

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

на дисертаційну роботу Волянчук Катерини Андріївни “Поліоксазолін- і фтороалкілвмісні поверхнево-активні макроініціатори та функціональні мікро- і наноструктури на їх основі”, представлену на здобуття наукового ступеня доктор філософії за спеціальністю 102 Хімія

Сучасний розвиток полімерної хімії все більше спрямований на виконання завдань різноманітних нанотехнологій в плані дизайну гібридних полімерних та полімер/неорганічних нано- і мікроструктур для використання як носіїв ліків та біополімерів, наночастинок металів, нанотрубок та широкого кола інших нанооб'єктів. Створені на їх основі високодисперсні нанокомпозити мають великі перспективи для використання в біомедицині, каталізі, нанoeлектроніці, наносенсориці, сільському господарстві та технологіях очищення навколишнього природного середовища. Важливими умовами використання гібридних носіїв в конкретних нанотехнологіях є досягнення в їх частинках певного хімічного складу, молекулярної архітектури, розміру та гідрофільно-гідрофобного балансу. Тому розробка нових методів керованого синтезу полімерних і полімер/неорганічних гібридів різної будови залишається і сьогодні ключовим завданням.

В такому **актуальному** науковому напрямку виконана і дисертаційна робота Волянчук К.А., головна **мета** якої полягала в розробці методів контрольованого синтезу нових перспективних поліоксазолін- і фтороалкілвмісних поверхнево-активних макроініціаторів із заданою будовою, структурними і молекулярно-масовими характеристиками, а також функціональних мікро- і наноструктур на їх основі. Робота Волянчук К.А. продовжує і розвиває **актуальний** науковий напрямок кафедри органічної хімії Національного університету “Львівська політехніка” і наукової групи доктора хімічних наук, професора А.С. Заїченка щодо створення наукових засад синтезу мультифункціональних полімерних сполук складної архітектури і розкриття напрямків практичного використання одержаних супрамолекулярних структур як носіїв ліків і біополімерів в наномедицині.

У **Вступі** автор, перш за все, обґрунтовує свій науковий напрямок і показує, чому поверхнево-активні полімери з гідрофільними і гідрофобними блоками, зокрема, на основі імунно-толерантного поліоксазоліну (пОкс) і фторалкільних фрагментів, та контрольованим вмістом активних реакційних груп: карбоксильних, гідроксильних, епоксидних, пероксидних, амінних та інших, викликають особливий

інтерес для створення міцелярних носіїв ліків і генетичного матеріалу та діагностики захворювань. На цій основі автор чітко формулює мету та завдання своїх досліджень і представляє основні досягнення своєї роботи в науковому і практичному аспектах.

Літературний огляд, який представлено в **Розділі 1** дисертації, висвітлює основні підходи та ідеї автора, які базуються на детальному аналізі сучасних методів синтезу функціональних амфіфільних супрамолекулярних структур складної архітектури та переваг їх використання у сучасній терапії, а також достатньо обмеженої кількості робіт в області конструювання, дослідження властивостей і використання в біомедицині супрамолекулярних структур за участю пОкс та фторвмісних полімерів. Літературний огляд логічно викладений і є достатньо повним. Він включає 191 роботу, з яких переважна більшість опублікована в останнє десятиліття.

Розділ 2 дисертації містить детальну інформацію про характеристики об'єктів дослідження і методики синтезу та аналізу поверхнево-активних макроініціаторів на основі пОкс та ФС блочної, гребенеподібної, розгалуженої та блочно-розгалуженої архітектури із реакційними кінцевими функціональними групами. Представлено методики кінетичного аналізу досліджених реакційних систем, методики особливих біологічних досліджень, а також опис численних фізико-хімічних методів дослідження. Розділ добре структурований і ретельно виписаний, однак чомусь не містить дані про молекулярні маси використаних зразків пОкс та включає мало інформації про такі неординарні методи дослідження, як динамічне світлорозсіювання (ДСР) та малокутове рентгенівське розсіювання (МКРР) в розчинах. Ці методи мають складну теорію і обробку результатів, яка проводиться за комп'ютерними програмами, тому дуже важливим є правильна постановка експериментів і знання коректних підходів до обробки даних, суть яких та основні формули повинні бути коротко описані. Зокрема, конче необхідно було б тут надати формули для розрахунку основних параметрів у методі МКРР.

