

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу «Поліоксазолін- і фтороалкілвмісні поверхнево-активні макроініціатори та функціональні мікро- і наноструктури на їх основі» Воляннюк Катерини Андріївни, подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 - Хімія (10 - Природничі науки)

Актуальність теми виконаної роботи. Актуальність обраної дисертанткою теми не викликає жодних сумнівів – створення нового класу полімерів, а саме поліоксазолін- і фтороалкілвмісних поверхнево-активних макроініціаторів із заданими архітектурою, структурними і молекулярно-масовими характеристиками та функціональних мікро- і наноструктур на їхній основі для застосування як носіїв терапевтичних засобів та маркерів патологічних клітин і мікроорганізмів, є нагальною та важливою.

Розробка нових методів дозволяє створювати інноваційні матеріали, такі як "розумні" полімери для використання в медицині. Створення полімерів з точно визначеними властивостями дозволяє адаптувати їх до конкретних завдань і вимог, що робить їх більш універсальними та ефективними у різних областях.

Ця робота є частиною фундаментальних досліджень, які проводяться на кафедрі органічної хімії Інституту хімії та хімічних технологій Національного Університету «Львівська Політехніка» в межах науково-дослідних робіт: ДБ/АМФ «Методи молекулярного конструювання амфіфільних полімерів та супрамолекулярних ансамблів на їх основі в об'ємі і поверхнях» (Державний реєстраційний номер: 0118U000260), ДБ/Поліструктура «Полімер/неорганічні супрамолекулярні структури високо розгалужених зіркоподібних макромолекул для біомедицини, каталізу та енергетики» (Державний реєстраційний номер: 0122U000861), грант CRDF № FSA3-20-66705-0-2 «Ефективні мультиферментні комплекси для гідролізу целюлози у виробництві біопалива: експерименти, теорія і комп'ютерне моделювання»

(«Efficient multi-enzyme complexes for cellulose hydrolysis in biofuel production: experiments, theory and computer simulations») (2020-2021 pp.), спільні українсько-китайські проєкти «Нековалентні комплекси нерозчинних у воді ліків з синтетичними наноміцелами для їх доставки та збільшення біологічної активності» (М/60-2022 (0122U002632) та М/4-2023 (0123U10336)).

Оцінка змісту дисертації, її завершеність. Кваліфікаційна робота Волянюк К.А. складається зі анотацій на українській та англійській мовах, вступу, 6 розділів, загальних висновків, списку цитованих джерел із 259 найменувань та 4 додатків.

У **вступі** висвітлено актуальність теми дисертаційної роботи, включаючи аналіз проблем, пов'язаних із темою, формулювання мети та завдань дослідження. Розділ містить інформацію про об'єкти, предмети, та методи досліджень, а також висвітлено наукові та практичні досягнення з підкресленням їх новизни та значущості.

У **першому розділі** представлено аналіз літературних джерел, орієнтований на синтез, властивості та застосування поліамфіфілів, зокрема поліоксазолінів та перфторалкілів. Обговорено процеси отримання та використання супрамолекулярних міцелярних структур та наночастинок на їхній основі.

Другий розділ містить інформацію про характеристики речовин, які використовувались у роботі, розроблені методики синтезу, методики проведення експериментів і вивчення властивостей отриманих полімерних матеріалів.

Третій розділ присвячено результатам досліджень синтезу та структурних характеристик нових поверхнево-активних кополімерів. Розглянуті різні архітектури, зокрема блокові, розгалужені, гребенеподібні та блочно-гребенеподібні кополімери з поліоксазоліновими ланцюгами. Розроблено метод одержання телехелатних похідних та їх використання для поліоксазоліновмісних блок-кополімерів. Також вивчено взаємодію епоксидних груп та кополімеру N-вінілпіролідону з поліоксазоліном.

Четвертий розділ містить результати досліджень полімерів та супрамолекулярних структур, що містять блоки фтороалкільних спиртів. Одержані нові фтороалкільні сполуки, водорозчинні блок-кополімери, та проведено дослідження їхніх кінетичних та молекулярно-масових характеристик. Зазначено вплив концентрації ініціатора та передавача ланцюга на кінетичні параметри полімеризації.

