

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Майкович Ольги Володимирівни «Гідрогелеві желатинвмісні матеріали для медичних застосувань: синтез та дослідження», подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 Хімія (галузь знань 10 Природничі науки)

Актуальність тематики дослідження

Сучасний розвиток біомедичних технологій, фармацевтичної науки, регенеративної медицини та тканинної інженерії супроводжується зростаючим попитом на функціональні, біосумісні та безпечні матеріали, здатні виконувати широкий спектр завдань – від підтримки регенерації пошкоджених тканин до цільової доставки препаратів. У цьому контексті інноваційні полімерні системи, зокрема гідрогелеві матеріали, займають ключове місце, оскільки дозволяють створювати середовище, наближене до природного позаклітинного матриксу. Структура і властивості цих матеріалів у багатьох аспектах імітують м'які біологічні тканини, що робить їх особливо привабливими для використання у хірургії, дерматології, офтальмології, фармакології та інших галузях медицини.

Серед широкого спектру гідрогелевих матеріалів особливу увагу привертають системи на основі природних полімерів – таких як колаген та продукт його часткового гідролізу – желатин і альгінат натрію. Гідрогелі на основі цих біополімерів мають високу біосумісність, не викликають імунної відповіді, здатні сорбувати ранові виділення та можуть слугувати носіями ліків для локальної їх доставки.

Незважаючи на численні переваги, біополімерні гідрогелі мають також певні недоліки – недостатню механічну міцність, швидке набрякання і розчинення або прискорена деградація, чутливість до зовнішніх умов зокрема суттєві зміни властивостей із підвищенням температури. Для подолання цих обмежень використовують різні підходи, такі як модифікування полімерів для зміни їх функціональності або їх хімічне структурування біфункціональними сполуками. Структурування багатьох біополімерів завдяки наявності великої кількості активних функціональних груп відбувається доволі легко з

використанням традиційних агентів таких як глутаральдегід, формальдегід та ін. Але при цьому виникає низка проблем – пов'язаних з відомою токсичністю цих сполук, ускладненням синтезу через необхідність багатоетапного очищення продуктів, що знижує їх технологічність, економічну доцільність та прийнятність таких матеріалів як засобів медичного призначення.

Сьогодні надзвичайно актуальним є створення нових лікарських форм з підвищеною біодоступністю та пролонгованим і контрольованим вивільненням лікарських речовин, які, окрім всього, є зручними для синтезу та використання. Саме такому аспекту полімерної хімії присвячена дисертаційна робота Майкович Ольги Володимирівни у якій запропоновано науково обґрунтований підхід до створення нових біосумісних гідрогелевих систем на основі желатину та желатин-альгінатних композицій з використанням водорозчинних зшивальних агентів, зокрема, дигліцидилових етерів поліетиленгліколів, які забезпечують ефективне формування та стабілізацію гідрогелевої структури без застосування токсичних ініціаторів, регуляторів рН чи каталізаторів.

Дослідження пов'язане з актуальними проблемами сучасної медицини та фармації, зокрема з розробкою біосумісних гідрогелів з заданими функціональними властивостями. Робота виконана в рамках досліджень полімерної хімії та спрямована на подолання конкретних науково-технічних викликів у цій галузі. Її важливість підтверджена включенням до державних науково-технічних програм при виконання держбюджетних тем: «Розробка гідрогелевих засобів надання невідкладної допомоги при проникних пораненнях черевної порожнини в межах створення центру досліджень нових полімерних матеріалів для медицини», НФДУ № 0124U003832, (2024-2025); «Створення засобів медичного призначення на основі нових полімергібридних гідрогелевих систем для лікування та реабілітації військовослужбовців з терапевтичною та хірургічною патологією» ДБ № 0124U000727, (2024-2026); «Створення гідрогелевих засобів для воєнно-польової медицини і медицини катастроф та технології їх виробництва» ДБ № 0121U109521, (2021-2022); «Синтез магніточутливих модифікованих дисперсій гідрогелів з частинками типу ядро-оболонка як носіїв для біомедичних застосувань»

№0120U103816, 0119U101956 (2019-2020); «Функціональна мімікрія людської шкіри прищепленими до полімерної поверхні гібридними гідрогелями біополімерів для лікування її ушкоджень великої площі» (2018-2020), ДБ № 0118U000262, в яких авторка дисертаційної роботи була і є однією з виконавиць науково-дослідних робіт. Частина експериментальних досліджень отримана під час виконання гранту (MSCA4Ukraine грант ID 232572) за програмою «Дії Марії-Склодовської Кюрі» та неодноразового стажування в Інституті Молекул і Матеріалів в м. ЛеМан (Франція) та Уппсальському університеті (Швеція).

