

## Відгук

офіційного опонента на дисертаційну роботу Кулик Людмили Володимирівни “Синтез і властивості біологічно активних поліуретансечовин, що містять фолат-похідне фероцену”, подану на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.06 – хімія високомолекулярних сполук.

Серед сучасних методичних підходів до створення засобів стимуляції загоєння ран можна виділити два поширені, якщо не провідні, напрямки. Перший з них ґрунтується на забезпеченні спрямованої доставки діючої речовини до зони ураження тканин і пов'язаний з кон'югацією діючої речовини зі сполукою-вектором, котра, власне, й забезпечує цільове надходження подібного комплексу. В основі другого підходу покладено перманентне вивільнення діючої речовини, що забезпечує її постійне та тривале у часі надходження до ураженого органу в наперед заданій концентрації. Розглянута робота являє собою спробу об'єднати ці два підходи на основі сучасних методів полімерної хімії, створивши біосумісну композицію, здатну до тривалого вивільнення біологічно активного препарату направленої дії. За діючу складову обрано фероцен – речовину, що як сама по собі, так і в складі різноманітних похідних виявляє протипухлинну, антианемічну та кроворозріджуючу дію. За векторну складову обрано фолієву кислоту (вітамін В9) – сполуку, що бере участь в процесах обміну амінокислот та синтезі нуклеотидів, а в останні роки набула застосування в протипухлинній терапії для цільової доставки біологічно активних сполук в орган-мішень. За високомолекулярну матрицю – носій кон'югату фероцену та фолієвої кислоти – обрано різновиди поліуретансечовин – біосумісних полімерів, що давно і успішно досліджуються в Інституті хімії високомолекулярних сполук НАН України. Тож як тема роботи, так і обраний методичний підхід, видаються обґрунтованими, сучасними і актуальними. Робота виконана у відповідності до планів НДР Інституту хімії високомолекулярних сполук НАН України в межах теми: «Нові ефективні наноструктуровані біоматеріали з

імуностимулюючими та протипухлинними властивостями на основі фумарат-та полігідроксіалконоат – поліуретанових композицій, що містять фероцени та фулерени» (2011–2014 рр.), номер державної реєстрації РК0110U007659.

За мету розглянутої роботи обрано синтез біологічно активних поліуретансечовин, що містять фолат-похідне фероцену, з подальшим дослідженням їх фізико-хімічних властивостей і біологічної дії. Відповідно до мети поставлено низку практичних завдань, що полягали у розробці способу синтезу фолат-кон'югованого фероцену та дослідженні властивостей, синтезі групи різновидів поліуретансечовин, проведенні іммобілізації на них фолат-кон'югованого фероцену та всебічного дослідження фізико-хімічних властивостей утворених композицій, оцінку їх стійкості щодо біодеградації, біологічної активності та біосумісності. Подібна деталізація роботи видається виправданою і заперечень не викликає.

Дисертація побудована за традиційною схемою і складається зі вступу, літературного огляду, трьох методичних розділів та висновків. Подібна деталізація також видається виправданою. Наскільки можна судити з огляду літературних джерел, автор належним чином ознайомила з темою дослідження, особливої уваги приділивши властивостям похідних фероцену та різновидів поліуретансечовин, що набули застосування в медицині. В першому розділі методичної частини охарактеризовано вихідні реактиви, методи їх доочищення, подано методики синтезу фолатного кон'югату фероцену. В другому методичному розділі наведено методи синтезу та дослідження будови фолат-похідного фероцену, поліуретансечовин та утвореного з фолат-фероценом кон'югатів. Варто відмітити застосування як сучасних методів синтезу високомолекулярних сполук, так і методів визначення їх будови найрізноманітнішими фізико-хімічними методами. Подібне – обгрунтоване і доцільне – комплексне застосування різноманітних методів дослідження заслуговує на схвалення. Третій розділ методичної частини присвячено питанням дослідження стійкості до біодеградації, біологічної активності та біосумісності утворених матеріалів.

Внаслідок проведеного дослідження отримано нові дані, що істотно поглиблюють методи хімії високомолекулярних сполук стосовно створення біологічно сумісних матеріалів найрізноманітнішого призначення. Розроблено метод синтезу біологічно активного фолат-похідного фероцену, що за кон'югації з біосумісними полімерними матеріалами виявляє здатність стимулювати процеси тканинної регенерації. Істотно удосконалено способи хімічної модифікації поліуретансечовин, всебічно досліджено залежність їх фізико-хімічних властивостей від вмісту речовини-модифікатора, способу модифікації поліуретансечовин та будови лінкерних структур. Доведено стимулюючу дію створених композицій стосовно регенерації тканин. Отримані полімерні матеріали та набуті науково-методичні здобутки видаються перспективними та заслуговують на подальше дослідження.

