

РЕЦЕНЗІЯ

д.х.н., професора, професора кафедри органічної хімії
Національного університету «Львівська політехніка»

Когута Ананія Михайловича

на дисертаційну роботу «Формування двошарових біологічно активних
прищеплених полімерних покриттів»

Шимборської Яни Андріївни,

подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії
за спеціальністю 102 Хімія (галузь знань 10 Природничі науки)

Актуальність дисертаційної роботи. Створення «розумних» біологічно активних прищеплених полімерних покриттів є темою, що привертає значний інтерес у наукових і промислових дослідженнях. Ця галузь має великий потенціал для новаторських рішень у різних сферах застосування, таких як сенсорні системи, розробка методів боротьби з раком та іншими захворюваннями, медичні імплантати, антимікробні та противірусні покриття тощо. Сучасні дослідження та матеріали мають свої обмеження, що підкреслює важливість та актуальність проведення додаткових розробок у цій галузі. Подана дисертаційна робота присвячена створенню у дві стадії на неорганічних поверхнях двошарових біологічно активних прищеплених полімерних покриттів, що можуть взаємодіяти з біологічними об'єктами. Спершу було створено «чутливі» наношари на основі прищеплених кополімерних щіток, один з комономерів яких був відповідальним за температуро- та рН-чутливі властивості, а інші містили функційні групи, за допомогою яких на другій стадії було здійснено модифікацію поверхні прищепленими біологічно активними наношарами з гелеподібною структурою. Одержані двошарові полімерні наношари зберігають термочутливість, мають високі біосумісні властивості та є перспективними для застосування в тканинній інженерії. З огляду на вищенаведене тема поданої до захисту дисертації є, безумовно, сучасною й актуальною.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами. Тема дисертації відповідає науковому напрямку кафедри органічної хімії, де було виконано роботу: «Створення функціональних полімерів та наноматеріалів».

Також частину досліджень дисертантка провела під час стажування в Ягеллонському університеті (Польща) в групі проф. А.Будковського, у Гентському університеті (Бельгія) в групі проф. А.Скіртача.

Наукова новизна.

- У цій дисертаційній роботі вперше запропоновано процес формування на поверхнях амінованого скла нових «розумних» прищеплених кополімерних щіток, одержаних методом радикальної полімеризації «від поверхні» наступних пар мономерів: метилового етеру діетиленгліколь-монометакрилату й акриламід; N-ізопропілакриламід та 2-гідроксіетил-метакрилату; метилового етеру діетиленглікольмонометакрилату та 2-гідроксіетилметакрилату.
- Виявлено комплексний вплив температури та рН на змочуваність, товщину та морфологію прищеплених кополімерних наночарів з різним співвідношенням мономерних ланок у складі щіток. Встановлено біосумісні властивості першого прищепленого наночару на основі кополімерних щіток з використанням дермальних фібробластів людини та змогу маніпулювати морфологією клітин за різних температур.
- Вперше сформовано двошарові прищеплені біологічно активні наночари на основі багатфункціональних спиртів/амінів на поверхні температурочутливих прищеплених кополімерних щіток. З'ясовано вплив тривалості модифікації на товщину та термочутливі властивості двошарових полімерних покриттів.
- Виявлено підвищену біосумісність двошарових біологічно активних наночарів (життєздатність клітин >96%) і вплив різної пружності двошарових покриттів на механічні властивості ракових клітин карциноми підшлункової залози.

Достовірність отриманих результатів та обґрунтованість висновків.

Дисертаційні положення та висновки, які зробила Шимборська Яна Андріївна, характеризуються високим ступенем обґрунтованості та достовірності. Вони базуються на особистих дослідженнях авторки та відображають виявлені закономірності під час аналізу отриманих результатів. Результати роботи

повністю відображені у 20 наукових публікаціях, з них 5 статей у фахових закордонних виданнях, які входять до наукометричних баз даних.