Розроблені в роботі методики синтезу гідрогелів є одностадійними, технологічно спрощеними, такими, що не передбачають очищення отриманих матеріалів, що робить їх перспективними для медичного використання.

Окрім цього, в роботі реалізовано підходи до створення композитних гідрогелевих матриць із заданими механічними, сорбційними та транспортними характеристиками, що дозволяє забезпечити пролонговане і контрольоване вивільнення біологічно активних речовин, таких як лікарські засоби чи антимікробні агенти.

Дисертаційна робота має вагому як теоретичну, так і практичну значущість, містить наукову новизну і може слугувати основою для подальших розробок в галузі біоматеріалів та тканинної інженерії.

Оцінка змісту дисертації

Дисертаційне дослідження включає анотації українською та англійською мовами, вступ, шість основних розділів, висновки, а також список використаних літературних джерел, що налічує 270 позицій. Загальний обсяг роботи становить 204 сторінки, з яких значну частину займає ілюстративний матеріал – 27 таблиць і 51 рисунок, що свідчить про глибоку експериментальну опрацювання теми.

У вступній частині авторка окреслює наукову проблематику, яка стала основою дослідження, обґрунтовує її актуальність, визначає мету й завдання роботи, об'єкт і предмет дослідження, обрані методичні підходи. Також наведено інформацію про наукову новизну, практичну цінність результатів,

ступінь апробації дослідження, особистий внесок здобувачки, а також структуру й обсяг дисертації.

У першому розділі представлено систематизований огляд сучасного стану досліджень у галузі гідрогелевих матеріалів на основі природних полімерів, зокрема желатину та альгінату натрію. Розглянуто їх властивості, методи фізичної й хімічної модифікації, вимоги до медичних гідрогелів та їх застосування в системах контрольованого вивільнення лікарських речовин. На основі проведеного огляду літератури сформульовано мету дослідження.

Другий розділ присвячено опису характеристик вихідних речовин, які використовувались у роботі, розроблених методик синтезу вихідних речовин, а також методики досліджень і використаних аналітичних інструментів.

У третьому розділі детально розглянуто синтез гідрогелів на основі желатину при структуруванні дигліцидиловими естерами поліетиленгліколю різної молекулярної маси. Встановлено оптимальні умови структурування, зокрема ефективність використання PEGDE з молекулярною масою 500 (PEGDE500). Визначено кінетику гідролізу та механізм хімічного зшивання, побудовано модель гелеутворення та вперше кількісно оцінено вплив молекулярної маси агента на властивості утвореного гідрогелю. Встановлено вихідні умови для синтезу гідрогелів при структуруванні желатину у водному середовищі за використання дигліцидилового етеру поліоксиетиленгліколю - температуру, концентрацію, діапазон співвідношень та тривалість синтезу.

Четвертий розділ містить результати всебічного аналізу фізико-хімічних і біологічних властивостей гідрогелів отриманих на основі желатину та PEGDE500. Показано, що гель фракція, ступінь набрякання, та пористість залежать від вмісту структуруючого агенту і визначено, що при співвідношенні желатину до PEGDE500 як 5 до 1 отримуються гідрогелі з найвищими експлуатаційними характеристиками. Досліджено моделі вивільнення лікарських засобів, підтверджено антимікробну активність препаратів що дозволяє передбачати можливість їх використання як ранозагоювальних покриттів.

У п'ятому розділі висвітлено результати досліджень комбінованих гідрогелевих матеріалів, отриманих на основі суміші желатину з альгінатом натрію. Встановлено, що водорозчинні поліелектролітні комплекси цих біополімерів які можна отримати при $pH=6,5$ за співвідношення желатин – альгінат натрію як 9 до 1 здатні до структурування діоксирановим структуруючим агентом з утворенням гідрогелів. Такий підхід, дозволив отримувати матеріал, який на відміну від гідрогелів желатину описаних в попередньому розділі отримується при нижчих загальних концентраціях гелеутворювачів, а також характеризується покращеними фізико-механічними властивостями при фізіологічній температурі та має підвищену стійкість до ферментативного деградування. Наведено дослідження закономірностей вивільнення знеболювальних лікарських препаратів з використанням дифузійної комірки Франца, а також антимікробну дію хлоргексидину зі складу гідрогелю до штамів поширених патогенних мікроорганізмів в експериментах *in vitro*.

Шостий розділ присвячений прикладному аспекту дослідження – можливостям використання створених матеріалів у ветеринарії та медичних технологіях, зокрема із залученням полімерних систем на основі поліакриламідів та полі-N-гідроксиметилакриламідів.

Висновки дисертаційної роботи повною мірою відображають досягнення поставленої мети, узагальнюють основні наукові та практичні результати дослідження.

