67-72-59/2
12.05.17р.

# ВІДГУК

офіційного опонента на дисертацію Нагорняка Михайла Ігоровича «Синтез та дослідження властивостей поліестерів на основі N-похідних глутамінової кислоти та полісахаридів», представлену на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.06 - хімія високомолекулярних сполук

## Актуальність теми

Полісахариди мають широкий спектр цінних властивостей, що дозволяє їх використання в багатьох сферах людської діяльності. В першу чергу це пов'язано з тим, що полісахариди є поширеною та відновлювальною сировиною, а також вони є нетоксичними, енергетично цінними та толерантними до людського організму. Тому для полімерної хімії, як і для сучасної науки в цілому важливим завданням є використання полісахаридів, як основи для конструювання матеріалів цільового призначення. Дисертаційна робота Нагорняка М.І. присвячена модифікації полісахаридів ліпофільними похідними глутамінової кислоти та створенню на їхній основі похідних з розгалуженою та просторово-структурованою будовою макроланцюга.

В дисертації розглядаються особливості застосування реакції естерифікації Стегліха, для одержання естерних зв'язків у м'яких умовах реалізації процесу. Використання як структуруючого агенту N-похідних глутамінової кислоти дозволяє отримувати нові продукти поліестерного типу з амфіфільними властивостями, які здатні до утворення самостабілізованих дисперсій у водному середовищі. Основними складовими модифікованих таким чином полісахаридів є фрагменти природнього походження (глутамінова кислота, стеаринова/лауреїлова кислота, полісахарид), що в цілому забезпечує відповідність вимогам, які висуваються до матеріалів медичного та біомедичного призначення. Тому актуальність теми досліджень, пов'язаних з синтезом та вивченням властивостей нових амфіфільних поліестерів - похідних полісахаридів (сахарози, декстрину, декстрану), а також з формуванням та дослідженням властивостей водних полімерних дисперсій на їхній основі є актуальною як в плані фундаментальних досліджень, так і з огляду практичного значення і не викликає жодних сумнівів.

## Зв'язок дисертації з державними та галузевими програмами та пріоритетними напрямками розвитку науки і техніки

Підтвердженням важливості та актуальності обраної тематики є її відповідність до державних програм, що виконуються згідно пріоритетних напрямків розвитку науки і техніки по плану МОН України. Дисертаційна робота Нагорняка І.М. є частиною науково-дослідних робіт, що виконуються на кафедрі органічної хімії Національного університету «Львівська політехніка» в рамках держбюджетних НДР: «Конструювання тераностиків на основі макромолекул псевдополіамінокислот для моніторингу доставки та вивільнення терапевтичних

препаратів (2013-2014) № держреєстрації 0113U003183; «Конструювання нано- і мікрочастинок ад'ювантів на основі блок-кополімерів природних амінокислот та поліетердіолів для створення вакцин» (2015-2017) № держреєстрації 0115U000442, де автор є одним з виконавців цих тем.

**Аналіз змісту дисертації та автореферату**

Дисертаційна робота Нагорняка М.І. "Синтез та дослідження властивостей поліестерів на основі N-похідних глутамінової кислоти та полісахаридів" складається із вступу, шести розділів, висновків та списку використаних джерел, що нараховує 176 найменувань. Обсяг дисертації – 157 сторінок основного тексту, включає 63 рисунки, 24 схеми, 18 таблиць.

**В першому розділі** описуються сучасні методи одержання мікрогідрогелів, а також новітні методи одержання полімерів медичного та біомедичного призначення. Окрема увага приділена методу алкілування амінів.

**В другому розділі** наведено перелік та характеристики вихідних речовин, що використовувались в роботі, описані методики проведення синтезів, експериментів та аналізів.

**Третій розділ** присвячений аналізу основних закономірностей проходження реакції етерифікації Стегліха за участю полісахаридів та N-похідних глутамінової кислоти. Описано дослідження реакції на модельному об'єкті - сахарозі з одно- та двоосновними карбоновими кислотами. Розглянуто вплив природи реагентів на склад основних продуктів, а також особливості їх структури. Проаналізовано та встановлено область оптимальних умов проведення реакції Стегліха з полісахаридами.

**Четвертий розділ** охоплює матеріал по одержанню N-поліоксіетиленових похідних глутамінової кислоти із поліоксіетиленовими фрагментами різної молекулярної маси. Також у розділі описано особливості поліконденсації N-поліоксіетиленових похідних глутамінової кислоти.

**У п'ятому розділі** описано дослідження колоїдно-хімічних властивостей поліестерів, синтезованих на основі полісахаридів та двоосновних α-амінокислот. Проведено аналіз поверхневої активності поліестерів на основі N-похідних глутамінової кислоти та полісахаридів, їх термічної поведінки, дослідження розміру частинок дисперсної фази водних дисперсій поліестерів та особливостей солюбілізації водонерозчинного барвника Судану (III) дисперсіями поліестерів, а також описано сорбцію альбуміну на частинки структурованого декстрину.