У **п'ятому розділі** представлені результати досліджень колоїдно-хімічних властивостей поліамфіфілів різної архітектури. Обговорено вплив природи та довжини блоків та бічних ланцюгів на морфологію та розміри супрамолекулярних структур за допомогою динамічного світлорозсіювання та рентгенівського розсіювання.

У **шостому розділі** розглянуто використання функціональних поверхнево-активних полімерів та супрамолекулярних структур для створення стабільних систем доставки ліків, визначення мікроорганізмів та вододисперсійної полімеризації з отриманням частинок «ядро-оболонка». Розглянуто ефективність та терапевтичну безпеку отриманих комплексів, а також зазначено фактори, що впливають на швидкість та конверсію полімеризації.

Достовірність та наукова обґрунтованість висновків та рекомендацій у цьому дослідженні базуються на ретельному аналізі обширних даних, використанні перевірених теоретичних моделей та узгодженні результатів із експериментальними та теоретичними даними інших вчених. Основні висновки та результати кваліфікаційної роботи аргументовані з відповідною повнотою, враховуючи експериментальні та теоретичні дані, здобуті за допомогою передового обладнання та сучасних дослідницьких методів. Важливою характеристикою є застосування ряду сучасних методів, включаючи трансмісійну електронну мікроскопію, малокутове рентгенівське розсіяння, динамічне світлорозсіювання та інші, для аналізу структури синтезованих зразків та встановлення взаємозв'язку між структурою та властивостями супрамолекулярних утворень. Отримані

результати інтерпретовані з використанням сучасних уявлень у галузі природничих наук. Достовірність наукових результатів також забезпечена співставленням одержаних експериментальних даних з даними, які були одержані в роботах інших авторів та опубліковані в сучасній науковій літературі.

Здобуті результати були представлені та обговорені на вітчизняних та міжнародних конференціях та опубліковані в провідних наукових виданнях. Основні положення та результати дисертації виступали темою доповідей на 5 міжнародних та 22 всеукраїнських наукових конференціях, у 7 наукових статтях, з них 1 у науковому фаховому виданні України та 6 – у наукових періодичних виданнях іноземних держав та України, що індексовані в міжнародних наукометричних базах даних.

Дисертація є завершеною науковою працею, а її оформлення відповідає встановленим вимогам МОН України.

Відсутність порушення академічної доброчесності. Кваліфікаційне дослідження є самостійною науковою працею автора. Висновки, рекомендації та пропозиції, що характеризують наукову новизну кваліфікаційного дослідження, одержані автором особисто. При використанні праць інших вчених для аргументації актуальних положень дослідження вказано посилання на відповідні праці.

Новизна дисертаційного дослідження.

- Вперше розроблено методи контрольованого молекулярного збирання поверхнево-активних макроініціаторів різної архітектури на основі поліоксазолінів і фторалкільних спиртів;

- Вперше проаналізовано закономірності реакцій передачі та обриву вільних радикалів, що утворюються гідроксильними групами поліоксазолінів і фторалкільних спиртів в окисно-відновних системах із сіллю Ce^{4+} та обривачами ланцюга;

- Вперше отримано поверхнево-активні блок-кополімери за умов ініціювання радикальної полімеризації поліоксазолінами та фторалкільними

спиртами в присутності солі Ce^{4+} , які містять незмінні блоки поліоксазолінів або фторалкільних спиртів та полімерні блоки контрольованої довжини;

- Вперше досліджено отримання блок-кополімерів шляхом обриву зростаючих полімерних ланцюгів молекулами поліоксазолінів і фторалкільних спиртів із стабільним нітрокисильним радикалом;

- Вперше отримано розгалужені та зіркоподібні розчинні у воді поверхнево-активні кополімери з ланцюгами поліоксазолінів і N-вінілпіролідону на основі діанової смоли та тригліцидилізоціанурату;

Практичне значення результатів дослідження. Одержані нові функціональні полімерні похідні пОкс блочної, гребенеподібної та розгалуженої архітектури та досліджені *in vitro* та *in vivo* як міцелярні носії в системах доставки протипухлинних терапевтичних засобів різної природи, доксорубіцин та нерозчинні у воді похідні тіозалідінонів та алкалоїдів берберину. Дослідження довели нетоксичність носіїв до інтактних та пухлинних клітин, відсутність імунної відповіді та одночасно високу протипухлинну ефективність, що обумовлює можливість зниження необхідної терапевтичної дози та відсутність негативних побічних наслідків терапії. Три-блок-кополімер ФС-блок-пНВП-блок-олігонуклеотид використаний як аналітичний реагент для селективного детектування певних бактерій *Pseudomonasputida* в їхніх сумішах методами люмінесцентної спектроскопії та мас-спектроскопії вторинних іонів.

