

РЕЦЕНЗІЯ

доктора хімічних наук, старшого дослідника, с.н.с. кафедри органічної хімії Національного університету «Львівська політехніка», Мітіної Наталії Євгенівни на дисертаційну роботу «Гідрогелеві желатинвмісні матеріали для медичних застосувань: синтез та дослідження» Майкович Ольги Володимирівни, яка здобуває науковий ступінь доктора філософії у галузі знань 10 – *Природничі науки* за спеціальністю 102 – *Хімія*.

Актуальність теми виконаної роботи. Гідрогелеві матеріали знаходять застосування в різних галузях нашого життя, таких як медицина, нафтовидобуток, сільське господарство, екологія, фармакологія та ін. Широке використання гідрогелів в медицині зумовлено їх біосумісністю з тканинами людського організму, тому вони використовуються при створенні матеріалів для перев'язування та лікування ран, предметів санітарно-гігієнічного призначення та носіїв лікарських препаратів, при отриманні контактних лінз, замінників тканин, таких як шкіра, хрящі, м'язи та ін. Гідрогелеві пов'язки на основі желатину все частіше використовуються при лікуванні ран через їх біосумісність, здатність підтримувати вологе середовище та потенціал для доставки ліків. Желатин отримують з колагену, що робить його високо біосумісним та біодеградабільним. Гідрогелі на його основі підтримують вологе середовище рани, що прискорює реепітелізацію та зменшує рубцювання. Також такі гідрогелі підтримують адгезію та проліферацію клітин, що корисно для загоєння ран. Дуже важливим є те, що в гідрогелі на основі желатину можуть бути завантажені антибіотики, фактори росту або протизапальні засоби для контрольованого вивільнення в місці рани. Желатин має внутрішні гемостатичні властивості, допомагаючи контролювати незначну кровотечу. Але незважаючи на всі переваги створення гідрогелевих медичних матеріалів на основі желатину існує низка невирішених проблем, що виникають при використанні таких матеріалів. Желатинові гідрогелі часто механічно слабкі і можуть легко деградувати чи ламатися, особливо у вологому чи динамічному

середовищі рани. Хоча біодеградабельність є перевагою, неконтрольована або надто швидка деградація може призвести до втрати структури до того, як рана загоїться. Деякі хімічні структуруючі агенти (наприклад, глутаральдегід), що використовуються для підвищення механічної міцності і стабільності, можуть бути цитотоксичними або викликати запалення. Чисті желатинові гідрогелі неефективно справляються з високим рівнем ексудату в ранах без додаткових абсорбуючих матеріалів. Суттєвим недоліком при отриманні гідрогелевих медичних виробів є багатостадійність синтезу та складна очистка цих структур від низькомолекулярних реакційних компонентів. Тому існує постійне завдання по удосконаленню існуючих гідрогелевих матеріалів з метою надання їм нових властивостей. Проведені дослідження, що представлені в даній дисертаційній роботі як раз спрямовані на усунення цих недоліків в медичних матеріалах на основі желатинових гідрогелів. Для створення гідрогелевих матеріалів на основі желатину авторкою розроблено методи синтезу в одну стадію, при якій не потрібно застосовувати регулятори водневого показника та додаткові ініціатори, крім того при синтезі не використовуються низькомолекулярні структуруючі агенти. Також в роботі досліджено методи формування композитних желатин-альгінатних гідрогелів. Ця суміш використана для загоєння ран і має високі механічні, біологічні та функціональні характеристики: альгінат посилює здатність вбирати ексудат, тоді як желатин підтримує вологі умови, які сприяють епітелізації і при загоєнні рани буде зменшуватися рубцювання. В результаті проведених досліджень отримано нові комбіновані гідрогелеві матеріали, вибрано оптимальний склад желатинвмісних гідрогелів із високими експлуатаційними характеристиками, які можуть бути використані для ефективної та спрямованої доставки лікарських препаратів.

Таким чином, дисертаційна роботи Майкович О.В., яка присвячена розробленню методів одержання (конструювання) та визначення параметрів синтезу гідрогелевих матеріалів на основі полімерів природнього походження (желатину, альгінату натрію) та олігомерних структуруючих агенів на основі

поліетиленгліколю відзначається новизною і є беззаперечно актуальною як в теоретичному, так і в прикладному аспектах.

Оцінка змісту дисертації, її завершеність. Дисертаційна робота Майкович Ольги Володимирівни включає анотацію українською та англійською мовами, вступ, шість розділів, висновки, список цитованих джерел із 270 найменувань. Загальний обсяг дисертації становить 204 сторінки, містить 27 таблиць та 51 рисунок.

