

РЕЦЕНЗІЯ

на дисертаційну роботу **Волянюк Катерини Андріївни**
на тему **«Поліоксазолін- і фтороалкілвмісні поверхнево-активні
макроініціатори та функціональні мікро- і наноструктури на їх основі»**
представлену на здобуття наукового ступеня доктора філософії
за спеціальністю 102 «Хімія» з галузі знань 10 «Природничі науки»

1. Актуальність теми роботи. Полімерна хімія в сучасному світі дозволяє створювати нові матеріали з різноманітними бажаними властивостями. Активний розвиток цієї галузі є необхідним у зв'язку з ростом потреби в інноваційних матеріалах для різних галузей, зокрема, медицини, ветеринарії, фармації.

Поліоксазоліно- та фторовмісні полімери виділяються серед інших через свої унікальні властивості. Поліоксазоліни знаходять застосування у біохімічних, біологічних та медичних дослідженнях завдяки біосумісності і низькій токсичності для створення нових біоматеріалів та лікарських препаратів. Їх використовують у розробці носіїв для доставки лікарських препаратів та їх контрольованого вивільнення, для зменшення побічних ефектів, у сфері імунотерапії для посилення імунного відгуку. Поліоксазоліни можуть слугувати матеріалами для виробництва біосенсорів та діагностичних систем, що допомагає в ранньому виявленні хвороб та контролі за станом здоров'я.

Фторовмісні полімери також виявляють широкі можливості в біологічних та медичних галузях. Їх виняткова хімічна стійкість та водонерозчинність роблять їх ідеальними матеріалами для створення біосенсорів та аналітичних пристроїв, що вимагають точних вимірювань в агресивних середовищах для виробництва біосенсорів. Фторовмісні полімери можуть бути використані в медичних пристроях, таких як стенти та імпланти, завдяки їхній стійкості до біологічних рідин та тканин. Це сприяє покращенню тривалості та безпеки медичних втручань. За допомогою фторовмісних полімерів можна створювати нанокомпозитні матеріали для контрольованого вивільнення лікарських речовин, що є важливим у розробці нових стратегій лікування різних захворювань.

Таким чином створення та дослідження поліоксазоліно- та фторовмісних полімерів є важливою складовою сучасної полімерної науки та відкриває нові можливості для створення ефективних та інноваційних матеріалів, а тема, обрана для дисертаційної роботи є актуальною.

2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Тема дисертаційної роботи відповідає науковому напрямку кафедри органічної хімії Інституту хімії та хімічних технологій Національного Університету «Львівська політехніка». Дисертація виконана 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), гранту 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.), спільних проєктів «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)).

3. Оцінка змісту дисертації, її завершеність. Кваліфікаційна робота Волянюк К.А. складається з анотацій українською та англійською мовами, вступу, 6 розділів, загальних висновків, списку цитованих літературних джерел (259 найменувань) та 4 додатків. Повний обсяг роботи складає 214 сторінок, містить 120 рисунків та 44 таблиці.

У **вступі** обґрунтована актуальність теми дисертаційної роботи. Проведено аналіз поточного стану проблем, пов'язаних з темою дисертації, і сформульовано мету та завдання дослідження. Наведено інформацію щодо об'єктів, предметів та методів досліджень, а також висвітлено наукова новизна та практичне значення роботи. Означено особистий внесок автора в роботу, а також надано інформацію про апробацію отриманих результатів і публікації з даної теми.

У **першому розділі** наведено аналіз літературних джерел, які розглядають синтез, властивості та застосування поліамфіфілів складної архітектури з природними та синтетичними ланцюгами чи фрагментами. Особливу увагу приділено матеріалам, одержаним з використанням поліоксазолінів та перфторалкільних сполук, які містять бічні та кінцеві реакційні групи. Також розглянуто одержання та застосування функціональних супрамолекулярних міцелярних структур та наночастинок, отриманих на основі цих матеріалів.

У **другому розділі** наведено інформацію про використані реагенти, експериментальні методики синтезу, очищення та характеризування полімерів та функціональних наноструктур, систем доставки ліків та олігонуклеотидів, кінетичних та структурних досліджень і розрахунків.

