

РЕЦЕНЗІЯ

доктора хімічних наук, старшого дослідника, с.н.с. кафедри органічної хімії Національного університету «Львівська політехніка», Мітіної Наталії Євгенівни на дисертаційну роботу «Формування двошарових біологічно активних прищеплених полімерних покриттів» Шимборської Яни Андріївни, яка здобуває науковий ступінь доктора філософії з галузі знань 10 «Природничі науки» за спеціальністю 102 «Хімія»

Актуальність теми виконаної роботи. В останні роки значно зріс інтерес до розробки біологічно активних поверхонь у зв'язку з їх незамінністю в багатьох областях. Приклади застосування включають медичні імпланти, які замінюють або покращують життєво важливі функції організму людини, біосенсори для біомедичної діагностики, антимікробні покриття тощо. Полімерні щітки привертають значну увагу при створенні біоактивних поверхонь завдяки своїм унікальним фізико-хімічним властивостям, універсальній архітектурі та простоті обробки. Полімерні щітки на основі полімерних амфіфілів особливо активно використовуються в тканинній інженерії. У цій галузі дуже важливо контролювати поведінку клітин/стовбурових клітин, таку як адгезія, проліферація, поширення, рухливість та диференціювання для регенерації тканин. І для ефективної роботи поверхонь із полімерними щітками їх необхідно правильно активувати або модифікувати перед введенням біоактивних молекул, що може бути досягнуто шляхом модифікації полімерних ланцюгів, а найбільш перспективним є створення, так званих, "градієнтних полімерних щіток", тобто структур, які мають різні властивості за висотою прищеплених до поверхні щіток. Представлена дисертаційна робота присвячена дослідженню процесу формування двошарових біологічно активних прищеплених полімерних покриттів та їхніх властивостей. Для створення покриттів в роботі розроблені та досліджені методи модифікації поверхні стимул-чутливих прищеплених полімерних щіток біологічно активними макромолекулами з метою

контрольованого впливу на біологічні об'єкти. Усе це робить представлену роботу сучасною й актуальною.

Оцінка змісту дисертації, її завершеність. Кваліфікаційна робота Шимборської Я.А. складається з анотацій українською та англійською мовами, вступу, п'яти розділів, загальних висновків, списку цитованих джерел із 162 найменувань.

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, способи модифікації та застосування температуро- та рН-чутливих прищеплених полімерних щіток з критичною температурою розшарування.

Другий розділ містить інформацію про процес синтезу та поверхневрі модифікації термо- та рН-чутливих прищеплених полімерних щіток з утворенням двошарових біологічно активних полімерних покриттів, методики проведення експериментів і вивчення властивостей отриманих полімерних матеріалів.

Третій розділ присвячено результатам досліджень хімічного складу, а також змочуваності, товщини, морфології поверхні прищеплених полімерних щіток за різних температур та значень рН у залежності від їх хімічної будови (співвідношення кономерів). Розроблено оптимальний склад прищеплених кополімерних щіток, при якому зберігалися чи навіть посилювалися адаптивні властивості полімеру, а також іммобілізувалася необхідна кількість функціональних груп для прищеплення біологічно активних макромолекул.

Четвертий розділ містить результати досліджень біосумісності термо- та рН-чутливих прищеплених полімерних щіток та можливість змінювати морфологію дермальних фібробластів людини (HDFn) за різних температур. Проаналізовано

залежності росту та життєздатності клітин для різних типів покриттів та часу культивування. Підтверджено відсутність цитотоксичного ефекту синтезованих покриттів, а також зміну морфології фібробластів при зниженні температури до 10 °С.

У **п'ятому розділі** представлені результати досліджень процесу формування двошарових прищеплених біологічно активних наночарів на основі багатофункціональних спиртів/амінів на поверхні температуро-чутливих прищеплених кополімерних щіток. Досліджено вплив часу модифікації на товщину та термочутливі властивості двошарових полімерних покриттів. Також вивчено взаємодію ракових клітин карциноми підшлункової залози (PANC-1) з двома видами двошарових прищеплених наночарів та їхній вплив на механічні властивості клітин.

Висновки повністю відображають основні наукові та практичні результати дисертаційного дослідження.

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

Достовірність та наукова обґрунтованість висновків та рекомендацій. У цьому дослідженні висновки 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 часопротіну вторинну йонну мас-спектрометрію та рентгенівську фотоелектронну спектроскопію, спектроскопію відбиття білого світла, еліпсометрію, атомно-силову мікроскопію, для аналізу структури синтезованих зразків та встановлення взаємозв'язку між хімічною структурою та температуро- та рН-чутливими властивостями «розумних» прищеплених полімерних щіток та двошарових біологічно активних прищеплених полімерних покриттів. Основні

положення й отримані наукові результати дисертаційного дослідження Шимборської Яни Андріївни достатньо повно висвітлені у 5 статтях у наукових міжнародних періодичних виданнях, що індексовані в міжнародних наукометричних базах даних (квартиль журналів Q1 та Q2); 15 тезах доповідей на вітчизняних і міжнародних конференціях та симпозіумах.