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 проведено аналіз класифікації гідрогелів і природних полімерів, що застосовуються в біомедицині, зокрема желатину й альгілату натрію, які сприяють загоєнню ран. Описано основні методи фізичного та хімічного структурування гідрогелів, їхні переваги, обмеження та вимоги до медичних матеріалів. Розглянуто потенціал гідрогелів з контрольованим вивільненням лікарських речовин. Визначено мету дослідження — створення функціональних гідрогелевих систем для медичних застосувань.

У другому розділі описано вихідні речовини, методики синтезу гідрогелів і підходи до їхнього дослідження, включно зі статистичним аналізом результатів. Представлено застосовані експериментальні методи та аналітичні підходи до вивчення структури й властивостей матеріалів.

У третьому розділі досліджено процес синтезу гідрогелів із дигліцидиловими етерами поліетиленгліколів різної молекулярної маси. Оптимальним структуруючим агентом визнано дигліцидиловий етер на основі поліетиленгліколю з молекулярною масою 400 . Встановлено кінетичні особливості гідролізу дигліцидилового етеру на основі поліетиленгліколю з молекулярною масою 400, механізм його взаємодії з желатином та оптимальні

умови структурування. Вперше кількісно оцінено вплив молекулярної маси дигліцидилових естерів на структуру гідрогелю.

У четвертому розділі синтезовані гідрогелі на основі дигліцидилового етеру на основі поліетиленгліколю з молекулярною масою 400 характеризуються високою стабільністю, еластичністю, термічною стійкістю та біосумісністю. Підтверджено ковалентну структуру сітки гідрогелю та його пористу морфологію. Доведено ефективність контрольованого вивільнення анальгетиків і антисептиків, показано, що отримані матеріали перспективні для створення ранових пов'язок.

У п'ятому розділі розроблено комбіновані гідрогелі на основі желатину та альгінату натрію, які дозволяють зменшити загальну концентрацію полімерів на стадії отримання при збереженні їх оптимальних властивостей. Встановлено механічні, термостійкі та реологічні характеристики отриманих гідрогелів. Результати демонструють ефективне вивільнення лікарських засобів та задовільне набрякання в різних середовищах та підвищену ферментативну стійкість.

У шостому розділі розглянуто можливості використання гідрогелевих систем у ветеринарії, для створення сенсорних матеріалів і для лікування ран. Отримано армовані та двошарові гідрогелі з підвищеною міцністю та біосумісністю. Вперше створено рН-чутливі матеріали з флуоресцеїном для діагностичних цілей.

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.

Достовірність наукових результатів представленої роботи забезпечена використанням комплексу сучасних методик досліджень: ^1H ЯМР-спектроскопія, ультрафіолетова спектрофотометрія, інфрачервона спектроскопія, динамічне світлорозсіювання, ексклюзійна хроматографія (гель-

фільтраційна хроматографія), скануюча електронна мікроскопія, диференційна скануюча калориметрія, ротаційна віскозиметрія, реометрія динамічного зсуву, що викликає довіру до отриманих результатів.

Достовірність наукових результатів також забезпечена ретельним обговоренням одержаних експериментальних даних та їх співставленням з даними, відомими в сучасній науковій літературі.

Висновки базуються на ретельному аналізі обширних даних, використанні перевірених теоретичних моделей. Основні результати кваліфікаційної роботи добре аргументовані та підтверджені незалежними методами досліджень.

Основні положення й отримані наукові результати дисертаційного дослідження Майкович Ольги Володимирівни достатньо повно висвітлені у 34 друкованих працях, з них 4 статті у наукових періодичних виданнях, що індексовані в міжнародних наукометричних базах даних Scopus (дві з яких надруковані в журналах, що мають кварталі Q1 та Q2), 6 статей у наукових фахових виданнях України. Авторка має 2 патенти України на винахід, 4 патенти України на корисну модель. Також результати досліджень були представлені на міжнародних і всеукраїнських конференціях і авторкою надруковано 18 тез доповідей.

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.

Уперше запропоновано методику одностадійного синтезу гідрогелевих матеріалів на основі желатину підвищеної міцності, що ґрунтується на його структуруванні у водному середовищі за допомогою діоксиранових похідних поліоксиетиленгліколю без використання регуляторів рН чи додаткових реагентів, що дозволило уникнути очищення від залишкових сполук.

Розроблено новий підхід до отримання комбінованих гідрогелів, який реалізовано через структурування поліелектролітного комплексу желатин-альгінат натрію діоксирановими похідними поліоксиетиленгліколю, завдяки чому досягнуто покращення механічних властивостей гідрогелевих матеріалів.

Проведено дослідження гідролітичної стабільності діоксиранових похідних поліоксиетиленгліколю у водному середовищі із застосуванням ЯМР спектроскопії.

Виявлено залежності між фізико-хімічними та фізико-механічними характеристиками гідрогелів на основі желатину та желатин-альгінатних систем і їхнім складом, а також умовами проведення синтезу.

