

## ВІДГУК

офіційного опонента

на дисертаційну роботу 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

Дисертаційна робота Нагорняка М.І. «Синтез та дослідження властивостей поліестерів на основі N-похідних глутамінової кислоти та полісахаридів» присвячена синтезу й вивченню властивостей продуктів із розгалуженою та просторово-структурованою будовою, отриманих модифікуванням макромолекул полісахаридів N-похідними глутамінової кислоти за реакцією Стегліха.

Сучасний розвиток фармації та біотехнології потребує нових рішень щодо створення полімерних матеріалів із визначеними характеристиками, зокрема водних полімерних дисперсій із нано- чи мікророзмірними частинками дисперсної фази. Такі водні дисперсії мають широкі перспективи для створення сучасних полімерних систем доставки терапевтичних препаратів, полімерних основ препаратів мікронутрієнтів і при застосуванні їх як ад'ювантів вакцин. Для таких потреб особливого значення набуває відсутність токсичної дії цих матеріалів і продуктів їх біодеструкції. Відомо, що зазначені системи часто формуються на основі полісахаридів завдяки їхнім унікальним властивостям, зокрема толерантності до живих організмів.

Дисертація Нагорняка М.І. спрямована на синтез модифікованих полісахаридів з амфіфільними властивостями, здатних формувати у водному середовищі самостабілізовані дисперсні системи. Як агент структурування автор використав похідні глутамінової кислоти. Крім структурувальної дії, вони вносять у молекулу ліпофільні фрагменти, що забезпечує необхідні амфіфільні властивості. Тому тема дисертаційної роботи «Синтез та дослідження властивостей поліестерів на основі N-похідних глутамінової кислоти та полісахаридів» **безумовно є актуальною.**

На підтвердження цього слід зауважити, що представлена дисертаційна робота є складовою частиною систематичних фундаментальних досліджень кафедри органічної хімії Національного університету «Львівська політехніка» і

відповідає пріоритетному напрямку «Нові речовини і матеріали» в рамках державної науково-технічної програми «Функціональні полімерні матеріали і їх композити», а також є частиною досліджень із держбюджетних тем: «Конструювання тераностиків на основі макромолекул псевдополіамінокислот для моніторингу доставки та вивільнення терапевтичних препаратів»; «Конструювання нано- і мікрочастинок ад'ювантів на основі блок-кополімерів природних амінокислот та поліетердіолів для створення вакцин», а автор дисертаційної роботи М.І. Нагорняк бере участь у виконанні цих тем.

**Наукова новизна дисертаційної роботи** полягає у розробленні нового методу синтезу поліестерів на основі природних полісахаридів із розгалуженою та просторово-структурованою будовою макромолекул способом структурування N-похідними глутамінової кислоти за реакцією Стегліха. Про використання реакції Стегліха в процесах модифікації полісахаридів у науковій періодичній та патентній літературі повідомлень немає. Автор показав, що ця реакція забезпечує перебіг структурування в м'яких умовах з утворенням продуктів, які відповідають цілій низці вимог до полімерних матеріалів медичного застосування. З огляду на це викладені в дисертаційній роботі дослідження мають значний інтерес для хімії високомолекулярних речовин. Зокрема в дисертаційній роботі доведено такі положення:

- перебіг реакції Стегліха між макромолекулами полісахаридів і N-похідними глутамінової кислоти приводить до утворення поліестерів із розгалуженою та/або просторово-структурованою будовою макромолекул; при цьому вихід продуктів реакції та їхню структуру визначають природа реагентів та їх співвідношення на стадії синтезу;

- змінюючи природу замісника в N-положенні глутамінової кислоти, можна закладати в продуктах реакції певні нові характеристики; наприклад використання N-стеароїлглутамінової та N-лауреїлглутамінової кислот формує в продуктах із розгалуженою будовою макроланцюга поверхнево-активні властивості;

- одержані за певних умов поліестери утворюють у водному середовищі самостабілізовані водні дисперсії або дисперсії мікрогідрогелів.

