количественную взаимосвязь. Варьирование степени сорбции в диапазоне 60–200 мас.% повышает значение  $\epsilon$  с 5–15% (исходные плёнки) до 40–100%, содержания воды в интервале 50–80 мас.% – до  $\epsilon = 100$ –300%. Наиболее вероятный механизм повышения эластичности плёнок определяется пластифицирующим действием сорбированного вещества (воды) – уменьшением стерических затруднений при перемещении сегментов макромолекул при одноосном растяжении. Установлены общие принципы формирования плёнок хитозана с регулируемым химическим составом, структурой и физико-механическими свойствами.

4. Впервые исследована оптическая активность плёнок хитозана в форме полисоли и полиоснования. Показано, что в диапазоне  $\lambda=300$ –700 нм удельное оптическое вращение  $[\alpha]$  всех исследованных плёнок – отрицательное, зависимость  $[\alpha]=f(\lambda)$  удовлетворительно описывается одночленным уравнением Друде. Модули величин  $[\alpha]$  и вращательной константы ( $K$ ) плёнок хитозана в форме полиоснования на порядок больше значений этих же величин плёнок в форме полисоли. С повышением молекулярной массы хитозана значения  $[\alpha]$  и  $K$  увеличиваются. Обнаружено, что термомодификация и выдерживание во времени сопровождаются повышением  $[\alpha]$ , вплоть до инверсии знака вращения, с параллельным понижением количества воды в плёнке.

5. Впервые получены угловые зависимости (индикатрисы) удельного оптического вращения плёнок от угла ориентации образца относительно направления вектора поляризации падающего луча света в плоскости, перпендикулярной данному лучу. Установлено, что индикатрисы имеют нерегулярный характер и аппроксимируются рядом Фурье с четырьмя гармониками, каждая из которых определяется элементом структуры с соответствующей симметрией. Результаты разложения на гармоники находятся в согласии с данными прямых методов исследования надмолекулярной структуры плёнок хитозана.

## Список опубликованных работ по теме диссертации

### Статьи в журналах

1. **Бузинова (Руденко) Д.А.**, Шиповская А.Б. Сорбционные и бактерицидные свойства плёнок хитозана // Известия Саратовск. ун-та. Новая серия. Серия химия, биология, экология. 2008. Т. 8. № 2. С. 42–45.
2. **Бузинова Д.А.**, Хмельницкая Е.А., Шиповская А.Б., Островский Н.В. Культивирование эпителиоподобных клеток на плёночных матриксах из хитозана // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2011. Т. 6. № 1. С. 82–84.
3. **Бузинова Д.А.**, Абрамов А.Ю., Шиповская А.Б. Свойства плёнок из хитозана разных химических форм // Известия Саратовск. ун-та. Новая серия. Серия химия, биология, экология. 2011. Т. 11. № 2. С. 31–38.
4. Shipovskaya A.B., **Rudenko D.A.**, Fomina V.I., Ostrovsky N.V. Structure and properties of chitosan-based films for biomedical purposes // Europ. J. Natural History. 2012. № 6. P.7–12.
5. Shipovskaya A.B., Fomina V.I., **Rudenko D.A.**, Shchyogolev S.Yu. Influence of physical and chemical modification on the optical rotatory dispersion and biological activity of chitosan films // Int. J. Polymer Sci, V. 2013. ID 825296. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/825296>.

### Статьи в сборниках научных трудов

6. **Бузинова Д.А.**, Шиповская А.Б. Изучение сорбционных свойств хитозана // Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии: Межвуз. сб. науч. трудов VI Всероссийск. конф. мол. уч. с международ. участием. Саратов: Изд-во «Научная книга». 2007. С. 261–265.
7. **Бузинова Д.А.**, Фомина В.И., Шиповская А.Б. Исследование набухания хитозановых плёнок в парах воды // Перспективные полимерные композиционные материалы. Альтернативные технологии. Переработка. Применение. Экология: Доклады IV Международ. конф. «Композит-2007». Саратов: Изд-во Саратовск. технич. ун-та. 2007. С.58–61.
8. Шиповская А.Б., Фомина В.И., **Бузинова Д.А.**, Киреев М.Н., Казакова Е.С., Касьян И.А. Влияние наночастиц серебра на сорбционные и бактерицидные свойства плёнок хитозана // Современные перспективы в исследовании хитина и хитозана: Матер. IX Международ. конф. М.: Изд-во ВНИРО. 2008. С.118–120.
9. Шиповская А.Б., Островский Н.В., **Бузинова Д.А.**, Киреев М.Н. Плёночные матриксы на основе хитозана: свойства и перспективы использования в комбустологии // Избранные труды по комбустологии. Саратов: Изд-во «Научная книга». 2008. С.201–210.
10. Фомина В.И., **Бузинова Д.А.**, Шиповская А.Б. Структурные изменения в плёнках хитозана под воздействием паров воды // Синергетика в естественных науках: Матер. Международ. междисциплинарной науч. конф. «Пяты Юбилейные Курдюмовские чтения». Тверь: Изд-во Тверск. гос. ун-та. 2009. Ч.1. С.168–172.
11. Юсупова К.А., **Бузинова Д.А.**, Шиповская А.Б. Некоторые свойства плёнок хитозана разных химических форм // Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине: Матер. ежегодной Всероссийск. науч. школы-семинара. Саратов: Изд-во Саратовск. ун-та. 2009. С.185–188.
12. **Бузинова Д.А.**, Провозина А.А., Шиповская А.Б. Получение и гидрофильные свойства плёнок хитозана // Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии: Межвуз. сб. науч. трудов VII Всероссийск. конф. мол. уч. с международ. участием. Саратов: Изд-во «КУБиК». 2010. С.262–264.
13. **Бузинова Д.А.**, Хмельницкая Е.А., Шиповская А.Б., Островский Н.В. Матрикссы из хитозана для культивирования эпителиальных и эпителиоподобных клеток // Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии: Межвуз. сб. науч. трудов VII Всероссийск. конф. мол. уч. с международ. участием. Саратов: Изд-во «КУБиК». 2010. С.251–254.
14. **Бузинова Д.А.**, Юсупова К.А., Шиповская А.Б. Новые композиционные материалы для медицины // Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине: Матер. ежегодной Всероссийск. науч. школы-семинара. Саратов: Изд-во Саратовск. ун-та. 2010. С.48–51.
15. **Бузинова Д.А.**, Шиповская А.Б. Физико-механические свойства плёнок хитозана // Пластмассы со специальными свойствами: Сб. науч. трудов. СПб.: ЦОП «Профессия». 2011. С.331–334.
16. **Руденко Д.А.**, Шиповская А.Б. Получение и сорбционные свойства плёнок из лактата и цитрата хитозана // Химическая технология: Сб. тез. докл. IV Всероссийск. конф. по химич. технологии. 2012. Т.3. С.117–121.