Уперше досліджено процеси біодеградації гідрогелів на основі желатину та желатин-альгінатних композитів, сформованих із застосуванням діоксиранових похідних поліоксиетиленгліколю, під впливом протеолітичного ферменту.

Вивчено закономірності вивільнення анальгетичних і бактерицидних препаратів із матриці синтезованих гідрогелевих систем.

Уперше синтезовано двошаровий желатин-поліакриламідний гідрогель, армований модифікованою поліпропіленовою сіткою на основі желатину, поліакриламиду та полі-N-гідроксиметилоакриламиду.

Розроблено новий склад і умови синтезу рН-чутливого гідрогелю, отриманого на основі форполімерів поліакриламиду та полі-N-гідроксиметилоакриламиду з дисперсною фазою кополіестеретеру флуоресцеїну.

Практичне значення отриманих результатів. На основі виявлених закономірностей і розробленої методики синтезу створено нові комбіновані гідрогелеві матеріали. Визначено оптимальні склади желатиновмісних гідрогелів, які характеризуються задовільними експлуатаційними властивостями та потенційно придатні для ефективного і цілеспрямованого вивільнення лікарських засобів.

Поєднання природних і синтетичних полімерів/олігомерів забезпечило підвищену біосумісність без викликання негативних реакцій з боку

біологічного середовища, а використання спеціальних агентів структурування сприяло стабільності гідрогелів у біологічних середовищах при фізіологічній температурі.

Показана перспектива застосування отриманих матеріалів у складі знеболювальних і антимікробних гідрогелевих пов'язок, масок і патчів для лікування уражень шкіри. Також розроблено гідрогелевий матеріал, придатний для виготовлення сенсорних пристроїв.

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

1) У третьому розділі автор (стор.78-80) досить багато уваги приділяє синтезу дигліцидиловому етеру ПЕГ. Однак, це комерційний продукт. Не зрозуміло: якщо автор пропонує новий метод синтезу біфункціонального ПЕГу, це треба було підкреслити аргументовано. А так, на мою думку, цей фрагмент краще було перенести в другий розділ, де описані методики синтезу речовин.

2) При формуванні структурованих гідрогелів при таких високих температурах, чи не спостерігалась денатурація желатину? (стор.95-96)

3) В роботі авторкою при дослідженні механізму утворення структурованого желатинового гідрогелю був використаний метод динамічного світлорозсіювання, на сторінці 97 написано: *«Процеси гелеутворення досліджували також методом динамічного світлорозсіювання (DLS). Аналіз проводився в різні моменти часу, але тільки до моменту перед повним структуруванням, поки реакційна суміш ще зберігала здатність розбавлятися водою і була можливість отримати 0,1 % водні розчини для проведення DLS-аналізу»*, але на сторінці 99 наведений графік (рис.3.12) *«Зміна розмірів частинок від часу прогріву при $T = 80\text{ }^{\circ}\text{C}$...»* і там наведені зміни розміру частинок за 1, 2 і 72 години, але за цей час (якщо подивитися на рис.3.11) система буде вже

дуже в'язкою і методом ДЛС розмір частинок вже неможна буде вимірювати, не зрозуміло як були проведені ці виміри? На мою думку в експериментальній частину (Розділ 2) слід було більш детально розписати методику вимірювання частинок в процесі гелеутворення. (стор.98).

4) На мій погляд, використання лише коефіцієнт регресії R^2 для вибору кінетичної моделі набрякання гідрогелів є недостатньо переконливим, окрім того, що представлені в таблиці 4.3 (стор.115) значення R^2 для всіх запропонованих моделі не настільки сильно відрізняються. Цілком можливо, що здійснюється змішаний механізм набрякання гідрогелів.

5) При дослідженні антимікробних властивостей в таблиці 4.8 (стор.132) та таблиці 5.10 (стор.162) слід було навести результати із мікробіологічних досліджень контрольних зразків, а саме, як діє хлоргексидин на мікроорганізми без гідрогелів. На мій погляд, це було би особливо корисне для дослідження зміни росту мікроорганізмів з часом (табл.5.10, стор.162).

6) У роботі зустрічаються незначні технічні огріхи. Вжитий термін «полімерна мережа» мені здається невдалим. Найчастіше використовують термін «полімерна сітка» (у Вікіпедії також використовується термін «полімерна сітка»). Деколи авторка називає «структуруючий агент» просто як «структуруючий» (я так розумію, що тут аналогія з англomовним терміном "cross linker")

Вищевказані зауваження в цілому не знижують наукової і практичної цінності результатів дисертаційної роботи Майкович Ольги Володимирівни. 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 «Гідрогелеві желатинвмісні матеріали для медичних застосувань: синтез та дослідження» Майкович Ольги Володимирівни 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.Є.

«ЗАСВІДЧУЮ»

Вчений секретар

НУ «Львівська політехніка»



Роман БРИЛИНСЬКИЙ