**Практичне значення представленої роботи** полягає в розробленні зручного методу синтезу амфіфільних поліестерів із біодеградабельними властивостями. Автор встановив, що продукти біорозкладання зазначених сполук нетоксичні й легко виводяться з організму метаболічним шляхом. Такі властивості відповідають основним вимогам, які висуваються до водно-дисперсійних систем медичного й біохімічного застосування. Цей висновок підтверджено в дисертаційній роботі цитологічним вивченням токсичності препаратів на живих клітинах і дослідженням загальної токсичності на лабораторних щурах. Для підтвердження придатності до використання одержаних водних дисперсій як полімерних основ для створення систем доставки в організм мікронутрієнтів у роботі наведено результати дослідження на прикладі препаратів есенціальних мікроелементів, таурину, йоду й вивчення їх фізіологічної активності.

**Достовірність одержаних результатів** не викликає сумніву. Висновки, викладені в дисертаційній роботі, ґрунтуються на значному експериментальному матеріалі, який одержано з використанням сучасних хімічних, фізико-хімічних і біологічних методів дослідження. Зокрема для підтвердження складу та структури одержаних продуктів реакції автор використовує ПМР- та УФ-спектроскопію, гель-проникну хроматографію та ряд методів функціонального аналізу; властивості досліджуваних систем вивчено із залученням методів динамічного світлорозсіювання, фотоколориметрії, вимірювання поверхневого натягу, термогравіметричного аналізу й диференціально-сканувальної калориметрії. Висновки про складну структуру об'єктів дослідження, як це зазвичай буває в науковій діяльності, базуються на результатах попередньо проведених дослідів на модельних об'єктах відповідної будови. Задовільно узгоджуються дані, отримані різними незалежними методами дослідження. З огляду на це достовірність ключових постулатів та основних висновків, наведених у роботі, є безсумнівною.

Основний зміст дисертаційної роботи висвітлено в 6 статтях у фахових виданнях, зокрема одна стаття в журналі, що входить до наукометричних баз даних. Матеріали дисертації пройшли апробацію на українських та міжнародних конференціях, на основі яких опубліковано 16 тез доповідей. За результатами роботи одержано патент України на корисну модель.

Вважаю, що в опублікованих працях достатньою мірою відображено суть представленої дисертаційної роботи.

### **Структура дисертаційної роботи**

Дисертаційна робота складається зі вступу, шести розділів, висновків і списку цитованої літератури (176 посилань).

У першому розділі автор традиційно наводить огляд наукових періодичних видань і патентної літератури щодо питань створення полімерних матеріалів медичного й біомедичного застосування. Тут описано сучасний стан проблеми формування водних полімерних дисперсій та дисперсій мікрогідрогелів і зроблено огляд способів їх одержання та аналіз властивостей. Окремо в літературному огляді автор зупиняється на проблемах модифікації полісахаридів і способах її проведення. На підставі наведених літературних даних обґрунтовано необхідність дослідити питання розроблення нового методу синтезу водних полімерних дисперсій медичного призначення на основі модифікованих полісахаридів.

У літературному огляді також виконано аналіз методів одержання поліестерів природних амінокислот; на підставі цього аналізу автор обґрунтовує можливість використовувати в ролі агента структурування полісахариди N-похідних дикарбонових  $\alpha$ -амінокислот і доцільність проводити процес модифікації за реакцією Стегліха.

У другому розділі дисертаційної роботи описано основні методики проведення синтезів і аналізів, які використовувалися у дослідженні.

У третьому розділі наведено результати вивчення процесу взаємодії полісахаридів із N-похідними глутамінової кислоти за реакцією Стегліха. На початку розділу викладено результати модельного дослідження взаємодії сахарози з рядом карбонових кислот, які продемонстрували особливості взаємодії карбоксильної групи з первинними та вторинними гідроксильними групами в складі дисахариду. Висновки, одержані в модельному дослідженні, дали автору змогу зробити певні узагальнення стосовно взаємодії полісахаридів (декстрану й декстрину) з N-похідними глутамінової кислоти, що є основною темою розділу. Також тут викладено результати систематичного дослідження впливу умов проведення процесу на вихід і структуру продуктів.



Зокрема окремим дослідженням визначено умови, за яких у реакційній суміші відбувається гелеутворення. З огляду на основну мету роботи і специфіку подальшого застосування отриманих продуктів, наступні дослідження проводили в умовах, які виключали гелезацію реакційної суміші навіть при високому ступені конверсії реагентів. Чітке дотримання умов дало автору змогу виділити з реакційної суміші два принципово різні продукти реакції. Це поліестери з розгалуженою будовою макромолекул і поліестери з просторово-структурованою будовою макромолекул. У роботі наведено дані щодо підтвердження структури продуктів і залежності їх виходу від умов проведення процесу та природи реагуючих речовин. Проаналізувавши ці дані, автор зміг обґрунтувати оптимальні умови одержання кожного із зазначених продуктів.

