

ВІДГУК

офіційного опонента

на дисертаційну роботу Яковів Марії Василівни

**“АМФІФІЛЬНІ ФЛУОРЕСЦЕЇНВІСНІ КОПОЛІЕСТЕРИ N-ПОХІДНИХ
ГЛУТАМІНОВОЇ КИСЛОТИ ОДЕРЖАНІ ЗА РЕАКЦІЄЮ СТЕГЛІХА”,**

представлену на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за

спеціальністю 02.00.06 – хімія високомолекулярних сполук

Дисертаційна робота М.В.Яковів присвячена встановленню закономірностей синтезу нових амфіфільних кополієстерів N-похідних глютамінової кислоти з поліетердіолами і флуоресцеїном незворотною поліконденсацією за реакцією Стегліха, вивченню властивостей отриманих кополімерів та дослідженню водних дисперсій на їх основі.

Поступальний розвиток медицини, біотехнології, фармакології потребує нових рішень щодо створення полімерних матеріалів із визначеними характеристиками, зокрема водних полімерних дисперсій із нано- чи мікророзмірними частинками дисперсної фази. Нині актуальні розроблення наномедичних форм, у яких поєднуються можливості діагностики й терапії захворювань. Цікавими є спроби надання цим сполукам не лише властивості транспорту й вивільнення лікарських засобів, а й здатності забезпечувати інформацію про їх поширення та накопичення у тканинах організму, що дає змогу контролювати ефективність доставки.

Тому тема дисертаційної роботи «Амфіфільні флуоресцеїнівмісні кополієстери N-похідних глютамінової кислоти одержані за реакцією Стегліха» **безумовно є актуальною.**

На підтвердження цього слід зауважити, що представлена дисертаційна робота є складовою частиною систематичних фундаментальних досліджень кафедри органічної хімії Національного університету «Львівська політехніка» в рамках виконання науково-дослідних робіт «Конструювання тераностиків на основі макромолекул псевдополіамінокислот для моніторингу доставки та вивільнення терапевтичних препаратів» (2013–2014) держ. реєстр. № 0113U003183; «Конструювання нано- і мікрочастинок ад'ювантів на основі блок-кополімерів природних амінокислот та поліетердіолів для створення вакцин» (2015–2017) № держреєстрації 0115U000442;

"Функціональна мімікрія людської шкіри прищепленими до полімерної поверхні гібридними гідрогелями біополімерів для лікування її ушкоджень великої площі" (2018–2019) № держреєстрації 0118U000262, а її автор Яковів М.В. є однією з виконавиць цих тем.

Наукова новизна дисертаційної роботи полягає у розробленні нового методу синтезу поліестерів флуоресцеїну та 2-(додеканоїламіно)пентадіової кислоти методом незворотної поліконденсації за реакцією Стегліха, вивченні будови отриманих сполук, дослідженні властивостей водних дисперсій на їх основі.

Практичне значення представленої роботи. Авторка дисертації ретельно дослідила властивості водних дисперсій на основі синтезованих флуоресцеїнвмісних кополіестерів, а саме здатність сорбувати альбумін, солюбілізувати та вивільняти малорозчинні у воді сполуки. Встановлено, що завдяки наявності флуоресцентного відгуку отримані продукти є вельми перспективним матеріалом для застосування у медичних та біохімічних дослідженнях. Надзвичайно цінним є доведений у дисертації факт взаємодії синтезованих сполук з клітинними мембранами і проникнення їх усередину клітини, а також їх низька токсичність.

Достовірність одержаних результатів не викликає сумніву. Висновки, викладені в дисертаційній роботі, ґрунтуються на значному експериментальному матеріалі, який одержано з використанням сучасних хімічних, фізико-хімічних і біологічних методів дослідження. Зокрема для підтвердження складу та будови одержаних продуктів реакції автор використовує ІЧ-спектроскопію з Фур'є-перетворенням, ^1H - та ^{13}C -ЯМР-спектроскопію, динамічне світлорозсіювання, фотоколориметрію, визначення поверхневого натягу методом Дю-Нуї, функціональний аналіз, тонкошарову хроматографію, елементний аналіз, гель-проникну хроматографію. З огляду на це достовірність ключових постулатів та основних висновків, наведених у роботі, є безсумнівною.

