

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу **Стасюк Анни Василівни** «Фосфоровмісні поліестери L-глутамінової кислоти біомедичного призначення», подану на здобуття наукового ступеня **доктора філософії** за спеціальністю 102 — Хімія (10 – Природничі науки)

Актуальність теми

Перспективним напрямом розвитку хімії високомолекулярних сполук є створення біосумісних полімерів біомедичного призначення як основи для систем доставки лікарських препаратів. В межах цього напрямку виконана дисертація Анни Стасюк стосується важливою і актуальною теми, а саме, встановленню умов одержання і синтезу на цій основі фосфоровмісних поліестерів, які містять у своїй структурі фосфатну групу, що здатні хемособувати біологічно активні речовини. Одночасно вирішується завдання надання таким маркерам високої поверхневої активності та необхідних колоїдно-хімічних властивостей, що забезпечило би можливість використовувати синтезовані наночастинки для транспортування ліків у медико-біологічних системах.

Важливість тематики дисертаційної роботи Анни Стасюк підтверджена включенням її до державних науково-технічних програм шляхом виконання низки держбюджетних тем: “Функціональна мімікрія людської шкіри прищепленими до полімерної поверхні гібридними гідрогелями біополімерів для лікування її ушкоджень великої площі” (2018-2020), № держреєстрації 0118U000262; “Синтез магніточутливих модифікованих дисперсій гідрогелів з частинками типу ядро-оболонка як носіїв для біомедичних застосувань” (2019), № держреєстрації 0119U101956; “Синтез магніточутливих модифікованих дисперсій гідрогелів з частинками типу ядро-оболонка як носіїв для біомедичних застосувань” (2020), № держреєстрації 0120U103816; “Створення гідрогелевих засобів для воєнно-польової медицини і медицини катастроф та технології їх виробництва” (2021-2022), № держреєстрації 0121U109521, в яких авторка дисертаційної роботи є одним з виконавців. Частина експериментального дослідження була проведена здобувачем під час стажування у Інституті Молекул і Матеріалів в м. Ле Ман (у рамках програми ERASMUS+ та міжуніверситетської угоди між Національним університетом «Львівська політехніка» та Університетом Ле Ман (Франція).

Для проникнення у сутність процесів синтезу фосфоровмісних поліестерів та розуміння їх хімічної та фізико-хімічної суті необхідно було вирішити ряд наукових завдань, що і зумовило мету роботи – розроблення дисперсійних систем доставки на основі псевдополіамінокислот поліестерного

типу, що здатні хемосорбувати біологічно активні сполуки.

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

Наукова новизна

- вперше запропоновано та розроблено методику синтезу фосфоровмісних поліестерів методом незворотньої активованої поліконденсації за реакцією Стегліха;
- вперше досліджено закономірності перебігу реакції отримання фосфоровмісних поліестерів за реакцією Стегліха та вплив умов синтезу на їхні колоїдно-хімічні властивості;
- вперше створено комплекси на основі отриманих нових фосфоровмісних поліестерів та антибактеріальних препаратів та доведено їхню ефективнішу дію порівняно з антибіотиками у традиційному вигляді.

Достовірність отриманих результатів та обґрунтованість висновків

Отримані в дисертаційній роботі А.В. Стасюк наукові положення і висновки є новими, теоретично і експериментально обґрунтованими, оскільки ґрунтуються на достатньо великому масиві експериментальних даних, отриманих з використанням різних хімічних, фізико-хімічних методів, і проаналізованих виходячи з класичних основ хімії високомолекулярних сполук та композиційних наноматеріалів, 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 синтезу та дослідження полімерних матеріалів (^1H , ^{13}C , ^{31}P ЯМР спектроскопія, ІЧ спектроскопія, спектрофотометрія, гель-проникна хроматографія, визначення поверхневого натягу, динамічне світлорозсіювання), результати яких добре узгоджуються між собою, всебічним кваліфікованим аналізом одержаних даних, що підтверджуються високим рівнем і обсягом наукових публікацій, успішною апробацією матеріалів дисертації на міжнародних та вітчизняних наукових конференціях.