Оригінальну частину роботи викладено в наступних чотирьох главах. Оцінюючи оригінальні розділи дисертації в цілому, хочу відзначити, що експериментальна частина роботи добре спланована та систематизована.

Третій розділ присвячено результатам досліджень синтезу та структурних характеристик нових поверхнево-активних макроініціаторів на основі поліоксазолінів. Досліджено синтез лінійних блоккополімерів поліоксазолінів, блочно-розгалуженої та розгалуженої архітектури, гребенеподібних та блочно-гребенеподібних кополімерів із поліоксазоліновими

ланцюгами, отриманих через радикальні та нерадикальні реакції за участю гідроксильних та пероксидних груп. Розроблено метод отримання телехелатних похідних поліоксазолінів, які було використано для синтезу поліоксазолінвмісних блок-кополімерів. Досліджено синтез та властивості поверхнево-активних гребенеподібних кополімерів з бічними ланцюгами поліоксазолінів, отриманих кополімеризацією поліоксазолінвмісного макромеру з функціональними вінільними мономерами. Досліджено взаємодію епоксидних груп та кополімеру N-вінілпіролідону з поліоксазоліном для отримання поверхнево-активних блок-кополімерів.

У **четвертому розділі** представлені результати досліджень синтезу, модифікації та структурних, молекулярно-масових характеристик полімерів і супрамолекулярних структур, що містять блоки фтороалкільних спиртів.

У **п'ятому розділі** представлені результати досліджень колоїдно-хімічних властивостей похідних поліоксазолінів фтороалкільних спиртів та нано і мікроструктур на їхній основі. Досліджено розміри і морфологію утворених ними супрамолекулярних структур. Застосовано методи динамічного світлорозсіювання, малокутового рентгенівського розсіювання та вимірювання поверхневого натягу. Визначено, що колоїдно-хімічні характеристики і морфологія структур залежать від природи та довжини блоків та бічних ланцюгів поліоксазолінів та фтороалкільних спиртів, а також від будови полімерів.

У **шостому розділі** представлені шляхи практичного використання нових функціональних поверхнево-активних полімерів та супрамолекулярних структур на основі поліоксазолінів та фтороалкільних спиртів. Досліджено утворення міцелярних комплексів з протипухлинними препаратами на основі різних поліоксазолінвмісних полімерів, а також їхню ефективність як стабільних систем доставки. Підтверджено відсутність токсичності та високу терапевтичну ефективність комплексів. Застосовано блок-кополімер фтороалкільний спирт-блок-полі(N-вінілпіролідон)-блок-олігонуклеотид для селективного визначення мікроорганізмів. Досліджено вододисперсійну полімеризацію стирену у присутності блок-кополімерів поліоксазолінів та фтороалкільних спиртів. Показано необхідність використання додаткового емульгатора для підвищення швидкості та конверсії полімеризації. Показано, що ініціювання вододисперсійної полімеризації координаційними металокомплексами призвело до утворення стабільних дисперсій частинок «ядро-оболонка» з високою ефективністю та швидкістю.

Сформульовані висновки достатньо повно відображають вирішення задач, що були поставлені у роботі, містять основні наукові та практичні результати дисертаційного дослідження.

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

4. Наукова новизна основних результатів дисертаційної роботи. Наукова новизна основних результатів дисертаційної роботи полягають в тому,

що:

- Вперше розроблено методи контрольованого молекулярного збирання функціональних поверхнево-активних макроініціаторів різноманітної будови з використанням похідних поліоксазолінів і фторалкільних спиртів, а саме: поверхнево-активних макроініціаторів блочної, гребенеподібної, розгалуженої та блочно-розгалуженої архітектури та супрамолекулярні структури на їхній основі.

