

## ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу  
**БОНДАРУК Оксани Миколаївни**

**“Нанокompозити на основі поліуретан/полі(2-гідроксиетилметакрилат)ної полімерної матриці та модифікованих нанооксидів для біомедичного застосування”**

поданої на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук  
за спеціальністю 02.00.06 – хімія високомолекулярних сполук

Дисертаційна робота О. М. Бондарук присвячена синтезу та дослідженню структури і властивостей нанокompозитів на основі поліуретан/полі(2-гідроксиетилметакрилат)ної полімерної матриці та нанооксидів, модифікованих біологічно активними сполуками для біомедичного застосування. На даний час в медицині найбільш широко застосовуються матеріали на основі індивідуальних полімерів: полівінілхлориду, сополімерів стиролу, поліпропілену, поліметилметакрилату, поліуретанів. Проте створення матеріалів медичного призначення на основі багатокompонентних полімерних матриць набуває широкого розвитку бо має низку переваг, що розширюють можливості регулювання мікро- та макроскопічних властивостей полімерних систем. Використання нанонаповнювачів при формуванні взаємопроникних полімерних сіток методом *in-situ* дозволяє додатково впливати на спектр властивостей таких матеріалів.

Актуальним при створенні матеріалів для біомедичного застосування є використання модифікованих форм високодисперсного кремнезему з біологічно активними сполуками (БАС) на поверхні неорганічних наночасток наповнювача. З одного боку це дозволяє поліпшити фізико-механічні властивості полімерних композитів. З іншого боку – надати композиту специфічних фармакологічних властивостей і створити умови для регульованого вивільнення БАС в процесі експлуатації.

Перспективним і актуальним для хімії високомолекулярних сполук виглядає можливість створення нових нанокомпозитів на основі багатокomпонентних полімерних матриць і модифікованих кремнеземних нанонаповнювачів з пролонгованим вивільненням БАС і заданим комплексом властивостей.

Вивчення особливостей створення гідрофільних композитів на основі взаємопроникних полімерних сіток (ВПС) та нанонаповнювачів, модифікованих БАС, дослідження впливу наповнювачів на комплекс фізико-хімічних та механічних властивостей і біосумісності синтезованих матеріалів у дисертаційній роботі О. М. Бондарук без усякого сумніву є актуальним як з наукової так і з практичної, точки зору.

Дисертаційна робота складається із анотації, вступу, шести розділів, висновків та списку використаних джерел, що додані до кожного розділу окремо (загалом 197 посилань) та 3 додатків, що включають перелік власних публікацій здобувача за темою дисертації, результатів та протоколів гістологічних досліджень нанокомпозитів *in vivo* у Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова.

У першому розділі розглянуто сучасні уявлення про полімери для біомедичного застосування. Розглянуто широкий асортимент з регульованим фізичними, хімічними та біосумісними властивостями для медичних імплантантів, тканинної інженерії та ранових покриттів. Особливу увагу приділено поліуретановим полімерам та гідроксиакрилатам. Узагальнено дослідження наповнених багатокomпонентних полімерних систем. Розглянуто шляхи створення біосумісних і біоцидних полімерних композитів та проблеми щодо їх ефективності в залежності від поставлених задач. Наведено методи дослідження матеріалів для біомедичного призначення. Другий розділ – методичний, що включає вибір об'єктів, методів синтезу та методів дослідження. У третьому, четвертому, п'ятому та шостому розділах викладено основний зміст, наведено власні експериментальні дані щодо предмету дисертації. Узагальнені висновки викладено окремо. Роботу викладено на 247 сторінках

машинописного тексту, включаючи 69 рисунків в експериментальних розділах, 25 таблиць та перелік бібліографічних джерел.

Дисертаційну роботу виконано у відділі хімії гетероланцюгових полімерів та взаємопроникних полімерних сіток Інституту хімії високомолекулярних сполук НАН України у відповідності із держбюджетними темами “Функціональні органо-неорганічні нанокомпозити на основі поліуретанакрилатних, поліціануратних, епоксикакрилатних взаємопроникних полімерних сіток і споріднених систем” (2011–2014 рр.) № державної реєстрації 0110U007658; “Створення біосумісних наноструктурованих полімерних матеріалів та нанокомпозитів на основі взаємопроникних полімерних сіток для біомедичних застосувань” (2010–2014 рр.) № державної реєстрації 0110U003970; “Функціональні нанопаповнені композити на основі взаємопроникних і гібридних полімерних сіток” (2015–2018 рр.) № державної реєстрації 0114U007101.

Робота виконувалась також в рамках проекту № 6.22.7.21 Державної Цільової Науково-Технічної Програми України «Нанотехнології та Наноматеріали» (2010-2014 рр) та частково в рамках міжнародного проекту FP7-PEOPLE-IRSES project N 230790 COMPOSITUM: “Hybrid Nanocomposites and their Application”.

Головною метою дисертаційної роботи є створення нанокомпозитних матеріалів на основі поліуретан-полі(2-гідроксиетилметакрилат)ної матриці та наноксидів, модифікованих біологічно активними сполуками, для біомедичного застосування, дослідження особливостей структури створених нанокомпозитів та її вплив на контрольоване вивільнення БАС.

