

**В І Д Г У К**

офіційного опонента на дисертацію Паюк Олени Леонідівни

«Синтез та властивості поверхнево-активних блочно-гребенеподібних кополімерів на основі ПЕГ- та фторовмісних метакрилатів», представлену на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.06 – хімія високомолекулярних сполук

***Актуальність теми***

Синтез нових поверхнево-активних гребенеподібних та блок-кополімерів медико - біологічного призначення з використанням синтетичних або природних полімерів є перспективним напрямом розвитку хімії високомолекулярних сполук. Цікавими і порівняно маловивченими на сьогодні залишаються процеси синтезу біосумісних кополімерів блочно/гребенеподібної будови на основі гребенеподібних полімерів з бічними поліетиленгліколевыми та фтороалкільними замісниками та кінцевими реакційними фрагментами – п-похідними ізопропілбензену, які можуть слугувати як прекурсори для прищеплення. В межах цього напрямку виконана дисертація Олени Паюк, присвячена дуже важливій і актуальній темі, а саме, встановленню умов синтезу та дослідженню поверхнево-активних кополімерів гребенеподібної та блочної будови з бічними полі(етилен гліколевыми) (ПЕГ) та фторовмісними ланцюгами на основі ПЕГ- та фторовмісних метакрилатів.

Важливість тематики дисертаційної роботи Олени Паюк відповідає науковому напрямку кафедри органічної хімії Інституту хімії і хімічних технологій Національного університету «Львівська політехніка» і виконана в межах низки науково-дослідних робіт, серед яких: «Теоретичні засади синтезу нових поліфункціональних реагентів для конструювання магніто-, термочутливих носіїв лікарських субстанцій та біополімерів» (0113U001352), «Нові біологічно активні мінерал-полімерні композиції для кісткової пластики та пункційної вертебропластики» (0116U004137), «Методи молекулярного конструювання амфіфільних полімерів та супрамолекулярних ансамблів на їх основі в об'ємі і поверхнях» (0118U000260) та інших тем, в яких автор дисертаційної роботи була одним з виконавців.

Для проникнення у сутність процесів синтезу нових поверхнево-активних кополімерів та розуміння їх хімічної та фізико-хімічної суті необхідно було вирішити ряд наукових завдань, що і зумовило мету роботи - синтез та дослідження поверхнево-активних кополімерів гребенеподібної та блочної будови з бічними полі(етилен гліколевыми) (ПЕГ) та фторовмісними ланцюгами на основі ПЕГ- та фторовмісних метакрилатів. Для досягнення поставленої мети необхідно було встановити кінетичні закономірності синтезу, структуру та властивості полімерів з бічними ПЕГ- та фтороалкільними ланцюгами з кінцевим функціональним фрагментом,

дослідити закономірності ініціювання, будову і властивості блок-кополімерів, отриманих полімеризацією гідрофільних мономерів, що ініціюється гребенеподібними макроініціаторами з кінцевим пероксидним фрагментом. Важливо було вивчити колоїдно-хімічні властивості гребенеподібних полімерів з кінцевими функціональними фрагментами та блочно-гребенеподібних кополімерів на їх основі, встановити розміри, морфологію (над)молекулярних структур, міцел та міжмолекулярних комплексів, які утворюються блочно-гребенеподібними полімерами. Визначити напрямки практичного використання полімерів як носіїв нуклеїнових кислот та протиракових препаратів у складі систем доставки.

Хочу наперед зазначити, що з поставленими завданнями дисертантка упоралась якнайкраще, мета роботи була досягнута.

Застосовуючи комплекс синтетичних, аналітичних та фізико-хімічних методів полімерної хімії, сучасні фізичні методи дослідження, теоретичну обробку результатів, Олена Паюк провела велику експериментальну роботу, логічно і чітко підпорядковану досягненню поставленої мети. Теоретичне узагальнення отриманих результатів в руслі сучасних теорій і понять хімії ВМС дало їй змогу сформулювати науково обґрунтовані висновки і положення, які і складають наукову цінність дисертації.