Четвертий розділ роботи присвячений вивченню методу одержання N-поліоксіетиленових похідних глютамінової кислоти. Потреба в таких сполуках виникла в результаті дослідження властивостей поліестерів із просторово-структурованою будовою макромолекул. Зокрема в роботі показано, що частина таких поліестерів при досягненні високого ступеня структурування втрачають здатність до утворення самостабілізованих водних дисперсій. Часткова заміна на стадії синтезу ліпофільної N-стеароїлглютамінової кислоти на структурно подібний мономер, проте з гідрофільними властивостями, на думку автора, може підвищити стабільність одержаних продуктів реакції при такому самому високому ступені структурування. У четвертому розділі наведено результати дослідження щодо оптимізації процесу N-алкілювання глютамінової кислоти поліоксіетиленовими естерами хлороцтвої кислоти. Показано, що в результаті перебігу процесу утворюються моно- й дизаміщені продукти реакції. Структуру та чистоту одержаних продуктів підтверджено методом ПМР-спектроскопії.

У цьому розділі наведено результати вивчення здатності N-поліоксіетильованих похідних глютамінової кислоти вступати в реакцію Стегліха. Зокрема описано процес прищеплення гідрофільної оболонки до сильно гідрофобних поліестерів із просторово-структурованою будовою макромолекул, які були одержані в результаті взаємодії декстрину з N-стеароїлглютаміновою

кислотою. Прищеплення такої гідрофільної оболонки підвищило стабільність одержаних частинок у водному середовищі.

Матеріал п'ятого розділу присвячений викладенню результатів дослідження колоїдно-хімічних властивостей одержаних поліестерів. Найбільшу увагу приділено характеристикам, які визначають їх здатність формувати самостабілізовані водні дисперсії.

Зокрема наведено дані щодо поверхнево-активних властивостей поліестерів як із розгалуженою, так і з просторово-структурованою будовою макромолекул. Показано, що поліестери з розгалуженою будовою макромолекул мають задовільні поверхнево-активні властивості, що зумовлює спроможність їх формувати самостабілізовані водні дисперсії. Натомість поліестери з просторово-структурованою будовою макромолекул практично не мають поверхневої активності, і переважна більшість їх нездатні формувати самостабілізовані водні дисперсії. Водночас показано, що сполуки, здатні до обмеженого набрякання у воді, формують до певної міри агрегатно стабільні водні дисперсії. Термогравіметричне дослідження з визначення кількості сольватованої води дозволило автору зробити такий висновок: у цьому разі можна стверджувати, що просторово-структурований поліестер у воді утворює дисперсії, частинки яких можна класифікувати як мікрогідрогелі.

В цьому ж розділі викладено результати систематичного дослідження розміру частинок дисперсної фази методом динамічного світлорозсіювання. На підставі аналізу цих даних автор зміг встановити особливості формування дисперсної фази залежно від структури одержаних продуктів і концентрації дисперсної фази.

Крім того, в п'ятому розділі наведено результати вивчення здатності частинок дисперсної фази до сольбілізації Судану III (модельна сполука для погано розчинних у воді органічних препаратів) і до сорбції альбуміну (модельна сполука для розчинних у воді препаратів білкового походження).

По сукупності досліджень, описаних у цьому розділі, автором зроблено висновок про можливість використання одержаних водних дисперсій поліестерів як полімерних основ дисперсних систем для транспорту лікувальних препаратів.

Шостий розділ дисертаційної роботи присвячений пошуку шляхів практичного застосування синтезованих продуктів. Значну увагу тут приділено дослідженню токсичності одержаних поліестерів. На основі цитологічних досліджень на живих клітинах показано, що одержані поліестери не мають токсичної дії, що підтверджує придатність їх для медичного та біотехнологічного використання.

Базуючись на цих дослідженнях, автор запропонував створення низки препаратів. На особливу увагу заслуговує розробка препаратів есенціальних мікроелементів, зокрема препарату пролонгованої доставки  $Fe^{2+}$ , який може бути використаний для інтенсивного вигодовування молодняка свиней. Потенційно цікавими є також запропоновані автором препарати йоду й таурину.