Основні наукові положення, що визначають новизну дисертаційної роботи О. М. Бондарук повністю обґрунтовані в експериментальних розділах. Синтезовано новітні композитні матеріали на основі поліуретан-полі(2-гідроксиетилметакрилат)ної матриці та нанокремнезему, модифікованого БАС. Встановлено суттєвий вплив модифікації поверхні наповнювача на структуру нанокомпозитів. Вже при вмісту 1% наповнювача денсилу реєструється значний вплив на мікрофазову структуру поліуретану. Введення мо-

дифікованого наповнювача у напів-ВПС супроводжується повним зникненням проявів структурних особливостей у вихідному полімері при всіх досліджених концентраціях наповнювачів. Визначено, що максимальні показники вільної енергії взаємодії з матрицею ПУ/ПГЕМА має наповнювач денсил. Встановлено пролонговане вивільнення БАС в середовище. На вивільнення БАС впливає структура та склад нанокompозитів. Виявлено екстремальну залежність в'язко-пружних та фізико-механічних властивостей нанокompозитів від вмісту наповнювачів. Виявлено поглиблення мікрофазового поділу між полімерними складовими при введенні нанопоповнювача у композит. Дослідження цитотоксичності та гістосумісності новітніх нанокompозитів, що виконані *in situ* показали відсутність ознак запалення і порушення показників крові у піддослідних тварин.

Використання методу ІЧ-спектроскопії, методу малокутового розсіяння рентгенівських променів, атомної силової мікроскопії, методу динамічного механічного аналізу, методу диференційної скануючої калориметрії, методу лазер-інтерференційної спектроскопії швидкості повзучості, дослідження ізотерм сорбції хлористого метилену та води, дослідження кінетики набухання нанокompозитів у водному середовищі, дослідження кінетики вивільнення біологічно-активних сполук із нанокompозитів екстракційно-фотометричним методом з використанням дитізону на нінгідрину, дослідження біоцидної активності композитів до аеробних та анаеробних мікроорганізмів із колекційних штамів, дослідження мембранотропних властивостей композитів щодо клітин дріжджової культури, експериментальне випробовування синтезованих композитів на аномальну токсичність, дослідження на експериментальних тваринах реакції оточуючих тканин на імплантований композитний матеріал підтверджують висновки роботи та достовірність отриманих результатів.

Проте, по дисертаційній роботі О. М. Бондарук можна зробити наступні зауваження:

1. Стосовно використання терміну шорсткість у дисертації. Повністю виправданим є використання терміну шорсткість до поверхні композитних плівок, де при дослідженні методом АСМ спостерігаються зміни у структурі поверхні від кількості наповнювача та складу композитів. Але дискусійним виглядає використання термінів шорсткість та гладкість (стор.113, 117, 118) до поверхні часток кремнезему розміром 10-20 нм. Первинні сферичні частинки аморфного  $\text{SiO}_2$ , що утворені під час пірогенного синтезу мають на поверхні структурні гідроксильні групи та різні форми адсорбованої води. Важко уявити, за неможливістю виміряти, шорсткість та гладкість поверхні таких часток на молекулярному рівні. Первинні наночастинки кремнезему формують агрегати ( $< 1$  мкм) і агломерати агрегатів ( $> 1$  мкм), утворюючи видимі пухкі структури з насипною густиною 40 - 60 г/дм<sup>3</sup>. Фрагменти агрегатів після диспергування нанонаповнювача в полімерній матриці і формують шорсткість композитних плівок.
2. Стосовно синтезу нанокомпозитів. Недостатньо представлено опис методу введення наповнювачів у полімерну систему. УЗ диспергування це високоенергетична обробка суспензії, під час якої можуть відбуватися хімічні перетворення в поверхневих шарах наповнювачів, та взаємодія між компонентами суспензії. Тому умови диспергування (об'єм суспензії, час обробки, потужність) та контроль за результатом УЗ обробки є важливим фактором до підвищення одноманітності в синтезі зразків і зменшення похибки при подальших дослідженнях властивостей композитів.
3. Модифікування поверхні нанокремнезему супроводжується повною або частковою зміною поверхневих активних центрів, що впливає на фізико-хімічні властивості наповнювача. З цієї точки зору було б доцільне розглянути особливості поверхневих структур використаних модифікованих наповнювачів для розуміння впливу на властивості композитів. Наприклад, в системі нанокремнезем- $\text{AgNO}_3$  і полімер в про-

цесі приготування композиту відбудеться відновлення іонів  $\text{Ag}^+$  до наночастинок  $\text{Ag}^0$ . Це може пояснювати суттєву різницю у вивільненні срібла і цинку при гідратації композитів (стор.191).