Робота є цілісною завершеною науковою працею, оформленою відповідно до чинних вимог Міністерства освіти і науки України.

Наукова новизна одержаних результатів

У дисертаційній роботі вперше встановлено взаємозв'язок між структурними характеристиками дигліцидилових етерів поліетиленгліколю різної молекулярної маси та ефективністю хімічного структурування ними желатину в гідрогелевій матриці. Вперше, методом 1H ЯМР спектроскопії, досліджено гідролітичну стійкість діоксиранових похідних поліоксиетиленгліколю у водному середовищі. Розроблений метод формування

гідрогелевих матеріалів на основі желатину, який передбачає його структурування у водному середовищі діоксирановими похідними поліоксиетиленгліколю без залучення регуляторів водневого показника чи інших додатків, що дало можливість проведення синтезу в одну стадію без етапу очищення від непрореагованих сполук.

Вперше показано, що фізико-механічні та термічні властивості комбінованих желатин-альгінатних гідрогелів визначаються складом поліелектролітного комплексу у якому реалізується максимальний потенціал іонних взаємодій між двома біополімерами та вмістом діоксиранового похідного поліетиленгліколю. Завдяки формуванню зв'язків різних типів (ковалентних, іонних, електростатичних) досягається оптимальний баланс між механічною міцністю при підвищеній температурі (37°C) зі збереженням параметрів набрякання та біостійкості при суттєво нижчій концентрації полімерної складової гідрогелю аніж у гідрогелі желатину.

Науково обґрунтовано та доведено експериментально можливість застосування синтезованих композитних гідрогелів як матриць для інкапсуляції та контрольованого вивільнення антисептичних препаратів, зокрема хлоргексидину біглюконату. Вперше встановлено параметри кінетики вивільнення знеболювальних лікарських засобів із желатинвмісних гідрогелів, що мають потенціал для створення ефективних ранозагоювальних покриттів. Вперше розроблено склад та умови отримання рН чутливого гідрогелевого матеріалу на основі поліакриламідного гідрогелю структурованого багатоцентровим структуруючим агентом полі-N-гідроксиметилоакриламідом в який інкорпоровано кополіестеретер флуоресцеїну, що здатний до зміни коефіцієнту світлопропускання при зміні рН-середовища. Також розширено наукові уявлення щодо створення та застосування модифікованих гідрогелів на основі комбінацій желатину та поліакриаміду у ветеринарній медицині та як носіїв біоактивних речовин.

Практичне значення роботи

Результати дослідження мають вагоме практичне значення для розроблення біосумісних гідрогелевих матеріалів з контрольованими

властивостями для медичних і ветеринарних застосувань. Сформульовано рекомендації, щодо вибору складу та умов синтезу гідрогелів залежно від цільового використання – як пов'язок, імплантатів або засобів для локалізованої доставки ліків.

Встановлено оптимальні співвідношення компонентів (зокрема, желатину, PEGDE500 і альгінату натрію), що забезпечують задані параметри набухання, деградації, механічної міцності та біологічної активності. Ці результати можуть бути використані у практиці прикладної фармації та медицини.

Обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій

Усі наукові положення, висновки та рекомендації, наведені в дисертаційній роботі Ольги Майкович, є новими, теоретично і експериментально обґрунтованими, логічно послідовними і ґрунтуються на великому масиві експериментальних даних, отриманих з використанням сучасних хімічних та фізико-хімічних методів, з аналізом, що базується на класичних засадах хімії високомолекулярних сполук та полімерних композиційних матеріалів тому їх достовірність сумнівів не викликає.

Для досліджень та характеристик полімерних матеріалів використано сучасні фізико-хімічні методи:

Достовірність та обґрунтованість викладених у дисертації наукових положень та висновків забезпечується фаховим вибором та застосуванням апробованих та надійних експериментальних методів синтезу та дослідження кополімерних матеріалів (^1H ЯМР спектроскопія, ІЧ спектроскопія у варіанті порушеного повного відбиття ATR-FTIR, УФ-спектроскопія, спектрофотометрія, ексклюзійна хроматографія, термогравіметрія, скануюча електронна мікроскопія, ротаційна та осциляторна віскозиметрія та модельні дослідження вивільнення біологічно-активних сполук у дифузійній комірці Франца, а також біологічні тести (цитотоксичність, антимікробна активність, результати яких добре узгоджуються між собою, всебічним кваліфікованим аналізом одержаних даних, що підтверджується високим рівнем і обсягом

наукових публікацій, успішною апробацією матеріалів дисертації на міжнародних та вітчизняних наукових конференціях.