Результати досліджень синтезу, хімічної структури та молекулярних характеристик нових поверхнево-активних кополімерів блочної, розгалуженої, гребенеподібної та блочно-гребенеподібної архітектури з ланцюгами пОкс представлено в **Розділі 3** дисертації. Тут розглянуто, перш за все, метод одержання похідних пОкс із кінцевими пероксидними або епоксидними групами в результаті

комплексоутворення Red/Ox ініціатору церій (IV) амоній нітрату (ЦАН) з гідроксильними групами пОкс, подальшого утворення вільних радикалів та передачі їх на ФПЛ. Запропоновано механізм окремих стадій реакції та досліджено вплив хімічної природи замісника в молекулах пОкс, їх молекулярної маси, природи і концентрації ФПЛ на вихід і склад модифікованих полімерів з кінцевим функціональним фрагментом. Окремо розглянута реакція передачі на ТБН, яка дозволила отримати на кінці пОкс стабільний нітроксильний радикал. З використанням одержаних похідних пОкс досліджено далі радикальну блок-кополімеризацію за участю NBП та ДМАЕМ, яку ініціювали кінцеві гідроксильна або пероксидна групи похідних пОкс, а також реакції приєднання ("grafting to") попередньо одержаних готових блоків за участю –ОН та епоксидних груп. Обговорено схему та кінетичні закономірності радикальних процесів, в тому числі у разі використання ФПЛ для функціоналізації кінців блок-кополімерів. Значний інтерес викликає і наступна серія досліджень, наведених в цьому розділі, яка присвячена синтезу та встановленню хімічної структури і молекулярних параметрів поверхнево-активних гребенеподібних кополімерів із бічними ланцюгами пОкс. Їх отримували кополімеризацією пОкс-вмісного макромономеру з функціональними вінільними мономерами. Показано, що визначені константи кополімеризації пОкс-МА з NBП та стиренсульфокислотою (СтСК) не відображають відносну реакційну здатність макромономеру і утворюваного ним радикалу в досліджених реакціях із радикалами та іншими комономерами, а є лише ефективними константами. Крім того, незалежно від концентрації макромономеру кополімери збагачені ланками NBП або СтСК, які утворюють блоки різної довжини залежно від вмісту макромономеру і розділені переважно ланками пОкс-МА. Отримано також блок-кополімери похідних пОкс із блоком вінілацетату, пероксидного мономеру та малеїнового ангідриду (ВВМ) з бічними пероксидними групами, та комплекси катіонів Купруму з пероксидовмісними блоками. Такі кополімери з блоками ВВМ ініціюють полімеризацію мономерів у широкому температурному інтервалі та забезпечують стабільність утворених функціональних полімерних наночастинок у водному середовищі. Одержані лінійні блок-кополімери і кополімери складної архітектури за участю пОкс, а також відповідні проміжні продукти синтезів ретельно охарактеризовано методами хроматографії, ІЧ- та ЯМР-спектроскопії. Цей розділ

демонструє практично необмежені можливості сучасного молекулярного дизайну, коли він базується на плідних ідеях.

Створенню поверхнево-активних блок-кополімерів з фторвмісними фрагментами присвячено **Розділ 4** дисертаційної роботи. Представлено результати досліджень реакцій синтезу, структурних і молекулярних параметрів полімерів і супрамолекулярних структур з блоками фтороалкільних спиртів. Зокрема, вивчено реакції передачі радикалів, утворених в молекулах ФС за допомогою ЦАН, на ФПЛ, за якими отримано серію нових фторвмісних сполук з пероксидною і епоксидною групами та стабільним *трет*-бутилнітроксильним радикалом. Далі за допомогою радикальних та нерадикальних реакцій похідних ФС синтезовано нові поверхнево-активні водорозчинні блок-кополімери. На основі кінетичних досліджень встановлено вплив довжини ФС на швидкість та ефективність ініціювання радикальної полімеризації НВП та ДМАЕМ, в тому числі в присутності ФПЛ. Показано вплив концентрації ЦАН та ФПЛ на кінетичні характеристики полімеризації. Так, збільшення концентрації ФПЛ викликає невелике зменшення швидкості полімеризації та довжини утворюваного полімерного блоку. Будову всіх продуктів після кожного етапу синтезу підтверджено методами ІЧ та ЯМР спектроскопії.