17. **Руденко Д.А.**, Шиповская А.Б. Дисперсия оптического вращения плёнок из уксуснокислой соли хитозана // Химия биологически активных веществ: Межвуз. сб. науч. трудов Всероссийск. школы-конф. мол. уч., аспирантов и студентов с международ. участием. Саратов: Изд-во «КУБиК». 2012. С.358-359.

#### Тезисы докладов

18. **Бузинова Д.А.**, Шиповская А.Б. Исследование сорбционных свойств плёнок хитозана // Синтез, исследование свойств, модификация и переработка высокомолекулярных соединений – IV Кирпичниковские чтения: Матер. XII Международ. конф. Казань. Изд-во Казанск. гос. технич. ун-та. 2008. С.63.

19. **Бузинова Д.А.**, Алиев Ф.Д., Шиповская А.Б., Островский Н.В. Восстановление дермальных тканей биопокрытиями из хитозана // Биомеханика 2010: Тез. докл. X Всероссийск. конф. Саратов: Изд-во Саратовск. ун-та. 2010. С.49-50.

20. Фомина В.И., Шиповская А.Б., Казмичёва О.Ф., Козырева Е.В., **Бузинова Д.А.** Дисперсия оптического вращения плёнок хитозана // Матер. V Всероссийск. Каргинской конф. «Полимеры-2010». М: Изд-во НОТ. 2010. С.2-51.

21. Шиповская А.Б., Островский Н.В., Сальковский Ю.Е., Козырева Е.В., **Бузинова Д.А.**, Дмитриев Ю.А., Белянина И.Б. Новые биотрансплантаты для решения проблем регенеративной медицины // Сб. докл. Международ. конф. с элементами научной школы для молодежи «Инновационные материалы и технологии в химической и фармацевтической отраслях промышленности». М. 2010. С.58-59.

22. Шиповская А.Б., Фомина В.И., Казмичёва О.Ф., **Руденко Д.А.** Оптическая активность гомо- и гетерополисахаридов как перспективный метод оценки процессов структурообразования // Актуальные проблемы физики полимеров и биополимеров: Сб. тез. докл. Всероссийск. конф. М. 2012. С.131.

#### Тезисы сообщений на ярмарках, салонах

23. **Бузинова Д.А.**, Хмельницкая Е.А., Шиповская А.Б., Островский Н.В. Создание нового биополимерного матрикса для культивирования и трансплантации клеток кожи человека // Четвёртый Саратовск. салон исследований, изобретений и инноваций. Саратов: Изд-во Саратовск. ун-та. 2009. С.55.

24. Шиповская А.Б., **Бузинова Д.А.**, Юсупова К.А., Фомина В.И., Зудина И.В. Новые лечебные и профилактические покрытия для косметологии // IV Российск. форум «Российским инновациям – российский капитал» и IX Ярмарка бизнес-агентов и инноваторов. Оренбург. 2011. С.183-185.

25. **Руденко Д.А.**, Юсупова К.А., Шиповская А.Б. Разработка способа получения плёночных биотрансплантатов // Седьмой Саратовск. салон изобретений, инноваций и инвестиций. Саратов: Изд-во Саратовск. ун-та. 2012. С.88-89.

#### Патенты

26. Шиповская А.Б., **Бузинова Д.А.**, Фомина В.И., Юсупова К.А. Способ получения плёнки медицинского назначения на основе хитозана (варианты). Патент №2429022 РФ. 2011. Б.И. №26. 13 с.

27. Фомина В.И., Шиповская А.Б., Юсупова К.А., **Бузинова Д.А.** Способ получения плёночного покрытия на основе хитозана и плёночное покрытие на основе хитозана. Патент №2461575 РФ. 2012. Б.И. №26. 10 с.

Подписано в печать 20.05.2013.  
 Формат 60x84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Бумага офсетная. Гарнитура Times.  
 Объем 1.5 печ. л. Тираж 120 экз. Заказ №

Типография СГУ  
 г. Саратов, ул. Б. Казачья 112а  
 тел.: (845-2) 27-33-85