Практична значимість роботи

Розроблені Анною Стасюк нові методики синтезу поліестерів з етилфосфатною і фосфатною групою мають значний практичний інтерес для створення нових дисперсійних систем доставки лікарських препаратів. Наведені у дисертації приклади практичного використання отриманих комплексів фосфоровмісних поліестерів з антибіотиками апробовані в Інституті біології тварин НААН України та показано, що вони не проявляють цитотоксичності, підвищують антибактеріальну дію порівняно з застосуванням антибіотиків у традиційному вигляді, що підтверджує їх перспективність при створенні систем доставки антибактеріальних препаратів.

Аналіз змісту дисертаційної роботи

Дисертаційна робота Стасюк А. В. викладена на 156 сторінках друкованого тексту і складається із вступу, п'яти розділів, висновків та списку цитованої літератури (169 посилань), включає 77 рисунків та 12 таблиць, проілюстрована схемами хімічних реакцій. Побудова роботи традиційна — огляд літератури передусє опису основних експериментальних результатів та їх обговоренню, який складається з трьох розділів, потім іде розділ з описом методики експериментів.

Перший розділ присвячений огляду сучасного стану проблеми в галузі створення дисперсійних систем доставки лікарських препаратів. Зроблено фаховий, детальний опис основних напрямів дослідження з урахуванням як вітчизняного, так і світового досвіду. Розділ написано на доброму теоретичному і практичному рівні. Показано, що найбільш доцільним є використання поліестерів, які містять в своєму основному ланцюзі фосфатну групу, яка здатна до хемосорбції. На основі проведеного огляду літератури сформовано мету дослідження.

Другий розділ стосується розробленню методики синтезу фосфоровмісних поліестерів — псевдополіамінокислот, які містили би фосфатну груп в основному ланцюзі, які здатні до хемосорбції органічних речовин, і, водночас, зберігали баланс властивостей, які притаманні наноносіям. Для цього були проведені дослідження перебігу незворотньої поліконденсації за реакцією Стегліха, підтверджено структури та охарактеризовано ряд отриманих фосфоровмісних поліестерів N-похідних глютамінової кислоти і поліетердіолів з етилфосфатною та фосфатною групою в макроланцюзі.

У третьому розділі розглядаються результати досліджень колоїдно-хімічних властивостей синтезованих поліестерів з етилфосфатною та фосфатною групою. Показано, що такі фосфоровмісні поліестери знижують

поверхневий натяг і здатні утворювати у водному розчині самостабілізовані дисперсії наночастинок. Вперше проведені комплексні дослідження поверхневої активності отриманих фосфоровмісних поліестерів у водних середовищах, розмірів частинок і стабільність їх дисперсій залежно від природи мономерних ланок, їх співвідношення та форми фосфатної групи, яка входить в структуру поліестера.

У четвертому розділі наведено результати досліджень нових фосфоровмісних поліестерів на основі N-ацилпохідних глютамінової кислоти та поліетердіолів, макромолекули яких містять фосфатну групу, *in vitro* на культурі клітин, які показують відсутність їх цитотоксичної дії. Вперше розроблено методика одержання комплексів на основі поліестеру з фосфатною групою та антибактеріальних препаратів. Комплекси з доксицикліном та окситетрацикліном проявляли вагоме збільшення антибактеріальної активності проти кишкової палички та золотистого стафілококу порівняно з традиційною формою.

В п'ятому розділі наведено характеристики речовин, які використовуються у роботі, описано методики їх очистки, а також методики досліджень та аналізів.

Зауваження, питання, рекомендації до дисертації

Висновки дисертаційної роботи ґрунтуються на широкому масиві експериментальних даних, логічно впливають із результатів роботи та об'єктивно відображають її зміст. Як будь-яка нова, цікава робота, дисертація Анни Стасюк викликає низку запитань, зауважень і побажань.

1. У вступі до дисертації об'єкт і предмет дослідження сформульовані не дуже вдало. Згідно вимог МОН України до оформлення дисертацій, https://studopedia.com.ua/1_40740_obiekt-i-predmet-doslidzhennya.html, «об'єктом дослідження є процес або явище, що породжує проблемну ситуацію в певній галузі знань і обраний для вивчення». Предмет дослідження міститься в межах об'єкта і визначає тему дисертаційної праці, яка визначається на титульному аркуші як її назва.
2. В таблиці 2.2 та інших наведені відомості про умови синтезу та його результати. Важливо би було вказати інтервал довіри для розрахованих параметрів, а не обмежуватись загальною фразою «в межах статистичного коридору». Значення коефіцієнту лінійної кореляції розрахованого і експериментального ступеня поліконденсації ЕФП, який становить 0,803, не свідчить однозначно про дуже тісну кореляцію між цими даними.
3. Аналіз даних, наведених у розділі 2, показав, що найбільш вагомий вплив на ступінь поліконденсації має природа розчинника, в якому проводилась реакція. Але немає пояснень, яка саме властивість розчинника має ключове значення при цьому?