### ***Наукова новизна***

- Розроблені методи синтезу макромолекул блочно-гребенеподібної будови з блоками на основі ПЕГ- та фтороалкілвмісних макромерів, які включають полімеризацію відповідних макромерів в присутності функціональних передавачів ланцюга з пероксидним або епоксидним фрагментом, та їх подальші полімераналогічні перетворення за радикальним або адитивним механізмом.
- Встановлено залежність кінетичних параметрів полімеризації метакрилатів з ПЕГ- та фтороалкільними замісниками від природи та довжини бічних ланцюгів та блоків. Зменшення активності утворюваних радикалів зі збільшенням довжини фтороалкільного замісника веде до збільшення молекулярних мас та зменшення виходу телехелатних полімерів, які містять кінцевий функціональний фрагмент передачі ланцюга.
- Показано можливість контролю колоїдно-хімічних властивостей блок-кополімерів на основі полі(фторалкіл метакрилатів) і олігонуклеотидів. Встановлено, що зменшення взаємодії бічних ПЕГ-ланцюгів подрібненням блоків з ланок ПЕГМА обумовлює можливість контролю поверхневої активності, розмірів та морфології міцел з полі(ПЕГМА), а також здатності до солубілізації кополімерів, яка залежить від розташування бічних ПЕГ-ланцюгів.
- Показана можливість застосування синтезованих кополімерів як нових полімерних носіїв блочно-гребенеподібної будови та утворюваних ними супрамолекулярних структур для систем доставки ліків,

олігонуклеотидів та ДНК. Встановлено зв'язок біологічної та терапевтичної активності з природою, функціональністю та будовою полімерних носіїв.

### *Достовірність отриманих результатів та обґрунтованість висновків.*

Отримані в дисертаційній роботі О. Л. Паюк наукові положення і висновки є **новими, теоретично і експериментально обґрунтованими**, оскільки ґрунтуються на достатньо великому масиві експериментальних даних, отриманих з використанням низки хімічних, фізико-хімічних та біологічних методів, і проаналізованих виходячи з класичних засад хімії високомолекулярних сполук з урахуванням сучасного стану проблеми, тому їхня достовірність не викликає сумніву.

Достовірність та обґрунтованість викладених у дисертації наукових положень та висновків забезпечується фаховим вибором та застосуванням апробованих та надійних експериментальних методів, зокрема, класичні дилатометричний та гравіметричний методи дослідження кінетики, вивчення будови отриманих матеріалів гель-проникною хроматографією, ІЧ та ЯМР спектроскопією, елементним та функціональним аналізом. Для визначення розміру і морфології міцелоподібних структур застосовано методи динамічного світлорозсіювання, електронної мікроскопії, малокутового рентгенівського розсіювання. Отримані результати добре узгоджуються між собою, а їх всебічний кваліфікований аналіз підтверджується високим рівнем і обсягом наукових публікацій, успішною апробацією матеріалів дисертації на міжнародних та вітчизняних наукових конференціях.

### *Практична значимість роботи*

Розроблені Оленою Паюк нові шляхи прогнозованого синтезу гребенеподібних полімерів з кінцевими реакційними групами як прекурсорів поверхнево-активних кополімерів можуть бути використані для отримання нових полімерних носіїв лікарських речовин і нуклеїнових кислот, ефективність дії яких підвищена за рахунок специфічної взаємодії блоків різної природи з біологічно-активними сполуками. Синтезовані полімери є ефективними носіями протиракових препаратів, білків, нуклеїнових кислот та флуоресцеїномічених олігонуклеотидів з люмінесцентними мітками, їх можна використати як перспективні синтетичні невірусні вектори для доставки ДНК у клітини ссавців та рослин. Системи доставки лікарських препаратів на основі синтезованих полімерних носіїв є малотоксичними, забезпечують швидкодію та зниження необхідної терапевтичної дози, що має практичну цінність при створенні водних міцелярних систем доставки терапевтично активних речовин. Оригінальні технічні рішення оформлені заявкою на патент України, який, сподіваємось, у найближчий час буде отримано.

## *Аналіз змісту дисертаційної роботи*

Дисертаційна робота викладена на 203 сторінках друкованого тексту і складається із вступу, п'яти розділів, висновків, списку цитованої літератури (207 посилань), та додатків, містить 25 таблиць та 79 рисунків, проілюстрована схемами хімічних реакцій. Побудова роботи традиційна – огляд літератури передуює опису основних експериментальних результатів та їх обговоренню, потім іде методика експерименту і три розділи оригінальних досліджень.

**Перший розділ** присвячений огляду сучасного стану проблеми в галузі керованого синтезу кополімерів складної будови, зокрема, прищеплених та/або блок-кополімерів з бічними фторалкільними або поліетиленгліколевыми ланцюгами, та шляхи практичного використання матеріалів на їх основі. Зроблено фаховий, детальний опис основних напрямів дослідження з урахуванням як вітчизняного, так і світового досвіду.

В **другому розділі** наведено характеристики речовин, які використовуються у роботі, описано методики їх очистки, наведено експериментальні методики синтезу, кінетичних досліджень, встановлення констант кополімеризації, визначення складу і структури кополімерів, їх характеристик, методики дослідження систем доставки ліків, білків, нуклеїнових кислот та олігонуклеотидів. Слід зазначити, що в основному цей розділ написаний досить фахово, чим підтверджується достатньо висока кваліфікація дисертантки як досвідченого експериментатора.