- Розроблено та досліджено нові підходи до отримання гребенеподібних поверхнево-активних кополімерів із карболанцюговим основним ланцюгом та бічними ланцюгами поліоксазоліну: і. приєднанням молекул поліоксазоліну до бічних епоксидних груп кополімеру поліпероксидко-гліцидилметакрилат; ii. реакцією кополімеризації поліоксазолінвмісного макромеру з функціональними вінільними мономерами. Визначено ефективні константи кополімеризації та параметри мікроструктури кополімерів і встановлено, що в результаті дифузійного контролю полімеризації кополімери містять блоки з ланок низькомолекулярних вінільних мономерів, розділені поодинокими ланками макромеру.

- Досліджено закономірності реакцій передачі та обриву за участю поліоксазолінів і фторалкільних спиртів у окисно-відновних системах із сіллю Ce^{4+} у присутності функціональних передавачів ланцюга та 2-метил-2-нітрозопропану та отримано їхні телехелатні похідні з кінцевими пероксидною та епоксидною групами та стабільним нітроксильним радикалом.

- Вперше отримано розгалужені та зіркоподібні розчинні у воді поверхнево-активні кополімери з ланцюгами поліоксазолінів і N-вінілпіролідону на основі діанової смоли та тригліцидилізоціанурату, а також супрамолекулярні структури на їхній основі.

- Досліджено дисперсійну полімеризацію стирену у присутності поверхнево-активних похідних поліоксазоліну і ФС без та у присутності додаткового емульгатора. Показано, що ініціювання полімеризації координаційним комплексом Купруму з блоком олігопероксиду в молекулі блок-кополімеру поліоксазоліну відбувається з високими швидкістю та виходом полімерних дисперсій. та приводить до утворення полімерних наночастинок будови «ядро-оболонка». Досліджено колоїдно-хімічні характеристики отриманих полімерних наночастинок.

5. Практичне значення одержаних результатів. Синтезовану у роботі нові функціональні полімерні похідні поліоксазоліну гребенеподібної та розгалуженої будови були досліджені *in vitro* та *in vivo* як міцелярні носії для доставки протипухлинних терапевтичних засобів – водонерозчинного похідного тіазалідінону та алкалоїду берберину. Дослідження довели нетоксичність носіїв на основі похідних поліоксазоліну до інтактних та пухлинних клітин, відсутність імунної відповіді та одночасно високу протипухлинну ефективність, що дозволить зменшити необхідну терапевтичну

доза та забезпечить відсутність негативних побічних наслідків терапії.

Три-блок-кополімер – похідне фтороалкільних спиртів-блок-полівінілпіролідон-блок-олігонуклеотид використано як аналітичний реагент для селективного детектування певних бактерій *Pseudomonasputida* в їхніх сумішах методами люмінесцентної спектроскопії та мас-спектроскопії вторинних іонів. Ініціюванням макроініціаторами похідними пОкс та ФС блочної будови вододисперсійної полімеризації отримано полімерні нано- та мікрочастинки будови «ядро-оболонка» з контрольованими розміром, розподілом за розміром та функціональністю оболонки, які можуть бути використані як аналітичні реагенти для діагностики та маркери патологічних клітин.

6. Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень та висновків. Достовірність та наукова обґрунтованість висновків та рекомендацій у даній роботі ґрунтуються на ретельному аналізі чисельних даних, застосуванні перевірених теоретичних моделей та узгодженні результатів із експериментальними та теоретичними даними інших науковців. Підтвердження основних висновків та результатів кваліфікаційної роботи проведена з відповідною повнотою, враховуючи як експериментальні, так і теоретичні дані, отримані за допомогою сучасних приладів та сучасних методів досліджень. Під час досліджень використані сучасні методи: дилатометрія, гравіметрія, ІЧ та ^1H , ^{19}F ЯМР спектроскопія, елементний та функціональний аналіз, газо-рідинна хроматографія, фотоколориметрія, мас-спектрометрія, визначення поверхневого натягу методом Ребіндера, динамічне світлорозсіювання (ДСР), проникна електронна мікроскопія (ТЕМ), малокутове рентгенівське розсіювання (МРР), нанорозмірна вторинна іонна мас-спектрометрія (NanoSIMS), кондуктометрія, турбідиметрія. Токсичність та терапевтичну дію водних систем доставки препаратів досліджували *in vitro*/

7. Повнота викладення результатів роботи в опублікованих працях. Основні положення дисертації повністю відображені у 34 друкованих працях, з них 1 стаття у науковому фаховому виданні України, 6 статей у фахових виданнях, які входять до міжнародних наукометричних баз Scopus та Web of Science, 27 тез доповідей.

