

ВІДЗИВ

на дисертаційну роботу **М'ягкоти Олесі Степанівни** "Синтез та властивості поверхнево-активних полімерів з *трет*-бутилпероксиаралкільними фрагментами та інтерполіелектролітних комплексів на їх основі", представлену на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.06 – хімія високомолекулярних сполук.

Розробка методів створення нових полімерних матеріалів із заданими функціональними властивостями є одним з основних напрямків на сучасному етапі розвитку хімії полімерів. Такі полімери можуть бути використані в багатьох областях: напівпроникні мембрани, матриці-зв'язуючі для біотехнологій, а також в якості полімерних носіїв ліків. Проблема, яка розробляється в дисертації, безумовно, є актуальною для полімерної хімії, оскільки є продовженням досліджень, присвячених створенню нових промислово важливих функціональних пероксидовмісних матеріалів.

Створення функціональних поверхнево-активних полімерів (ФПАП) блочної та розгалуженої будови з бічними і кінцевими пероксидними фрагментами і визначає **актуальність та практичне значення** дисертаційної роботи О.С. М'ягкоти, **метою** якої є розробка синтезу та дослідження властивостей ФПАП телехелатної та блочної будови з кінцевими пероксидними та іншими фрагментами природного і синтетичного походження, а також інтерполіелектролітних комплексів на їх основі.

Основні наукові досягнення і новизна роботи полягають в наступному:

1. Вперше синтезовано нові низькомолекулярні та полімерні пероксиди сахаридів, ліпідоподібних речовин, поліетиленгліколів та спиртів з одним, двома та більшим вмістом пероксидних фрагментів. Запропоновано механізм їх утворення в низькотемпературних окисно-відновних системах, що містять передавач ланцюгів 1-ізопропіл-4-[1-(трет-бутилперокси)-1-метилетил]бензен (монопероксин, МП), в результаті реакцій передачі та рекомбінації радикалів.
2. Вперше низькотемпературною окисно-відновною полімеризацією в присутності пероксидного телогену МП синтезовано нові пероксидовмісні гетеротелехелатні та блок-кополімери, які поєднують поліелектролітні та нейонні ланцюги природного та синтетичного походження.
3. Встановлено, що швидкість полімеризації, вихід та молекулярно-масові характеристики нових функціональних полімерів визначаються перш за все відносною активністю радикалів, які

утворюють відновники в результаті взаємодії з катіоном Ce^{4+} , та полімерних радикалів, що ростуть, в реакціях ініціювання, квадратичного та лінійного обривів.

4. Визначено кінетичні та термодинамічні параметри утворення вільних радикалів олігомерами з кінцевим фрагментом α -аралкілпероксиду та ініціювання ними радикальної полімеризації в розчинах і водних дисперсіях.

Дисертацію побудовано за стандартною схемою: короткий Вступ, 5 розділів основного тексту, Висновки, Список цитованої літератури, який включає 126 першоджерел та Додатків. Роботу викладено на 166 сторінках, вона містить 113 рисунків та 36 таблиць. Автореферат та 21 публікація (з них 7 статей у фахових наукових виданнях) автора відбивають основний зміст дисертації.

У **Вступі** стисло сформульовано актуальність теми, мету і задачі, наукову новизну і практичне значення роботи.

У **Першому розділі** представлено огляд літератури до вирішення питання про шляхи контрольованого синтезу полімерів, використання окисно-відновних систем для ініціювання полімеризації в середовищах різної полярності та властивості полімерів блочної будови, що містять функціональні фрагменти різної природи і сучасні підходи до створення систем доставки лікарських препаратів. Проведений аналіз літературних даних достатньо повно відображає сучасний стан проблеми. На основі аналізу літературних джерел здобувач переконливо обгрунтував мету та методичний підхід до рішення поставлених задач.

Другий розділ містить опис методик синтезу пероксидвмісних олігомерів з використанням окисно-відновних ініціюючих систем, блок-кополімерів з використанням пероксидвмісних макроініціаторів, одержання інтерполіелектролітних комплексів, а також синтез водних систем лікарських препаратів. Наведено опис експериментальних методик сучасних методів дослідження високомолекулярних сполук (дилатометрія, елементний аналіз, FTIR-, ЯМР-, УФ-спектроскопія, віскозиметрія, світлорозсіювання, гель-, газорідинна хроматографія, ТЕМ та СЕМ електронна мікроскопія). Слід особливо відзначити вдало підібрані методики, що можна вважати запорукою кількісного охарактеризування властивостей як синтезованих полімерних носіїв, так і систем доставки протипухлинних препаратів. Ефективність полімерних носіїв в *in vitro* дослідженнях визначали за допомогою МТТ-тесту та Вестерн-блот аналізу.