Результати численних досліджень колоїдно-хімічних характеристик синтезованих поверхнево-активних сполук блочної, гребенеподібної, розгалуженої та блочно-розгалуженої архітектури з ланцюгами пОкс та ФС, а також морфології та розмірів утворених на їх основі супрамолекулярних структур представлено в **Розділі 5** дисертації. Шляхом поєднання комплексу вдало підібраних сучасних методів дослідження: ТЕМ, кріо-ТЕМ, ДСР, МКРР та вимірювань поверхневого натягу автору вдалось визначити, зібрати та систематизувати гігантську кількість параметрів, що описують стан таких складних об'єктів у водних розчинах. Це параметри поверхневої активності, ККМ, радіуси гірації міцелярних структур, фрактальні розміри, які характеризують тип утворених міцелярних кластерів, а також числа агрегації міцелярних і міцелоподібних структур. Встановлено, що колоїдно-хімічні параметри і морфологія досліджених супрамолекулярних структур визначаються природою замісника та довжиною ланцюгів пОкс і ФС, природою та довжиною інших карболанцюгових блоків або основного ланцюга кополімерів та їх

молекулярною будовою. Одержання і систематизація великої кількості параметрів цих нових і складних систем є безумовною заслугою автора дисертації. Всі ці параметри можуть скласти окремий банк даних для подальшого вибору найбільш відповідної супрамолекулярної структури як носія конкретної лікарської субстанції. Одержані в цій частині висновки автора можна повністю підтримати.

Окремо слід відзначити складні біологічні експерименти за участю розроблених супрамолекулярних структур та їх комплексів з протипухлинними препаратами: доксорубіцином, Les3833, берберіном та його похідною (9-ОГПБ), які проведено у співпраці з біологами Інституту біології клітини НАНУ і представлено в **Розділі 6** дисертації. Було одержано комплекси водонерозчинних протипухлинних субстанцій з пОкс-вмісними полімерами гребенеподібної і розгалуженої будови та досліджена їх цитотоксичність *in vitro* на пухлинних клітинах лінії *HL-60*, лінії *HCT-116/wt*, лінії *HCT-116 p53 -/-* із резистентністю до протипухлинних чинників, лінії *MCF-7*, лінії *Jurkat* та також лінії *NIH3T3*. Встановлено відсутність власної токсичності носіїв і, водночас, високу терапевтичну ефективність окремих комплексів, що може у разі лікування суттєво знизити терапевтичну дозу, імунну відповідь організму та можливі негативні побічні наслідки. Показано також перспективність використання блок-кополімеру ФС-блок-пНВП із кон'югованим олігонуклеотидом EUB338-FITC для селективного визначення бактерій *Pseudomonasputida* у сумішах мікроорганізмів за допомогою методів люмінесценції та мас-спектроскопії вторинних іонів.

Головними досягненнями даної дисертаційної роботи за своєю **новизною** та **науковим значенням** слід вважати такі результати:

- Запропоновано і вперше успішно реалізовано стратегію молекулярного збирання заданих супрамолекулярних структур шляхом синтезу нових функціональних поверхнево-активних макроініціаторів – похідних пОкс і ФС блочної, гребенеподібної, розгалуженої і блочно-розгалуженої архітектури та використання радикальних і нерадикальних (“grafting to”) реакцій в їх бічних та кінцевих реакційних центрах.
- Вперше отримано похідні пОкс і ФС з кінцевими пероксидною і епоксидною групами та стабільним нітрокисильним радикалом за реакціями ініціювання вільних радикалів за допомогою ЦАН та їх передачі на ФПЛ і ТБН. З використанням тієї ж

реакції ініціювання, подальшої радикальної полімеризації вінільних мономерів та, за необхідності, реакцій передачі ланцюга, вперше синтезовано поверхнево-активні блок-кополімери з незмінними блоками пОкс або ФС та блоками інших полімерів контрольованої довжини, в тому числі з кінцевими фрагментами ФПЛ і ТБН.

- Розроблено і вперше реалізовано метод отримання блок-кополімерів керованої молекулярної структури шляхом обриву зростаючих полімерних ланцюгів нітроксилвмісними молекулами пОкс і ФС.
- Запропоновано нові стратегії створення гребенеподібних кополімерів з основним карболанцюгом та бічними гетероланцюговими молекулами пОкс, одна з яких базується на “grafting to” прищепленні молекул пОкс до бічних епоксидних груп статистичного кополімеру полі(БЕП-ко-ГМА), а інша – на реакції кополімеризації вінільних мономерів з пОкс-вмісним макромономером.
- Вперше створено поверхнево-активні макроініціатори блочного типу за участю блоків пОкс або ФС та олігомерних блоків з бічними пероксидними, ацетатними та карбоксильними групами та їх комплексами з іонами Купруму. Показана перспективність їх використання як ініціаторів полімеризації мономерів для отримання гібридних частинок типу “ядро-оболонка”.
- Вперше розкрито перспективність використання поверхнево-активних похідних пОкс і ФС з гідроксильними та пероксидними групами для одержання полімерних частинок типу “ядро-оболонка” методом емульсійної полімеризації.
- Вперше створено банк детальних колоїдно-хімічних характеристик нових поверхнево-активних сполук блочної, гребенеподібної, розгалуженої та блочно-розгалуженої архітектури з ланцюгами пОкс та ФС, а також морфології та розмірів супрамолекулярних структур на їх основі.