Практична значимість роботи. Проведені експериментальні дослідження та зроблені висновки дозволяють розробити методики одержання нових двошарових біологічно активних прищеплених полімерних покриттів через поверхневу модифікацію біологічно активним наношаром з гелеподібною структурою «розумних» прищеплених кополімерних щіток. Розроблено оптимальний склад прищеплених кополімерних щіток на основі діетиленглікольмонометакрилату, N-ізопропілакриламід, акриламід, 2-гідроксіетилметакрилату, при якому зберігалися чи навіть посилювалися адаптивні властивості полімеру, а також іммобілізувалася необхідна кількість функціональних груп для прищеплення біологічно активних макромолекул. Термочутливість кополімерних щіток сильно залежить від співвідношення мономерних ланок у щітці і може зберігатися, зникати або змінюватися з LCST на UCST перехід. Отримані двошарові покриття можуть бути використанні у тканинній інженерії, у тому числі для отримання неушкоджених шарів тканинної природи, завдяки збереженню термочутливих властивостей, підвищеній біосумісності та зможі впливати на морфологію висіяних клітин. Дисертаційна робота виконана на високому науковому рівні, що свідчить про високу фахову та кваліфікаційну підготовку здобувача.

Аналіз змісту дисертаційної роботи. Дисертаційна робота складається з анотації українською й англійською мовами, вступу, 5 розділів, висновків, списку використаних джерел літератури (162 найменувань). Загальний обсяг дисертації становить 144 сторінки, містить 7 таблиць і 52 рисунки.

У **вступі** наведено актуальність теми, зв'язок роботи з науковими програмами та темами кафедри органічної хімії, сформульовано мету та завдання дисертаційної роботи, вказано об'єкт і предмет досліджень, перелічено методи досліджень, визначено наукову новизну одержаних результатів і їхнє практичне значення, наведено дані про апробацію й особистий внесок авторки, про структуру й обсяг дисертації.

У першому розділі дисертанткою проведено аналіз літературних джерел з опису сучасних температуро- та рН-чутливих полімерних систем, зокрема температуро- та рН-чутливих прищеплених полімерних щіток з критичними температурами розшарування, способів їхньої модифікації, властивостей і прикладів застосування.

Другий розділ присвячений синтезу та процесу модифікації термо- та рН-чутливих прищеплених полімерних щіток з утворенням двошарових біологічно активних полімерних покриттів, а також методам досліджень їхнього хімічного складу, товщини, змочуваності, морфології, впливу покриттів на ріст, морфологію, життєздатність і механічні властивості клітин двох типів клітинних ліній.

У третьому розділі описано методику синтезу та властивості температуро- та рН-чутливих прищеплених кополімерних щіток з нижньою критичною температурою розшарування LCST на основі мономерів: N-ізо-пропілакриламід, метилового етеру діетиленглікольмонометакрилату, акрил-аміду та 2-гідроксіетилметакрилату. Методом радикальної полімеризації з перенесенням атому були синтезовані три типи прищеплених кополімерних щіток з різним співвідношенням мономерних фрагментів і досліджено вплив хімічного складу на температуро- та рН-чутливі властивості. Підтвердження формування «розумних» полімерних щіток проводили за допомогою методів часопротіної вторинної йонної мас-спектрометрії та рентгенівської фотоелектронної спектроскопії. Було встановлено, що кополімерні щітки на основі полі(діетиленглікольмонометакрилату-ко-акриламід) з високою мольною часткою акриламід (>44%) мали підсилену інтенсивність відповіді змочуваності на зміну температури, а контактний кут змочування зростав на 45°, замість 17-18° для класичного LCST переходу. Термочутлива поведінка не супроводжувалася змінами товщини наночарів та їхньою морфологією, досліджені методами спектроскопії відбиття білого світла, еліпсометрії, атомно-силової мікроскопії. Крім того, цей тип покриттів виявляв «шизофренічну» поведінку на зміни температури та рН. Дослідження серії полімерних щіток на основі полі(діетиленглікольмонометакрилату-ко-

2-гідроксіетилметакрилату) та полі(N-ізопропілакриламиду-ко-2-гідроксіетилметакрилату), показали, що термочутливість нанопокриттів сильно залежить від їхнього складу і може зберігатися, зникати або змінюватися з LCST на UCST перехід для різних співвідношень мономерних ланок у полімерній щітці.