4. На рис.2.13 наведена дуже сумнівна лінійна апроксимація, яка навіть не вкладається у метод найменших квадратів і швидше за все є параболічною залежністю. Це ж стосується даних рис.2.15.
5. З підпису до рис. 3.6 не зрозуміло, чому однакове співвідношення карбоксильних груп до гідроксильних (10/9) для 2) і 3) дає таку різну картину.
6. Розділ 4 висвітлює дуже цікаві результати. Проте незрозуміло, чи робить автор різницю між процесами «сорбування – адсорбції- хемосорбції»? Наскільки оборотні ці процеси? Чи відбувається вивільнення лікарського препарату від носія в клітині і яка подальша доля цього носія?
7. Зауваження щодо оформлення дисертації. Перш за все, невиправдане використання англomовної аббревіатури, як то DMF, DCM та ін. для речовин, які мають усталений, український відповідник - ДМФ, ДХМ, ПЕГ та ін. Чистота мови полягає у використанні української, а не іншої мови і позначень там, де це можливо. По-друге, зустрічаються невдалі вислови, зокрема: «вагому роль на молекулярну масу», С.83, «закономірність від зміни температури дисперсії», С.96, «природа додаткової стабілізації ... має іншу природу», С.98, «введення функційних груп», С.107 та ін., а також «імубілізація» замість іммобілізація, С. 113.

Перелічені зауваження жодною мірою не впливають на значимість основних положень і висновків дисертації, її наукової новизни та практичного значення. Одержані результати добре узгоджуються між собою, їх інтерпретація проведена в руслі сучасних уявлень в галузі хімії високомолекулярних сполук, колоїдної та медичної хімії.

Висновок про відповідність роботи встановленим вимогам

Результати роботи повністю відображені у 19 наукових публікаціях, з них 5 статей як у фахових виданнях України, так і в закордонних виданнях, які входять до наукометричних баз даних, а оригінальність ідей і технічних рішень підтверджена патентом України на винахід. Робота добре апробована на наукових конференціях різного рівня.

Це дає підстави вважати, що дисертаційна робота Анни Стасюк повною мірою відображена у публікаціях високого рівня, які відповідають існуючим кваліфікаційним вимогам до дисертацій на здобуття наукового ступеня «доктора філософії».

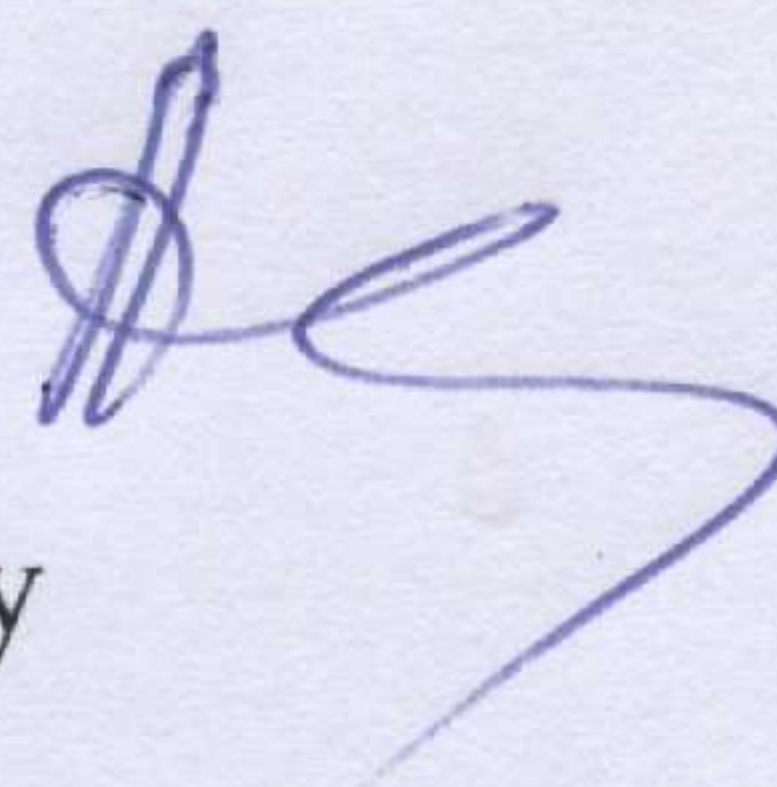
Дисертація Анни Стасюк «Фосфоровмісні поліестери L-глутамінової кислоти біомедичного призначення» за актуальністю, новизною, науковим рівнем, вагомістю отриманих результатів та глибиною їхнього аналізу відповідає наказу МОН України № 40 від 12.01.2017р., «Про затвердження вимог до оформлення дисертації», а також відповідає вимогам пунктів 6, 7, 8 і 9 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи

про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 року № 44, зі змінами і доповненнями, а також вимогами регламентуючих документів Міністерства освіти і науки України до дисертацій доктора філософії,

Робота є завершеним, в межах поставлених завдань, дисертаційним дослідженням, в якому отримані нові, науково обґрунтовані результати, які вирішують важливе наукове завдання – створення нових дисперсійних систем доставки лікарських препаратів на основі псевдополіамінокислот поліестерного типу, що здатні хемосорбувати біологічно активні сполуки. Тому вважаю, що авторка дисертаційного дослідження Стасюк Анна Василівна заслуговує присвоєння їй наукового ступеня доктора філософії у галузі знань 10 «Природничі науки» за спеціальністю 102 «Хімія».

Офіційний опонент:

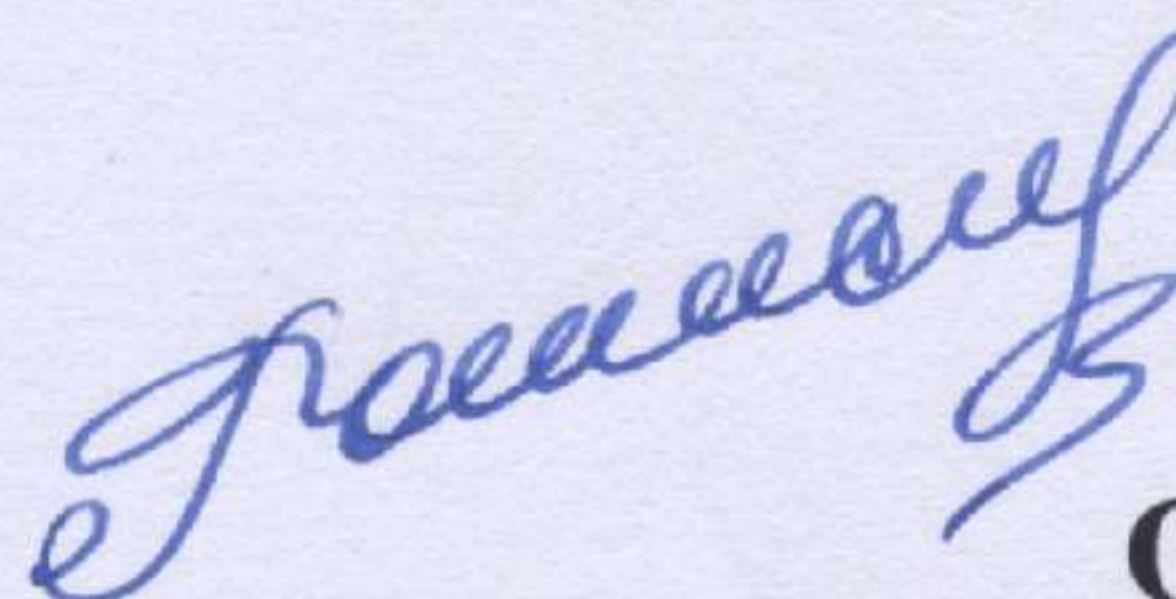
Доктор хімічних наук, професор,
головний науковий співробітник
кафедри фізичної та колоїдної хімії
Львівського національного університету
імені Івана Франка



Олена АКСІМЕНТЬЄВА

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

Вчений секретар
Львівського національного
університету імені Івана Франка,
доцент



Ольга ГРАБОВЕЦЬКА