Основний зміст дисертаційної роботи висвітлено в 42 друкованих працях, з них 6 статей у наукових фахових виданнях України, 4 статті у виданнях, які включено до міжнародних наукометричних баз, одна стаття у науковому періодичному виданні іншої держави, включеному до міжнародних наукометричних баз, три статті в інших наукових періодичних виданнях України, два патенти України на корисну модель, 26 тез доповідей на міжнародних і вітчизняних конференціях.

Вважаю, що в опублікованих працях достатньою мірою відображено суть представленої дисертаційної роботи.

Структура дисертаційної роботи

Дисертаційна робота складається з анотації, вступу, п'яти розділів, висновків. Перелік літератури налічує 186 джерел, ілюстративний матеріал складається з 25 таблиць та 85 рисунків. Загальний обсяг дисертації становить 209 сторінок.

Робота написана гарною науковою мовою, дуже логічно побудована й охайно оформлена. Літературний огляд зроблено вельми ретельно, з цікавими деталями, опис експериментів та їх інтерпретацію здійснено професійно з погляду полімерної хімії, що може свідчити про високий рівень знань дисертантки в цій царині.

Позитивним є той факт, що частина роботи виконана у співпраці з науковцями Франції в Інституті молекул і матеріалів у м. Ле Ман, у Польщі (Гданський технологічний університет), а біохімічні дослідження проводилися в Інституті біології тварин НААН (Україна).

Щодо змісту й оформлення дисертації та автореферату є деякі зауваження:

1. В ході обговорення хімізму реакції вказується лише обрив ланцюга через перегрупування активної форми карбоксильної групи в пасивну N-ізоацилсечовину. Чи можливе утворення в даній системі циклічних продуктів, що може також призводити до обриву ланцюга?
2. В роботі використовували флуоресцеїн як гідроксилвмісний мономер, однак відомо, що у флуоресцеїні також присутня карбоксильна група. Чи не припускаєте ви утворення кополіестеру через карбоксильну групу флуоресцеїну?
3. Стор. 77, рис. 3.12 – не зовсім відповідає тексту (на рисунку не позначені піки А, В,С). Розраховане співвідношення інтегралів дещо відрізняється від наведеного у тексті, а а) і б) дещо плутаються в описі.
4. стор. 121, табл. 4.3. Як можна пояснити факт, що вміст фракцій кополіестеру до діалізу та після нього суттєво різняться для різних молекулярних мас? Наприклад для ММ 1795 він значно знижується, а для ММ 4150 підвищується (для нижчих фракцій ці дані майже однакові).
5. В дисертації досліджено вивільнення солубілізованого Судану в модельне середовище 1-октанолу, однак дані наведено не для всіх кополіестерів і, відповідно, не

показано, як цей параметр залежить від структури кополіестеру. Також не представлено вивільнення солюбілізованого Куркуміну.

6. Цікаво було б дізнатися, який імовірний механізм вивільнення солюбілізованих Судану та Куркуміну з амфифільних кополіестерів у середовище 1-октанолу. За яким переважно механізмом це відбувається у реальних, живих об'єктах ?

Висновок про відповідність дисертації вимогам положень ДАК МОН України.

Дисертаційна робота на тему «Амфифільні флуоресцеїнвмісні кополіестери N-похідних глутамінової кислоти одержані за реакцією Стегліха» є закінченою науковою працею та відповідає паспорту спеціальності 02.00.06 – хімія високомолекулярних сполук.

Вважаю, що за актуальністю та об'ємом виконаних досліджень, новизною одержаних результатів, їх теоретичним та практичним значенням, ступенем обґрунтованості наукових положень дисертаційна робота повністю відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року № 567 (зі змінами), зокрема пунктам 11-13, а її автор, Яковів Марія Василівна, заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.06. – хімія високомолекулярних сполук.

Офіційний опонент –

завідувач відділу модифікації полімерів

Інституту хімії високомолекулярних сполук

Національної академії наук України,

доктор хімічних наук, професор

Підпис д.х.н. Рябова Сергія Володимировича засвідчую:

Вчений секретар ІХВС НАН України,

к.х.н.



С.В. Рябов




В.Л. Будзінська

14 червня 2019 р.