Завдяки розробленій і практично реалізованій в дисертаційній роботі новій стратегії синтезу функціональних полімерних похідних пОкс та ФС блочної, гребенеподібної та розгалуженої архітектури створено ряд нових перспективних супрамолекулярних носіїв ліків та біополімерів з широким спектром функціональних можливостей. Такі носії є нетоксичними, дозволяють знизити терапевтичну дозу препаратів та імунний відгук організму, можуть сприяти міченню певних мікроорганізмів і тому можуть використовуватись для вирішення широкого кола завдань біомедицини та генної інженерії. В цьому полягає велике **практичне**

значення представленої дисертаційної роботи.

Окремі **недоліки** роботи і зауваження можна сформулювати таким чином:

- Церій (IV) амоній нітрат (ЦАН) зазвичай використовують як Red/Ox ініціатор радикальної полімеризації різних мономерів від гідроксил- чи силанолвмісних сполук або поверхонь у кислому водному середовищі, яке запобігає гідролізу даної комплексної солі. В залежності від сили цих груп та їх розташування в молекулі чи на поверхні (зокрема, наявності двох -ОН груп у сусідніх атомів вуглецю) утворений комплекс -C-OH або -Si-OH груп з Ce^{IV} може існувати впродовж кількох *хвилин* або, навіть, *годин*. Константа комплексоутворення входить у кінетичні рівняння, що описують першу стадію ініціювання радикальної полімеризації. Література містить достатньо прикладів з цього приводу. На відміну від цього, автор дисертації використала ЦАН як ініціатор багатьох процесів функціоналізації та кополімеризації в різних *органічних розчинниках*, зокрема, ацетоні та ДМФА, не поставивши за мету дослідити спочатку стабільність (час існування) утворених комплексів з сіллю Ce^{IV} до їх гетеролітичного розпаду. Реакція комплексоутворення не включена автором як обов'язковий проміжний процес на першій стадії ініціювання вільних радикалів у схемах на рис. 3.1, 3.3, 3.6, 3.36, 3.39, 4.3, 4.9. На жаль, не було обговорення цього питання і в тексті дисертації, зокрема, впливу константи комплексоутворення на кінетику першої стадії ініціювання полімеризації. Не наводилися також дані з літератури і щодо можливого конкурентного зв'язування ЦАН не тільки з гідроксилвмісними пОкс і ФС, але й з карбонілвмісними молекулами ацетону і ДМФА. Між тим, встановлені автором низькі виходи функціоналізованих пОкс та ФС, представлені в таблицях 3.1 та 4.1, можуть бути пов'язані не з участю іонів Ce^{4+} в реакціях обриву ланцюгів, а з високою стабільністю утворених ними комплексів з відповідними гідроксильними групами в органічному середовищі, або участю цих іонів у конкурентному зв'язуванні з молекулами використаних органічних розчинників.
- Наведені в роботі схеми реакцій обриву ланцюгів на рис. 3.1 і 3.6 та використана методологія розділення сумішей одержаних продуктів для визначення їх відносної кількості не дозволяють повністю погодитись з висновками автора, що за надлишку ФПЛ в цих реакційних системах утворювались переважно

функціоналізовані за одним кінцем пОкс та блок-кополімер, відповідно.