Повнота викладення результатів в опублікованих працях

Основні наукові результати та положення дисертації відображено у 34 опублікованих роботах. Серед них 4 статті у наукових журналах, що входять до міжнародних наукометричних баз даних (Scopus); 6 статей, опублікованих у фахових наукових виданнях України; 2 патенти України на винахід та 4 патенти України на корисну модель; 18 тез доповідей, представлених на міжнародних і всеукраїнських наукових конференціях.

Це свідчить про належну апробацію матеріалів дисертаційної роботи, їх актуальність і значущість для наукової спільноти.

Відсутність порушень академічної доброчесності

За результатами аналізу змісту дисертаційної роботи, наукових публікацій та літературних джерел дослідження не виявлено жодних ознак порушення принципів академічної доброчесності. У дисертації відсутні випадки плагіату, фальсифікації або фабрикації результатів. Всі дані, що наводяться, супроводжуються належними посиланнями на джерела, а результати досліджень підтверджено власними експериментальними матеріалами здобувачки.

Таким чином, робота відповідає етичним вимогам, встановленим чинним законодавством України та нормативними актами закладу вищої освіти щодо дотримання академічної доброчесності.

Зауваження і побажання до роботи:

Хоча представлена кваліфікаційна робота виконана на високому науковому рівні, до неї можна висунути кілька зауважень.

1. У вступі до дисертаційної роботи не дуже вдало сформульовано об'єкт і предмет дослідження. Об'єкт (це має бути галузь знань дослідження) названо "об'єктами дослідження" (С. 30), а предмет краще розширити як "Синтез і дослідження гідрогелевих матеріалів на основі желатину та діоксиранових похідних поліоксиетиленгліколів", що близько до теми дисертації.

2. Перев'язувальні матеріали зазнають дії різних сил, таких як розрив, стискання та розтягнення. Хоча в дисертації наведено результати випробувань на стиск, бракує даних щодо міцності на розрив.

3. З тексту дисертації не зрозуміло, чи можуть отримані в роботі гідрогелі доставляти гідрофобні молекули? Якщо ні, то чи можна їх модифікувати для цього? Обговорення цього питання може розширити потенційне застосування отриманих матеріалів, оскільки близько 60 % сучасних ліків є гідрофобними.

4. В роботі розглянуто два основних типи гідрогелів різного складу желатинового (розділ 4) та желатин-альгінатного (розділ 5), але не наведено чіткого порівняння властивостей цих двох матеріалів.

5. Чим зумовлені високі значення енергії активації гідролізу епоксидної групи структуруючого агенту PEGDE 500 порівняно з модельними системами епоксид-амін (С. 88)?

Водночас зазначені зауваження мають переважно характер побажань і ні в якій мірі не знижують загальної наукової цінності роботи, яка виконана на високому експериментальному і теоретичному рівні та не впливають на її основні результати та висновки.

Висновок про відповідність дисертації вимогам МОН

Дисертаційна робота Майкович Ольги Володимирівни є завершеним самостійним науковим дослідженням, яке присвячене створенню гідрогелевих желатинвмісних матеріалів медичного призначення. Актуальність дослідження зумовлена зростаючою потребою у безпечних, біосумісних і функціонально ефективних матеріалах для сучасної медицини – зокрема, для догляду за ранами, тканинної інженерії та створення біоактивних покриттів. Використання желатину як основного полімеру є обґрунтованим завдяки його доступності, біорозкладності, наявності функціональних груп для модифікації та високій сумісності з клітинними структурами.

Наукова новизна дисертаційної роботи полягає у розробці та дослідженні гідрогелевих композицій на основі желатину структурованого діепоксидом поліетиленгліколю, з можливістю контролю властивостей матеріалів за рахунок варіювання складу і умов синтезу. Отримані результати мають практичне

значення та демонструють перспективність запропонованих матеріалів у медичних застосуваннях.

Робота відповідає всім вимогам до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії. Високий науковий рівень дослідження підтверджується відповідною кількістю публікацій, апробацією результатів на конференціях та наявністю патентів.

За змістом, науковими результатами, ступенем обґрунтованості висновків, рівнем експериментального виконання, практичною значущістю, а також за відповідністю критеріям академічної доброчесності, дана робота повністю відповідає вимогам до оформлення дисертацій згідно з Наказом МОН України № 40 від 12 січня 2017 року, порядку присудження ступеня доктора філософії, затвердженим постановою Кабінету Міністрів України № 44 від 12 січня 2022 року (зі змінами і доповненнями), а також вимогами регламентуючих документів Міністерства освіти і науки України до дисертацій доктора філософії.

Авторка дисертації Майкович Ольга Володимирівна заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 – Хімія (галузь знань 10 – Природничі науки).

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 Олени Ігорівни засвідчую:

Вчений секретар
Львівського національного
університету імені Івана Франка



Ольга ГРАБОВЕЦЬКА