Для кожного з запропонованих препаратів у дисертації наведено результати цитологічних досліджень токсичності та фізіологічної активності. Вони дають змогу зробити висновок про достатньо високу фізіологічну активність запропонованих систем транспорту за відсутності токсичної дії.

Сукупність результатів досліджень, викладених у шостому розділі, обґрунтовано підтверджує авторське судження про придатність одержаних при виконанні дисертаційної роботи поліестерів як полімерів медичного та біотехнологічного застосування.

**Щодо змісту й оформлення дисертації та автореферату є деякі зауваження:**

1. З викладеного в роботі матеріалу залишається незрозумілим, чому як модельну сполуку було обрано сахарозу. Чи не доцільно було б використати в даному випадку глюкозу як основний будівельний блок досліджуваних полісахаридів?
2. Автор проводив синтези з використанням ДМФА. Чи були спроби залучати інші розчинники, більш «екологічні» для довкілля?
3. Основний експериментальний матеріал у розділі 3 одержано на основі декстрину, результати дослідження поширено на декстран. Доцільно було б провести детальніші дослідження декстрану, експерименти з яким описано в дисертації досить побіжно.

4. Не дуже зрозуміло, наскільки матеріал розділу 4, де викладено принципи оптимізації синтезу N-поліоксіетиленових похідних глютамінової кислоти через N-алкілювання глютамінової кислоти, узгоджується з основною темою дисертаційної роботи.

5. На стор. 99 дисертації у табл. 4.1 відсутні дані для PEG MM 1050 (склад виділеного продукту – Діестер, PEG - ?)

6. Стор. 7 (автореферат), схема 3 – не пояснено, за рахунок яких функціональних груп утворюється просторово-структурована система (хоч у тексті дисертації така інформація є).

У тексті зустрічаються й деякі стилістичні похибки:

На с.12 (автореферат) при аналізі ізотерм поверхневого натягу автор пише, що такий злам на кривих для класичних ПАР трактується як критична концентрація міцелоутворення. Об'єкти даного дослідження не є в повному розумінні класичними ПАР, проте далі автор для характеристики цих кривих вживає скорочення ККМ. Мабуть, варто було б на с.12 написати щось на зразок «Автор вважає, що для досліджуваних сполук можна використовувати термінологію, прийняту для класичних ПАР, і далі трактуватиме злам на кривих ізотерм як ККМ».

В авторефераті на рисунках розподілу частинок за розміром наведено підпис «радіус». У дисертаційній роботі ці самі рисунки мають підпис «діаметр».

Автор часто вживає вислів «...продуктів із розгалуженою та просторово-структурованою природою». Правильніше казати «...продуктів із розгалуженою та просторово-структурованою будовою».

У тексті зустрічаються словосполучення «різна ступінь», «висока ступінь». Варто пам'ятати, що термін «ступінь» в українській мові є чоловічого роду.

Слово «природновідновлювальний» у даному контексті вжито некоректно. Природновідновлювальними можуть бути певні заходи, наприклад очищення водойм чи висаджування лісів. Хімічні сполуки є природновідновлюваними.



Вважаю, що наведені недоліки не є принциповими і не впливають на загальну позитивну оцінку роботи, а також на теоретичну та практичну значущість одержаних результатів.

**Висновок про відповідність дисертації вимогам положень ДАК МОН України.**

Дисертаційна робота на тему «Синтез та дослідження властивостей поліестерів на основі N-похідних глутамінової кислоти та полісахаридів» є закінченою науковою працею та відповідає паспорту спеціальності 02.00.06 – хімія високомолекулярних сполук.

Вважаю, що за актуальністю та об'ємом виконаних досліджень, новизною одержаних результатів, їх теоретичним та практичним значенням, ступенем обґрунтованості наукових положень дисертаційна робота повністю відповідає вимогам згідно пп. 9, 11 та 12 положення МОН України про «Порядок присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету міністрів України № 567 від 24 липня 2013 року, а її автор, Нагорняк Михайло Ігорович, заслуговує присвоєння наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.06. – хімія високомолекулярних сполук.

Офіційний опонент –  
завідувач відділу модифікації полімерів  
Інституту хімії високомолекулярних сполук  
Національної академії наук України,  
доктор хімічних наук, професор



С.В. Рябов

підпис Рябова С.В. засвідчую

Заст. директора з наукової роботи ІХВС НАН України

к.х.н.



В. Д. Мишак

4 травня 2017 р.