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 досліджений процес формування нових температуро- та рН-чутливих прищеплених полімерних щіток на неорганічних поверхнях, одержаних методом радикальної полімеризації «від поверхні», таких мономерів: метиловий етер диетиленглікольмонометакрилату (ОЕГМА), акриламід (ААм); N-ізопропілакриламід (NІПАМ) та 2-гідроксиетилметакрилат (ГЕМА), а також визначені основні закономірності цього процесу.
- Визначено взаємозв'язок між хімічним складом прищеплених полімерних щіток та комплексним впливом температури та рН на змочуваність, товщину та морфологію таких кополімерних щіток.
- Показано біосумісні властивості стимул-чутливих полімерних щіток з використанням дермальних фібробластів людини (HDFn) та можливість маніпулювати морфологією клітин за різних температур.
- Вперше досліджено процес формування двошарових біологічно активних наночарів на основі 4-ланцюгового поліетиленгліколю з кінцевими гідроксильними групами (4-ArmPEG15K) або його сумішшю із полі(етиленгліколь)-біс(3-амінопропіл)у з кінцевими аміногрупами (PEG-3APT) на поверхні температуро-чутливих прищеплених полімерних щіток.

Встановлено умови цілеспрямованого формування двошарових покриттів різної товщини та різної термочутливості.

- Показано, що розроблені при виконанні роботи двошарові покриття, мають підвищену біосумісність, а також показано, що пружність двошарових покриттів впливає на механічні властивості ракових клітин карциноми підшлункової залози (клітинна лінія *PANC-1*).

Практичне значення результатів дослідження. Розроблено методи синтезу «розумних» прищеплених полімерних щіток, один з комономерів яких є відповідальним за температуро- та рН-чутливі властивості, а інші містять функційні групи, за допомогою яких можна провести модифікацію поверхні біологічно активними макромолекулами на основі похідних поліетиленгліколю. Одержані двошарові наночастиці володіють високими цитосумісними властивостями та мають перспективи застосування для вирощування на них клітин, контрольованого росту та зміни морфології ростучих клітин, одержання цілісних тканин.

Зауваження стосовно змісту й оформлення дисертації. До роботи можна зробити зауваження, які не знижують вагомості роботи і не ставлять її висновки під сумнів:

1) Початок анотації не достатньо розкритий: для читача не зовсім зрозуміло чому присвячена дисертація, бракує конкретики.

2) У розділі 3 приводиться опис синтезу полімерних щіток (стор.60-62), в таблиці 3.1. приведені навіть завантаження в грамах. Доцільніше цей матеріал перенести в розділ 2, а таблицю (щоб читачеві було зрозуміло про які полімери йдеться мова) слід переформатувати і залишити мольний склад мономерних сумішей, умови синтезу (стор.63).

3) Рис.3.5: Не обговорюється чому зі збільшенням вмісту ланок акиламідів зменшується контактний кут змочування (при 5°C, початок вимірювання). (стор.69).

4) В таблиці 3.3 слід вказати температуру при якій були визначені значення нижніх і верхніх контактних кутів змочування та дати роз'яснення, що саме таке «нижній і верхній кут змочування». Невдале позначення (найменування) цих параметрів. Якщо це описання кутів змочування при різних температурах (до та після температури переходу), то так і слід їх називати: контактні кути змочування при верхній або нижній критичній температурі розчину. Чим пояснюються така динамічна зміна значень кутів змочування для кополімерів полі(ОЕГМА188-ко-ААм)⁴ та полі(ОЕГМА188-ко-ААм)⁵ (співвідношення мономерів при синтезі 12:48 мол та 6:54 мол відповідно) (стор.69-70)?

5) Чим пояснюється рН чутливість неіоногенного кополімеру акриламіда та олігоПЕГметакрилату? (стор.80). Може то дія не рН, а різної концентрації солей в буферних розчинах (про це згадується в роботі, але мимохіть (стор.84)? Чи не перевірялась поведінка полімерних щіток під дією різної концентрації неорганічних солей, наприклад, нітрату натрію (водний розчин цієї солі використовується для вимірювання молекулярної маси поліакриламідну віскозіметричним методом для запобігання міжмолекулярної взаємодії).

6) Не зовсім оправдано застосування такого сполучення слів як «шизофренічна поведінка». Дійсно в літературі подекуди трапляється дане словосполучення для опису поведінки властивостей досліджуваної системи. Але чи можна його використовувати як термін?

Вищевказані зауваження в цілому не знижують наукової і практичної цінності результатів дисертаційної роботи Шимборської Яни Андріївни. Це дослідження є самостійно завершеною працею. Зміст роботи – чіткий і зрозумілий, робота має важливе наукове значення та представляє значний практичний інтерес. Загальна характеристика дисертації — позитивна. Отримані автором результати достовірні, висновки обґрунтовані.

Висновок про відповідність дисертації вимогам положень ДАК МОН України. Кваліфікаційна наукова робота «Формування двошарових біологічно активних прищеплених полімерних покриттів» Шимборської Яни Андріївни за актуальністю, науковою новизною, загальним переліком отриманих результатів,

а також їхнім взаємозв'язком та повнотою їхнього 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 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».

Рецензент

с.н.с. кафедри органічної хімії

Національного університету

«Львівська політехніка»

доктор хімічних наук, старший дослідник



Наталія МІТІНА

Підпис д.х.н., с.н.с. Мітіної Н.С.

«ЗАСВІДЧУЮ»

Вчений секретар

НУ «Львівська політехніка»



Роман БРИЛИНСЬКИЙ