Третій розділ присвячений синтезу функціональних олігомерів гетеротелехелатної та блочної будови з пероксидними та синтетичними фрагментами та ланцюгами.

Автором запропоновано для радикальної полімеризації мономерів різної природи, використати як ініціатор окисно-відновні системи на основі комплексних сполук Ce(IV) в ДМФА та у водних розчинах, в присутності пероксидвмісного передавача ланцюга, а саме – Ce^{4+} - аліфатичні спирти, Ce^{4+} - поліетиленгліколь / моноетиловий етер поліетиленгліколю (ПЕГ/мПЕГ), Ce^{4+} - моно-, ди- і полісахариди та Ce^{4+} - холестерол. Використання для ініціювання полімеризації сполуки Ce^{4+} та сполуки природного та синтетичного походження забезпечує входження у структуру полімерів функціональних низькомолекулярних фрагментів або полімерних ланцюгів.

Детально проведені кінетичні дослідження радикальної полімеризації на прикладі N-вінілпіролідону (НВП) дозволили здобувачу встановити, що кінетичні закономірності полімеризації, а саме співвідношення швидкостей ініціювання, квадратичного та лінійного обривів, визначаються природою відновника та активністю радикалів, утворених ним, вмістом пероксидного передавача ланцюга, температурою та топомією процесу полімеризації, які впливають на селективність, вихід та структурні і молекулярно-масові характеристики функціональних олігопероксидів.

Аналізуючи кінетичні особливості полімеризації акрилатних мономерів різної природи, ініційованої окисно-відновною системою Ce^{4+} -мПЕГ здобувач дійшов висновку, що швидкість полімеризації зростає в ряду БМА < ЛМА < ММА < БА < МАк, в якому збільшується здатність мономерів до утворення координаційних комплексів з компонентами ініціюючої системи.

Аналіз експериментальних кінетичних досліджень та аналіз функціонального складу полімерів телехелатної та блочної будови дозволив автору запропонувати механізм їх утворення, що полягає в перебігу елементарних стадій полімеризації, співвідношення швидкостей яких визначає сумарну швидкість процесу, вихід та будову цільового пероксидвмісного полімеру.

Цікавим моментом роботи є отримання пероксидів із фрагментів відновника та монопероксину (МП) навіть за відсутності мономерів. Наведені експериментальні результати аналізу продуктів розпаду виділених пероксидвмісних сполук Red-МП, одержані методом газорідинною хроматографією, переконливо показали, що відносний вміст пероксидного фрагменту МП визначається активністю радикалів, утворених відновником ПЕГ та збільшується із збільшенням довжини їх ланцюга. Утворення пероксидів підтверджено ІЧ-спектроскопією. Ця реакція обумовлює можливість синтезу нових функціональних низькомолекулярних та полімерних пероксидів з фрагментами та блоками поліетиленгліколів, аліфатичних спиртів,

сахаридів в результаті окисно-відновної реакції утворення, передачі та рекомбінації радикалів в системі відновник - Ce^{4+} - пероксидний передавач ланцюга.

Наведені експериментальні результати, одержані ІЧ-, УФ-, ЯМР- спектрами, елементним та функціональним аналізами переконливо підтвердили структуру синтезованих здобувачем функціональних олігомерів гетеротелехелатної та блочної будови з пероксидними та синтетичними фрагментами та ланцюгами.

У **четвертому розділі** обговорюються результати дослідження процесів іммобілізації фізіологічно активних олігомерних та полімерних природних субстанцій (плазмідної ДНК, СНІЗL1-специфічних коротких інтерферуючих РНК, одно ланцюгового олігодезоксинуклеотиду і протипухлинного антибіотика доксорубіцину) та отримання водних препаратів. Поскільки поєднання в молекулах, отриманих автором блок-кополімерів функціональних фрагментів та полімерних ланцюгів природного та синтетичного походження, включаючи поліелектролітні ланцюги катіонного або аніонного типів, дозволяє одержання їх міжмолекулярних комплексів з низькомолекулярними, олігомерними і високомолекулярними сполуками за рахунок утворення водневих, гідрофобних або сольових зв'язків або їх комбінації.