- Дивлячись на структурні формули окремих ланок поліоксазоліну та полі-N-вінілпіролідону, який містить у кожній ланці достатньо об'ємний п'ятичленний цикл, складається враження, що саме ланцюг ПВП повинен бути більш жорстким. Тому виникає питання, на якій основі в дисертації стверджується, що блок поліоксазоліну є жорстким, а блок полі-N-вінілпіролідону – гнучким? Для подібного висновку необхідно вказувати хоча б якісь порівняльні параметри, наприклад, величини сегментів Куна для цих гомополімерів, взяті з літератури.
- Викликають занепокоєння окремі дані малокутового рентгенівського розсіювання (SAXS), представлені на рис. 5.8, 5.11, 5.14 та 5.18, та їх інтерпретація, оскільки замість звичайних гладких кривих розсіювання в подвійних логарифмічних координатах на дифрактограмах спостерігаються прямо цілі сектори розсіювання з численних точок. Автор ніяк не коментує причини появи таких секторів і обговорює лише гладкі ділянки цих кривих та визначені за тангенсом кута їх нахилу значення параметру α (фрактального розміру). Крім того, багато кривих розсіювання, наприклад, криві 1 на рис. 5.8 (а) і рис. 5.11 (а) демонструють наявність двох режимів розсіювання: Гін'є і Порода, але це також не обговорюється. Не вказана і формула, за якою було розраховано радіус гірації R_g в таблицях 5.3, 5.5, 5.7 та 5.9, і за яким режимом розсіювання.
- Занадто великий об'єм експериментів і одержаних результатів робить для автора погану послугу, оскільки розумного об'єму представлення висновків їй хватає лише на те, щоб перелічити (і то не в повному обсязі) те, що досліджувалось в роботі. Завдяки тому, багато висновків лише констатують проведені дослідження і ті фактори, що впливають на результати, а не представляють самі результати і виявлені закономірності. Це відноситься до неконкретних частин висновків за №№ 2, 5, 8, 9, 11. Деякі резюме в кінці експериментальних Розділів 3-6 дисертації також лише констатують наявність певних досліджень, а не узагальнюють їх результати. За тією ж причиною – занадто великим об'ємом результатів, втиснутих в одну дисертацію, ІЧ та ЯМР спектри в Розділах 3 і 4 мало обговорюються, а наводяться як “данність”. Це знижує сприйняття роботи.
- Є зауваження і щодо термінології. Якщо повернутись до першоджерел, то можна зазначити, що ще у 70-х роках минулого 20-го століття в англomовній науковій

літературі з'явився термін “telechelic oligomers or polymers”, який позначав олігомери або полімери, що містили на кінцях ланцюгів *однакові* хімічні групи або молекулярні фрагменти. Пізніше цей термін було поширено на лінійні блок-кополімери з однаковими бічними блоками відносно центрального. Ще пізніше окремі автори з метою зробити і свій внесок у наукову термінологію, почали використовувати терміни “semi-telechelic” або “heterotelechelic”, позначаючи таким чином олігомери/полімери, модифіковані лише за одним кінцем, або модифіковані за двома кінцями різними хімічними групами чи фрагментами. В російськомовній науковій літературі термін “telechelic” з моменту його появи було активно підхоплено і використано як “телехелевые олигомеры и полимеры” без зміни його смислу по суті. Сьогодні первинне правильне визначення цього терміну дає Інтернет і зокрема, англomовна Wikipedia. У зв'язку з цим незрозуміло, чому автор дисертації, по-перше, замість визнаного терміну “телехелеві” використовує незрозумілий термін “телехелатні”, хоча ніяких хелатних груп він на кінцях полімерних ланцюгів не створював, а по-друге, використовує його відносно похідних пОкс, ФС та блок-кополімерів на їх основі, модифікованих лише за одним кінцем ланцюга? Цікаво, що назви статей автора за цим терміном також різняться. У списку статей під №1 використано “telechelatic”, а під №5 – “telechelic”.

Висловлені зауваження, уточнення і побажання мають переважно рекомендаційний та дискусійний характер і не знижують наукових та практичних досягнень цієї титанічної дисертаційної роботи. Дисертація виконана й викладена на високому науковому рівні. **Достовірність** її результатів і висновків не викликає сумнівів, оскільки базується на взаємно доповнюючих експериментах і аналізах, для виконання яких залучено широкий спектр хімічних методик та фізико-хімічних методів дослідження. Досягненням автора є успішна практична реалізація своїх плідних ідей і одержання цілої серії нових супрамолекулярних міцелоутворюючих гібридних полімерних речовин, фундаментального вивчення їх властивостей та відбору найбільш перспективних з них для випробувань як носіїв ліків та біополімерів. Отже, дана дисертаційна робота є значним внеском в розвиток хімії і фізико-хімії полімерів, нанобіомедицини та фармакології.

Результати дисертації відображені в 34 наукових публікаціях, які включають

7 статей: 1 стаття опублікована в науковому фаховому виданні України, а 6 статей - у виданнях, що цитуються міжнародними базами даних Scopus та Web of Science, та 27 тез доповідей на міжнародних і вітчизняних конференціях. Публікації і автореферат повністю відповідають змісту дисертаційної роботи.

Вважаю, що кваліфікаційна наукова робота “Полюксазолін- і фтороалкільмісні поверхнево-активні макроініціатори та функціональні мікро- і наноструктури на їх основі” Волянчук Катерини Андріївни за актуальністю, науковою новизною, загальним переліком отриманих результатів, а також їх взаємозв'язком та повнотою їх 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”.

Офіційний опонент –
провідний науковий співробітник
Відділу фізики полімерів
Інституту хімії високомолекулярних сполук
Національної академії наук України,
доктор хімічних наук, професор,
заслужений діяч науки і техніки України

Желтоножська Т.Б.