Автореферат адекватно й повною мірою відбиває зміст дисертаційної роботи, її основних положень. Матеріали роботи опубліковано в 7 статтях у вітчизняних наукових журналах, 5 з яких фахові, за ними отримано 1 патент України на винахід, їх неодноразово доповідали на вітчизняних та міжнародних наукових з'їздах та конференціях. Тобто, опубліковані результати дисертації відповідають вимогам наказу Міністерства освіти і науки України від 17 жовтня 2012 року № 112 (зі змінами) «Про опублікування результатів дисертацій на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук», зокрема підпункту 2.2.

Водночас, дисертаційна робота не позбавлена певних недоліків. Перш за все впадає в око стиль написання. Хоч викладення матеріалів роботи в цілому відзначається високими, на жаль, нехарактерними для більшості сучасних дисертацій, грамотністю та рівнем оформлення, впадають в око окремі невдалі вирази, зустрічаються дрібні друкарські помилки та слова-паразити. Речовина не може проявляти дію, вона її виявляє. Не може вона й представляти, а лише бути. Реактор не можна забезпечити мішалкою, а лише обладнати. Об'єми рідин визначають в мл, а не см<sup>3</sup>. Автори численних цитувань не образяться, якщо посилання на їх роботу обмежити лише

номером в квадратних дужках. Навіщо подавати формули розрахунку середнього арифметичного та середньої квадратичної похибки? В роботі наведена завелика, як на мою думку, кількість зайвих даних – до структурних формул ізопропанолу та хлороформу включно. Неодноразова згадка про подібність властивостей фероцену властивостям бензену наврядчи пояснює біологічні ефекти цієї сполуки. Доцільніше було б згадати про конденсовану електронну хмару, що створює передумови – ну і так далі, до блокування активних форм кисню включно. Серед вартих уваги переваг створюваних плівок неодноразово згадується їх висока термостійкість, що забезпечує можливість сухої термічної стерилізації. Але ж подібні плівки, за визначенням, є одноразовими, що подібно до незліченної кількості препаратів медичного призначення можуть випускатись в стерильній упаковці без необхідності додаткових маніпуляцій перед застосуванням.

Хотілось би отримати відповідь на наступні питання.

1. Наскільки коректним є моделювання процесів біодеградації за допомогою біологічного середовища БС 199? Як відомо, воно містить суміш білків, амінокислот, вуглеводів, жирів, солей, гормонів, ферментів і розчинних газів, однак, чому проігноровано мікроорганізми, здатні завдати істотних пошкоджень. Які саме ферменти входять до складу цього середовища і чи здатні вони завдати пошкоджень досліджуваним структурам в принципі? Чи не коректніше було б досліджувати стійкість до біодеградації при внесенні зразків до відомих бактеріальних культур?

2. Що являють собою фібробластичні елементи, виявлені на третю добу внесення досліджуваних зразків в тканинну культуру? Чи доведено їх клітинну природу? Чи не подібні ж ефекти спостерігал на 10-у добу інкубації? Справа в тому, що багато розчинних білків в присутності нерозчинної матриці схильні до утворення  $\beta$ -структурованих агрегатів з формуванням останніми протофібрил та фібрил. Утворення подібних включень в умовах організму може призводити до найтяжчих за наслідками дегенеративних ускладнень. Подібні утворення відзначаються високою

стійкістю і резистентні навіть до дії макрофагів, котрі енергійно, але без особливого успіху, з ними взаємодіють. Те ж саме стосується структури сіткоподібної сполучної тканини та сполучної капсули.

Як видно, наведені зауваження не зменшують наукової та практичної цінності розглянутої роботи. Висновки роботи повною мірою відповідають отриманим результатам, є обґрунтованими і заперечень не викликають. Вважаю, що подана дисертаційна робота «Синтез і властивості біологічно активних поліуретансечовин, що містять фолат-похідне фероцену» є завершеним науковим дослідженням і відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року № 567 (зі змінами від 19.08.2015, №656), зокрема пунктам 11-13, а її автор, Кулик Людмила Володимирівна, заслуговує на присудження їй наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.06 – хімія високомолекулярних сполук.

Доктор біологічних наук, старший науковий співробітник,  
завідувач лабораторії біохімії

ДУ «Інститут отоларингології ім. О. С. Коломійченка НАМН України»

*С. В. Верьовка*  
С. В. Верьовка

Підпис *Верьовка С. В.*  
ЗАСВІДЧУЮ  
Зав. відділом кадрів *Сергій М. Алексєєв*