Дослідження турбідиметричним та електрофоретичним методами і залежностями в'язкості систем та гідродинамічних розмірів частинок комплексів показало утворення поліелектролітних комплексів сольового типу від співвідношення їх компонентів. Встановлено, що при мольному співвідношенні протилежно заряджених функціональних груп, близькому до стехіометричного, відбувається різка зміна колоїдно-хімічних характеристик водних систем міжмолекулярних комплексів. Доведено, що стабільність, колоїдно-хімічні властивості та вміст біоактивних речовин в комплексах визначаються природою та довжиною поліелектролітних блоків носіїв, що забезпечує можливість їх використання для цільової доставки, захист від пошкодження ензимами та ефективність при терапії пухлинних захворювань та трансфекції нуклеїнових кислот.

Останній **п'ятий розділ** можна вважати переконливою ілюстрацією різноманітного використання синтезованих нових функціональних гетеротелехелевих олігомерів та полімерів блочної будови як носіїв фізіологічно активних субстанцій за рахунок їх біологічної активності, та як темплатів для нуклеації та функціоналізації люмінесцентних та сцинтиляційних наночастинок. Ефективність полімерних носіїв в *in vitro* дослідженнях визначали за допомогою МТТ-тесту та Вестерн-блот аналізу. Наведені експериментальні результати переконливо показали, що ефективність дії протипухлинного препарату доксорубіцину в терапевтичній

системі доставки з синтезованим полімерним носієм значно вища, ніж у вільній формі, що дозволяє застосовувати низькі дози ліків із збереженням протипухлинного ефекту.

На основі змісту дисертації та сформульованих висновків можна судити про перспективність використання полімерних носіїв ліків та фізіологічно активних субстанцій на основі синтезованих олігоелектролітних сполук.

Разом з тим по дисертації можна зробити наступні зауваження:

1. На стор. 58 автор припускає, що ініціювання радикальної полімеризації відбувається по обох гідроксильних групах ПЕГ при їх взаємодії з катіонами Se^{4+} . Які є підтвердження цьому припущенню?
2. У розділі 3.1.2 приведені фотоколориметричні дослідження кінетики зміни концентрації катіонів Se^{4+} при взаємодії з аліфатичними моноатомними спиртами різної довжини. Чому використовували системи на основі лише пропілового та бутилового спиртів?
3. У розділі 3.2.1 наведено, що зі збільшенням концентрації комплексної солі Se , швидкість полімеризації виходить на плато або її залежність має максимум при певній постійній концентрації катіонів. Чи не може такий ефект бути викликаний інгібуючим впливом солі на радикальні процеси ?
4. У розділі 4 при дослідженні утворення інтерполіелектролітних комплексів використовували різні типи похідних нуклеїнових кислот. З якою метою?
5. В табл. 3.25 наведені результати аналізу продуктів розпаду виділених пероксидовмісних сполук Red-МП газо-рідинною хроматографією, але хроматограм не приведено.
6. На жаль по тексту дисертації можна відмітити зауваження редакційного характеру. На стр.124 “Радикальні реакції олігомерів...”, замість ...реакції радикальної полімеризації олігомерів...; На стр.132 “Дослідження розчинної полімеризації ...”, замість ... полімеризації в розчині...; В табл. 2 автореферату приведено кінетичні параметри полімеризації стиролу та НПІ у присутності Se^{4+} та моноетилового етеру поліетиленгліколю, але не вказано його молекулярну масу; На стор. 11 автореферату “ ...жорсткий блок поліетиленгліколю і гнучкі блоки карболанцюгових полімерів...”, але відомо (Дж. Х. Саундерс, К.К. Фриш. Химия полиуретанов. 1968, С.334), що етерні групи надають ланкам полімерів гнучкість, а не жорсткість.

Вказані зауваження не є принциповими і тому не впливають на загальну позитивну оцінку роботи **М'якоти Олесі Степанівни**. Висновки науково обгрунтовані. В авторефераті та опублікованих роботах відображені основні результати досліджень. Робота виконана на

високому науковому та експериментальному рівні. Особливо хочеться відзначити, що матеріал дисертації і автореферату викладено доступно, що є свідченням наукової зрілості здобувача.

Вважаю, що робота за широтою поставлених задач і об'єму експериментальних досліджень, проведених на сучасному рівні, а також за своєю результативністю відповідає вимогам до кандидатських дисертацій «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року № 567, зокрема пунктам 11, 12, 14, а її автор, **М'ягkota Олеся Степанівна**, заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.06 – хімія високомолекулярних сполук.

Доктор хімічних наук,
провідний науковий співробітник
Інституту хімії високомолекулярних сполук
НАН України

Т.Т. Алексеева

19 січня 2016 р.

Підпис д.х.н., пров.н.с. Алексеевої Т.Т. засвідчую
Вчений секретар ІХВС НАН України



В.Д. Мишак