Четвертий розділ містить інформацію про біосумісність першого прищепленого наношару на основі температуро-чутливих кополімерних щіток і здатність впливати на морфологію дермальних фібробластів людини за різних температур. Ріст і життєздатність клітин було проаналізовано кількісно, виявлено залежності даних показників для різних типів покриттів і різного часу культивування фібробластів. Результати підтвердили, що жоден з досліджених типів кополімерних щіток не є цитотоксичним, а морфологія фібробластів людини може змінюватися від добре розпластаної до більш кулястої зі зниженням температури до 10°C.

П'ятий розділ подає результати методики формування двошарових біологічно активних прищеплених полімерних покриттів модифікацією першого наношару, що складається з термочутливих кополімерних щіток на основі полі(діетиленглікольмонометакрилату-ко-2-гідроксіетилметакрилату) з мольною часткою 2-гідроксіетилметакрилату 10% з реакційноздатними гідроксильними групами на поверхні, ковалентно прищепленими біологічно активними наношарами на основі 4-ArmPEG15K та 4-ArmPEG15K + PEG-3АРТ, зшитих у полімерну матрицю з гелеподібною структурою. Підтвердження формування покриттів проводилось за допомогою раманівської спектроскопії. Завдяки нетривалому часу модифікації (10 хвилин) двошарові біоактивні полімерні покриття проявляли термочутливі властивості, а їхня біосумісність зростала. Були проаналізовані морфологія, площа контакту, життєздатність і механічні властивості ракових клітин карциноми підшлункової залози, висіяних на двох видах двошарових покриттів і інкубованих протягом 48 годин.

Сформульовані **висновки** достатньо повно відображають вирішення завдань, які були поставлені в роботі, містять основні наукові та практичні результати дисертаційного дослідження.

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

Відсутність порушень академічної доброчесності. За результатами аналізу дисертаційної роботи та публікацій авторки жодних порушень академічної доброчесності не виявлено. Елементи фальсифікації чи фабрикації тексту в роботі відсутні.

Зауваження, питання, рекомендації до дисертації, що не знижують вагомості результатів роботи і не ставлять під сумнів висновки:

1. Чи вимірювали товщину шарів 3-APTES та 3-APTES+бромангідрид α -бромоізобутиратної кислоти, прищеплених до поверхні? У дисертації вказано, що це наночастиці. А чи вони насправді наночастиці, чи це мономолекулярні шари товщиною кілька ангстрем?
2. Яким чином контролювали процес ATRP? В обговоренні варто було б детальніше описати процес ATRP. Також у літературному огляді слід було б описати особливості, переваги та недоліки процесу ATRP.
3. Для формування прищеплених гідрогелів було використано дивінілсульфон. Чи не спостерігалось утворення неприщепленого гідрогелю в об'ємі через взаємодію DVS з поліетиленгліколями?
4. У дисертації трапляються окремі неточності та друкарські помилки.

Наведені вище зауваження не впливають на обґрунтованість наукових положень та висновків дисертації і не занижують наукової цінності одержаних результатів.

Висновок про відповідність роботи встановленим вимогам. Загалом дисертаційна робота Шимборської Яни Андріївни на тему «Формування двошарових біологічно активних прищеплених полімерних покриттів», подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 «Хімія», є завершеною науковою працею, у якій розв'язано актуальне науково-практичне завдання створення двошарових біологічно активних прищеплених полімерних покриттів, що мають термочутливі властивості та покращеною біосумісністю, з метою використання в тканинній інженерії та біомедичних

дослідженнях. Робота містить наукову новизну, результати достовірні і мають високе практичне значення, висновки обґрунтовані.

Дисертаційна робота Шимборської Яни Андріївни на тему «Формування двошарових біологічно активних прищеплених полімерних покриттів» відповідає вимогам Міністерства освіти і науки України №40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертації», постанові Кабінету Міністрів України №44 від 12.01.2022 р. «Порядок присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», зі змінами, внесеними згідно Постанови КМ №341 від 21.03.2022, а її авторка Шимборська Яна Андріївна заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 «Хімія» в галузі знань 10 «Природничі науки».

Рецензент
професор кафедри органічної хімії
Національного університету
«Львівська політехніка»,
доктор хімічних наук, професор

Ананій КОГУТ

Підпис д.х.н., проф. Когута А.М.
«ЗАСВІДЧУЮ»

Вчений секретар
Національного університету
«Львівська політехніка»



Роман БРИЛИНСЬКИЙ