8. Апробація

Основні положення та результати дисертаційної роботи доповідалися, обговорювалися і були схвалені на 5 Міжнародних та 22 Всеукраїнських наукових конференціях.

9. Відсутність (наявність) порушення академічної доброчесності.

За результатами аналізу дисертаційної роботи та публікацій автора порушення академічної доброчесності не виявлено. Елементи фальсифікації чи фабрикації тексту в роботі відсутні.

10. Питання, зауваження та побажання до дисертації, які не знижують вагомості результатів роботи, не ставлять під сумнів висновки та не є принциповими:

1. У літогляді бажано було би навести рисунки або схеми реакцій або процесів, які обговорюються.

2. Бажано було би проаналізувати процес емульгування під час дисперсійної полімеризації стирену з одночасним використанням іоногенного емульгатора Е-30 та стабілізаторів триблок кополімерів на основі діанової смоли та поліоксазоліну або полівінілпіролідону та поліоксазоліну. Чому швидкість дисперсійної полімеризації збільшується з використанням Е-30?

3. Невдалим є вираз «ініціювання вододисперсійної полімеризації, вторинними гідроксильними групами» (стор. 167 та інші). До того вираз «вторинні гідроксильні групи» не є коректним (стор. 165, 166, 167 та інші).

4. Бажано пояснити, за рахунок яких взаємодій та зв'язків утворюються комплекси досліджуваних кополімерів з лікарськими препаратами *Less 3833* та берберином? Та чому відбувається таке потужне збільшення токсичності *Less 3833* щодо пухлинних клітин у комплексах, і не збільшується у комплексах доксорубіцину або берберину?

5. Є побажання використовувати назви сполук за номенклатурою IUPAC.

6. Інколи зустрічається неточності у використанні аббревіатур.

Однак відзначені недоліки не знижують актуальності, достовірності й оригінальності одержаних в дисертаційній роботі результатів, їхнього практичного значення, не ставлять під сумнів достовірність і обґрунтованість основних положень, які виносяться на захист.

Загальний висновок. Загалом, дисертаційна робота Волянчук Катерини Андріївни на тему «Поліоксазолін- і фтороалкілвмісні поверхнево-активні макроініціатори та функціональні мікро- і наноструктури на їх основі» представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 «Хімія» є завершеною науковою працею, у якій розв'язано актуальне науково-практичне завдання щодо створення методів контрольованого синтезу нових поліоксазолін- і фтороалкілвмісних поверхнево-активних макроініціаторів із заданими архітектурою, структурними і молекулярно-масовими характеристиками та функціональними мікро- і наноструктур на їхній основі для застосування як носіїв терапевтичних засобів та маркерів патологічних клітин і мікроорганізмів цілком відповідає вимогам, які ставлять до дисертацій докторів філософії.

Робота містить наукову новизну, результати, отримані дисертанткою достовірні, мають практичне значення. Висновки – обґрунтовані.

Вважаю, що дисертаційна робота Волянчук Катерини Андріївни на тему «Поліоксазолін- і фтороалкілвмісні поверхнево-активні макроініціатори та

функціональні мікро- і наноструктури на їх основі» за актуальністю, науковою новизною, загальним переліком отриманих результатів, а також їх взаємозв'язком та повнотою їх викладу у наукових публікаціях та за апробацією 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 дисертаційної роботи Волянчук Катерина Андріївна заслуговує присудження їй наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 10 «Природничі науки» за спеціальністю 102 «Хімія».

Рецензент

професор кафедри органічної хімії
НУ "Львівська політехніка",
доктор хімічних наук, професор



Ольга БУДІШЕВСЬКА

Підпис д.х.н., проф. О.Г.Будішевської

«ЗАСВІДЧУЮ»

Вчений секретар

Національного університету
«Львівська політехніка»



Роман БРИЛИНСЬКИЙ