**Третій розділ** присвячений дослідженню кінетичних закономірностей синтезу фторалкіл- та/або ПЕГ- вмісних блочно-гребенеподібних амфіфільних кополімерів з заданими довжинами бічних ланцюгів та блоків. Встановлено, що із збільшенням довжини фторалкільного замісника швидкість полімеризації FMA зменшується. Квантово-хімічні розрахунки показали зменшення активності утворюваних FMA первинних радикалів із збільшенням довжини фторалкільного замісника. Збільшення довжини ПЕГ замісника у ПЕГМА1100 в порівнянні з ПЕГМА246, і відповідно, в'язкості системи, спричиняє суттєве зменшення ефективності ініціювання та порядку швидкості полімеризації за ініціатором. Структура та функціональний склад цільових кополімерів підтверджені функціональним та елементним аналізом, а також ІЧ- та ЯМР-спектроскопією.

У **четвертому розділі** розглядаються результати досліджень колоїдно-хімічних властивостей синтезованих поверхнево - активних блочно-гребенеподібних кополімерів на основі ПЕГ- та фторовмісних метакрилатів. Із застосуванням методів динамічного світлорозсіювання, трансмісійної електронної мікроскопії та малокутової рентгенівської дифракції визначено розміри міцелярних агрегатів в залежності від складу кополімерів та їхньої концентрації в розчині, встановлені особливості їх мікроструктури. Для гребенеподібних полімерів важливим наслідком залежності щільності пакування міцелярних структур, утворюваних в розчині, від їх мікроструктури, є різна здатність до солюбілізації. Розглянуто результати

досліджень колоїдно-хімічних характеристик гребенеподібних полімерів з бічними ПЕГ ланцюгами, модифікованих аліфатичними карбоновими кислотами та особливості взаємодії блочно/гребенеподібних полімерів з біополімерами (білками та нуклеїновими кислотами).

У п'ятому розділі наведено шляхи практичного використання поліамфіфілів блочно/гребенеподібної будови. Завдяки наявності ПЕГ- та фторовмісних складових кополімери гребенеподібної та блочно-гребенеподібної будови відповідають ряду вимог, які висуваються до матеріалів біомедичного призначення, а саме: розчинність у воді, стабільність, біологічна сумісність, інертність у фізіологічних рідинах організму, що робить їх перспективними носіями для міцелярних систем доставки біологічно активних речовин. Нові амфіфільні блок-кополімери продемонстрували здатність утворювати комплекси з біологічно активними речовинами, а саме - з лікарськими препаратами, плазмідною ДНК. Великий масив медико-біологічних досліджень, проведених дисертанткою у співавторстві з науковцями Інституту клітини НАНУ та інших установ не входить у завдання хімії ВМС. На мою думку, більшість цих описів можна було перенести в додатки, а в самій дисертації, що захищається за спеціальністю 02.00.06 для підтвердження практичного значення дати стислий підсумок цих випробувань.

. **Висновки** дисертаційної роботи ґрунтуються на широкому масиві експериментальних даних, логічно випливають із результатів роботи та об'єктивно відображають її зміст.

Окремо хотілось би відзначити підбір літературних джерел, де багато нової літератури, що датується 2014-2018 роками, в цьому переліку є і монографії, класика (1946 р.) і сучасні оригінальні статті, що безумовно також становить наукову цінність представленої дисертаційної роботи.

Водночас, дисертація Олени Паюк викликає низку запитань, зауважень і побажань.

### **Зауваження і побажання до роботи.**

1. На мою думку в дисертаційній роботі і авторефераті об'єкт дослідження сформульований занадто широко і детально, по суті, описані об'єкти дослідження. Згідно вимог ДАК [https://studopedia.com.ua/1\\_40740\\_obiekt-i-predmet-doslidzhennya.html](https://studopedia.com.ua/1_40740_obiekt-i-predmet-doslidzhennya.html) до оформлення дисертацій, «об'єктом дослідження є процес або явище, що породжує проблемну ситуацію в певній галузі знань і обраний для вивчення», але це не може бути переліком речовин і методів
2. В методичній частині при описі основних реактивів і матеріалів зазначено, що «фторовмісні макромери», які по суті є основними вихідними речовинами, «синтезовані в Інституті органічної хімії НАН України і використовувались без подальшої очистки». Які гарантії якості і який ступінь чистоти цих макромерів?