4. Стор. 101 – некоректно трактувати взаємодію наповнювача, модифікованого триптофаном, з полімерною матрицею (рис.3.3 крива 4) за розширенням смуг поглинання ІЧ спектрів в області  $1726\text{-}1711\text{ см}^{-1}$ , тому що спектр полімеру з наповнювачем у цій області (крива 4) практично повністю співпадає із спектром полімерної матриці без наповнювача (рис. 3.3, крива 3).
5. Незрозуміло, чому у роботі представлено два повних комплекти списку публікацій за темою дисертації на стор.16-21 та у додатку А на стор. 222-227. До того ж в бібліографічних посиланнях після кожного розділу також є посилання на власні роботи по декілька раз у різних розділах. Тому загальна кількість посилань за розділами становить 242, тоді як в обсягу дисертації здобувачкою вказано 197 використаних джерел.
6. Зустрічаються невдалі вирази, помилки та друкарські помилки, наприклад: на стор. 7 до оксидів металів віднесені оксид цинку, сульфат цинку, нітрат срібла; На стор. 88 переплутані та не повністю надані позначення ( $\epsilon$ -швидкість повзучості,  $\nu$ -частота биття) до формули 2.13; стор. 26 вказано, що А-300 – аеросил з насипною густиною  $300\text{ г/дм}^3$  (фактично має  $50\text{ г/дм}^3$ ); Стор.129 – відсутнє позначення на осі ординат на рис.4.1; Стор. 193 – ... коливання груп ... амінокислоти триптофан приєднуються до валентних хвиль гідроксильних груп ГЕМА ... ; стор.9, строка 3 – hydroxyethylmethacrylate; стор. 81 – ... після чого зразки поміщали в затемнений бокс до рівноважного розділу мономеру ...;
7. В таблиці 3.1 на стор.97, друга колонка має заголовок «Наповнювач, вміст у плівці (мас. %)». Але представлено тільки назви зразків з відсотками БАС у модифікованому кремнеземі. До того ж у двох зразках

нанокремнезем- $ZnSO_4$  є невідповідність до вказаних характеристик. Подано вміст  $ZnSO_4$  по 3 %, а кількість шарів вказано 5 та 10;.

Вказані зауваження до роботи Бондарук О.М. не мають кваліфікаційного характеру і не впливають на загальну високу оцінку дисертації, не знижують її наукової та практичної цінності.

Дисертаційна робота О. М. Бондарук являє собою завершене дослідження, в якому комплексно вивчені процеси синтезу гідрофільних композитів, що наповнені модифікованими кремнеземними наноматеріалами. Досліджено взаємовплив співвідношення полімерних компонентів і модифікованих нанокремнеземів на фізико-хімічні та механічні характеристики композитного матеріалу. Показано, що підвищення вмісту полігидроксиетилметакрилату сприяє зростанню рівномірності розподілу наповнювачів в композиті. Визначено вплив термодинамічних параметрів взаємодій в нанокompозитах на вивільнення БАС в умовах набухання матеріалу у воді. При відсутності термодинамічної спорідненості наповнювачів до полімерної матриці спостерігається прискорення вивільнення БАС. Показано, що гідрофільність створених нанокompозитів зростає з підвищенням введення в систему денсилу. Оптимізовано кількість нанонаповнювача у композиті з врахуванням фізико-хімічних та механічних характеристик. Досліджено цитотоксичність і гістосумісність синтезованих нанокompозитів. В експериментах на тваринах показано, що імплантований під шкіру нанокompозит не спричиняє виражених ознак запалення у тканинах і порушення показників крові. Одержані результати знайдуть використання при створенні нових ефективних матеріалів медичного призначення.

Основні результати дисертаційної роботи є новими, одержані особисто автором і не викликають сумнівів. Висновки по дисертації повністю обґрунтовані основними одержаними результатами.

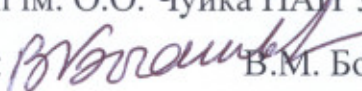
Зміст автореферату повністю відповідає основним положенням дисертації. Основний зміст дисертаційної роботи достатньо відображений у 32 публікаціях, що складаються з 5 наукових статей, 1 розділу у в книзі видавництва «Академперіодика», 1 розділу у в книзі видавництва «Springer», 1 патенту на корисну модель та 24 тез доповідей в збірниках матеріалів конференцій. Опубліковані результати дисертації відповідають вимогам наказу Міністерства освіти і науки України від 23 вересня 2019 року № 1220 «Про опублікування результатів дисертацій на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук».

Дисертація викладена доброю науковою мовою. Зміст роботи відповідає її меті. Оформлення роботи виконано на високому рівні.

Враховуючи викладене вважаю, що подана дисертаційна робота «Нанокмпозити на основі поліуретан/полі(2-гідроксиетилметакрилат)ної полімерної матриці та модифікованих наноксидів для біомедичного застосування» відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року № 567 (зі змінами) , зокрема пунктами 11, 12, 13, а її авторка О. М. Бондарук заслуговує на присудження їй наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.06 – хімія високомолекулярних сполук.

22 квітня 2021 року

Старший науковий співробітник

Інституту хімії поверхні ім. О.О. Чуйка НАН України,  
кандидат хімічних наук  В.М. Богатирьов

Підпис В.М. Богатирьова засвідчую:

Учений секретар

Інституту хімії поверхні ім. О.О. Чуйка НАН України,  
кандидат хімічних наук  А. М. Дацюк