У **шостому розділі** розглядаються напрямки практичного застосування одержаних поліестерів. Цей розділ описує дослідження токсичності синтезованих продуктів та їх вплив на фізіологічну активність живих організмів.

У **висновках** сформульовано основні результати дисертації.

Автореферат дисертації як за структурою, так і за змістом відповідає основним положенням дисертаційної роботи.

**Наукова новизна отриманих результатів полягає у наступному:**

- вперше, досліджено модифікацію макроланцюгів полісахаридів дикарбоновими кислотами за реакцією Стегліха, вивчено склад та структуру одержаних продуктів;
- вперше показано, що в результаті модифікування макромолекул полісахаридів N-стеароїлглутаміновою та N-лауреїлглутаміновою кислотами одержано поліестери з розгалуженою будовою макроланцюга, які проявляють поверхнево-активні властивості, а також продукти модифікації з просторово-структурованою будовою макроланцюга, які формують у водних розчинах мікрогідрогелі;
- на основі модифікованих полісахаридів з розгалуженою будовою макроланцюга одержано самостабілізовані дисперсії у воді та досліджено їх колоїдно-хімічні властивості. олюбілізацію нерозчинних у воді органічних сполук та сорбцію водорозчинних білків плазми крові;
- на основі дослідження процесу формування мікрогідрогелів на основі просторово-структурованих макромолекул полісахаридів з різним ступенем структурування встановлено особливості їх будови і властивостей.

**Практичне значення результатів дисертаційної роботи.**

Одержані поліестери з розгалуженою та просторово- структурованою будовою макроланцюга здатні формувати водні самостабілізовані дисперсії та дисперсії мікрогідрогелів, які здатні до зв'язування білків, солюбілізації олеофільних речовин та утворення комплексів з іонами металів. Дослідження, проведені на живих клітинах, показали відсутність цитотоксичності у синтезованих нових поліестерів і це дало авторові можливість планувати їх використання як носіїв біологічно активних речовин, у системах доставки ліків та ін.

На основі проведених досліджень розроблені методи синтезу та отримані полімерні матеріали для формування препаратів мікронутрієнтів. Це проілюстровано створенням на їх основі полімерних препаратів ессенціальних мікроелементів, таурину, йоду. Результати медико-біологічних досліджень показали їх ефективність та відсутність токсичності.

**Достовірність та ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій.**

Достовірність одержаних результатів забезпечується достатнім об'ємом експериментального матеріалу, отриманого з використанням необхідних та взаємодоповнюючих хімічних, фізико-хімічних методів аналізу, їх кваліфікованою інтерпретацією. Для обґрунтування зроблених в роботі висновків автором використовувалась ЯМР- та ПМР-спектроскопія, рідинна хроматографія високого розділення та добре підібрані методики хімічного аналізу. Отримані результати добре узгоджуються між собою, їх узагальнення і пояснення проведено в рамках

сучасних уявлень в галузі хімії високомолекулярних сполук та суміжних галузей знань, тому їх достовірність не викликає сумнівів.

**Повнота опублікування основних результатів дисертації у наукових фахових виданнях.**

Результати проведених досліджень та основні положення, що сформульовані у висновках, повністю відображені в опублікованих дисертантом наукових працях. Результати представлені у 6 статтях у вітчизняних фахових виданнях, в тому числі 1 стаття у виданні, що включене до міжнародної наукометричної бази "Scopus", За результатами роботи одержано 1 патент України на корисну модель. Високий рівень і кількість публікацій відповідають вимогам МОН України, що ставляться до кандидатських дисертацій. Матеріали роботи пройшли апробацію на 3-х вітчизняних і 8 міжнародних конференціях, опубліковано 16 тез доповідей.