3. Рівняння 2.9 і 2.10 - не узгоджуються з текстом ( С.68). Не вказано, як готували зразки для дослідів з малокутового рентгенівського розсіювання?
4. Твердження автора про дифузійний контроль процесу кополімеризації варто би підтвердити розрахунком енергії активації.
5. Автор стверджує, що «Смуги поглинання в ІЧ- спектрах телехелатних поліпероксидів (рис. 3.10) в області 3400-2950  $\text{cm}^{-1}$  відповідають С-Н коливанням вуглецевого скелета». Але таке твердження не зовсім відповідає дійсності, оскільки це є область, де особливо проявляє себе вода та ОН- групи. Сумніви посилюються, коли широка смуга при 3500  $\text{cm}^{-1}$  (рис.3.12) також віднесена до коливань вуглецевого скелета (С. 89). На жаль, в цій частині немає посилання на довідникову чи оригінальну літературу по ІЧ-спектроскопії, чим керувалась дисертантка при аналізі ІЧ-спектрів?
6. Як контролювали відсутність (або наявність) кінцевих (залишкових) пероксидних груп та радикалів у структурі синтезованих кополімерів, які використовувались в біологічних дослідженнях?
7. Чому «Зменшення розмірів міцелярних структур в розчині зі зростанням довжини бічних ПЕГ ланцюгів спричинено просторовими утрудненнями та меншою поверхневою активністю макромолекул» ? Адже збільшення довжини ланцюгів мусить приводити до зростання поверхневої активності.
8. Яку електропровідність розчину ЛІЗ в одиницях  $\text{S}/\text{cm}^2$ , що зменшується при розведенні (Рис. 4.38, с.158), має на увазі автор?
9. Робота в основному написана належною науковою мовою, акуратно оформлена, проте упродовж всієї дисертації має місце еkleктика стилів і назв, як, наприклад, «купрум (І) ацетат» і «ацетат міді» – в одному абзаці, бензол і бензен, с.42, теж в одному абзаці, разом з тим, Вуглець (не Карбон). Розмірності величин, аббревіатура назв включають як латинський шрифт, так і кирилицю, причому - разом. Треба дотримуватись якогось одного стандарту. Зустрічаються також деякі неточності, зокрема, підпис до рис. 4.3.5 – неповний.

Висловлені зауваження не знижують значимість основних положень і висновків дисертації, її наукової новизни та практичного значення.

Результати роботи повною мірою висвітлені у 29 наукових публікаціях, при цьому у фахових виданнях України опубліковано 7 статей (3 статті у виданнях що включені до міжнародних наукометричних баз даних), 1 стаття у закордонному періодичному виданні, 1 стаття у іншому науковому виданні України. Матеріали дисертації добре апробовані на наукових конференціях самого різного рівня (19 тез доповідей). Автореферат цілком відповідає змісту дисертації, відображає всі основні її положення.

Все це дає підстави вважати, що дисертаційна робота О. Л. Паюк має високий науковий рівень та відповідає формальним вимогам, що ставляться до кандидатських дисертацій.



Робота є завершеним в рамках поставлених завдань науковим дослідженням, в якому отримані нові, науково обґрунтовані результати, які вирішують важливе наукове завдання - встановлення закономірностей керованого синтезу і колоїдно-хімічних властивостей та особливостей біомедичного застосування поверхнево-активних кополімерів гребенеподібної та блочної будови з бічними полі(етилен гліколевим) та фторовмісними ланцюгами на основі ПЕГ- та фторовмісних метакрилатів, що має істотне значення для хімії високомолекулярних сполук та вносить помітний вклад у фізико-хімію полімерів, медичну та колоїдну хімію, нанохімію і технологію полімерних матеріалів.

Дисертація Олени Паюк «Синтез та властивості поверхнево-активних блочно-гребенеподібних кополімерів на основі ПЕГ- та фторовмісних метакрилатів» за актуальністю, новизною, науковим рівнем, вагомістю отриманих результатів та глибиною їхнього аналізу відповідає вимогам пунктів 9, 11, 12 "Порядку присудження наукових ступенів", затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 року зі всіма змінами та доповненнями, а також відповідає вимогам, що ставляться МОН України до кандидатських дисертацій, а її автор — Олена Леонідівна Паюк заслуговує присудження наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.06 — хімія високомолекулярних сполук.

**Офіційний опонент:**

Доктор хімічних наук, професор,  
головний науковий співробітник  
кафедри фізичної та колоїдної хімії  
Львівського національного університету  
імені Івана Франка

О.І. Аксіментьєва

Підпис д.х.н., проф. Аксіментьєвої О.І. засвідчую:

Вчений секретар  
Львівського національного університету  
імені Івана Франка, доцент

О.С. Грабовецька