Зазначу, що дисертаційна робота виконана на високому науковому рівні і свідчить про високу фахову та кваліфікаційну підготовку здобувача.

Є деякі зауваження стосовно змісту й оформлення дисертації:

1. В схемах стадій полімеризації (с. 67, рис.3.1 1 і 5 реакція, с. 73, рис.3.6, реакція 6.2, рис.4.3, с.107) загублені протони.
2. В схемі синтезу блок-кополімерів (рис.3.12 с.80) не позначено R і R₁.
3. В тексті (с.73) зазначається, що «однак внаслідок реакцій 1 і 2 зростає вміст малоактивних радикалів, утворюваних ФПЛ». Але які саме реакції 1 і 2, незрозуміло. Можливо реакції 4.1 і 4.2 (рис.3.6)?

4. На с.70 стверджується, що «Спектр продукту взаємодії поліоксазоліну та ТБН майже ідентичний спектру вихідного пОкс. З'являється лише одна смуга 1308 см^{-1} , якої немає в спектрі вихідного пОкс, але немає і в спектрі ТБН» і не пояснюється, сигналу якої групи вона належить і на що вказує?
5. Чим можна пояснити такий довгий індукційний період у 50 хв при полімеризації ВА в присутності пОкс (табл.3.10 с.85)?
6. Які переваги макроініціаторів, синтезованих в роботі, перед вже відомими, які використовуються у вододисперсійній полімеризації стиролу та інших відомих мономерів? В табл.6.1 доцільно було б навести кінетичні параметри для відомої ініціюючої системи (с.161) і порівняти їх.
7. В роботі згадується про одержання і використання координаційного комплексу міді з блоккополімерами, але не наведено його ймовірної будови, не показано, за рахунок яких груп і зв'язків він утворюється та не наведено доказів його утворення.
8. Не дуже вдале пояснення, наведене на с.164 «наявність фторвмісних фрагментів в полістиренових частинках підтверджується смугою при 1650 см^{-1} , яка відноситься до валентних коливань $\text{C}=\text{O}$ фрагменту піролідонового кільця». Це непрямий доказ наявності фторвмісних фрагментів, можливо потрібно не так формулювати це твердження.

З деяких недоліків даної дисертаційної роботи слід також відмітити:

Зустрічаються невдалі терміни (ланки низькомолекулярних вінілових мономерів, перфторвуглеці), технічні помилки (дифенілпікрілгідразин), реакція загибелі радикалів (а наведена реакція рекомбінації радикалів).

Зауваження, які було зроблено по ходу розгляду дисертації, не мають кваліфікаційного характеру і не впливають на загальну позитивну оцінку роботи.

Висновок про відповідність дисертації вимогам положень ДАК МОН України. Дисертаційна робота має закінчений характер, достовірність наведених даних визначається ретельністю виконання і використанням сучасних фізичних методів дослідження, а також теоретичних підходів. Розроблені автором наукові положення обґрунтовано.

Кваліфікаційна наукова робота «Полюксазолін- і фтороалкілвмісні поверхнево-активні макроініціатори та функціональні мікро- і наноструктури на їх основі» Волянюк Катерини Андріївни за актуальністю, науковою новизною, загальним переліком отриманих результатів, а також їх взаємозв'язком та повнотою їх викладу в журнальних публікаціях та апробацією цілком відповідає вимогам «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 №44 від 12 січня 2022 року №44 зі змінами, внесеними згідно з Постановою Кабінету Міністрів України №341 від 21 березня 2022 року, а також "Вимогам до оформлення дисертації, затверджених Наказом Міністерства освіти і науки України №40 від 12 січня 2017 року, а автор кваліфікаційної наукової роботи заслуговує присудження їй наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 10 «Природничі науки» за спеціальністю 102 «Хімія».

Офіційний опонент
завідувач кафедри хімії
високомолекулярних сполук
Київського національного
університету імені Тараса Шевченка,
доктор хімічних наук, професор

ІРИНА САВЧЕНКО