**До роботи є низка зауважень і запитань, а саме:**

1.У першому розділі автором проаналізовано достатню кількість сучасної і класичної літератури з проблеми створення полімерів медичного призначення на основі структурованих полісахаридів, використання гідрогелів та методів одержання поліестерів природних амінокислот. Проте критичний аналіз літературних даних в цьому розділі проведений недостатньо. Тому розділ не має логічного завершення у вигляді висновку і постановки задачі досліджень, обґрунтування напрямів досліджень.
2. В другому розділі варто би було вказати і навести відповідні посилання, які методики розроблені автором самостійно, і які вже відомі, і належать іншим дослідникам в цій галузі. Крім того, не виправданою є включення методики ІЧ спектроскопії з перетворенням Фур'є , п.2.3.15 (адже жодного ІЧ спектру в роботі немає), тим більше для зразків модифікованого магнетиту, якого в роботі теж немає.
3. Ключовим питанням встановлення оптимальних умов синтезу поліестерів на основі N-похідних глутамінової кислоти та полісахаридів за реакцією Стегліха є вплив співвідношення компонентів, а саме – гідроксильних і карбоксильних груп. Здобувач присвячує цьому питанню багато уваги, проте вибір того чи іншого співвідношення компонентів ніяк не мотивується і складається враження, що автор діяв методом випадкових спроб. Також виникає питання, чим керувався автор, обираючи для модельних досліджень дисахарид (сахарозу), а не моносахарид - глюкозу, яка є основною мономерною ланкою для більшості полісахаридів (крохмаль, декстран, декстрин).
4. Виходячи з вигляду ДСК кривих (рис. 5.7) здобувач стверджує, що для Glu(St) в області 100-110 °С має місце фазовий перехід 2-го роду. Це твердження ніяк не обґрунтовано, даних, які би підтверджували такий перехід – зміна структури (без втрати маси) не наведено.
5. Визначення ККМ для всіх досліджеваних об'єктів проведено лише одним методом – відриву кільця, а інтерпретація отриманих результатів досить

неоднозначна. Щоб уникнути неоднозначності у трактуванні перегину на кривих, варто би було застосувати паралельно інші методи (наприклад, кондуктометрію).

6. В роботі вказано, що частинки дисперсної фази отриманих поліестерів сорбують альбумін, але не розкривається механізм цього процесу та недостатньо описано відмінності сорбції зразками золь- та гель-фракцій.

7. Дисертаційна робота Нагорняка М.І. в цілому добре оформлена, стиль та мова викладення матеріалу зрозумілі, переважну більшість ілюстрацій виконано на належному рівні. Проте деякі моменти вимагають уточнення:

а) Що таке "модельоване вивільнення» (С.18), і як розуміти «однорідний за властивостями полімер, але з різним ступенем розгалуження і різною молекулярною масою» (с. 89)?

б) Як пояснити вихід DCU аж 104,4 % для співвідношення 3:1 (Табл. 3.5, с.92)?

в) Чому «агрегатна стійкість» - замість агрегативної стійкості (здатність дисперсної системи зберігати незмінною в часі ступінь дисперсності, тобто розміри частинок і їх індивідуальність)?

г) З яких причин обмежується робоча концентрація реагентів 12% в реакції Стегліха?

д) Автору слід визначитись, який тип взаємодії відбувається при утворенні сполук dClu(PEG400) та ін. з гідроксидами металів. Реакція нейтралізації (підписи до схем 6.1 та 6.2) чи утворення координаційного зв'язку, який має дещо іншу природу.

9. В роботі є також невдалі вирази, пов'язані, ймовірно, з недосконалістю перекладу, які дещо знижують сприймання матеріалу, такі як «недостаток гідроксильних груп (с.88), «подавлення» (с.84), «іншу природу від решти»(с.86), «на кінцевих участках» (с.92), «полоси поглинання» (с.149), «лігандовані іони», с.153 та ін. Відсутні коми, трапляються друкарські помилки. Утруднює сприймання матеріалу і той факт, що на рис.5.7-5.10 температури наведені в °С, а обговорення в тексті проведено за шкалою Кельвіна. Немає віднесення кривих до певного зразка у підписі до рис.6.1.

Натомість зауваження до роботи не впливають на значимість основних положень і висновків дисертації, її наукової новизни та актуальності.

**Висновок про відповідність дисертації вимогам МОН**

Дисертація «Синтез та дослідження властивостей поліестерів на основі N-похідних глутамінової кислоти та полісахаридів»" є завершеною в рамках поставлених завдань науково-дослідною роботою, в якій отримані нові, науково обґрунтовані результати, що у своїй сукупності вирішують наукове завдання синтезу нових поліестерів розгалуженої будови, здатних до утворення самостабілізованих водних дисперсій різноманітного використання, що має істотне значення для хімії високомолекулярних сполук.

Вважаю, що за актуальністю, новизною, науковим рівнем, вагомістю отриманих результатів та глибиною їхнього аналізу дисертація «Синтез та дослідження властивостей поліестерів на основі N-похідних глутамінової кислоти та полісахаридів»", відповідає вимогам пунктів 9, 11 та 12 "Порядку присудження наукових ступенів", затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 року зі всіма змінами та доповненнями, а також відповідає вимогам, що ставляться МОН України до кандидатських дисертацій, а її автор Нагорняк Михайло Ігорович заслуговує присвоєння наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.06. – хімія високомолекулярних сполук.

**Офіційний опонент:**
Доктор хімічних наук, професор, головний науковий співробітник кафедри фізичної та колоїдної хімії Львівського національного університету імені Івана Франка, О.І. Аксіментьєва
11.05.17.

Підпис д.х.н., проф. Аксіментьєвої О.І.
засвідчую:
Вчений секретар
Львівського національного університету О.С. Грабовецька
імені Івана Франка, доцент