

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора химических наук, профессора, и.о. заведующего кафедрой высокомолекулярных соединений и общей химической технологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский университет науки и технологий» Кулиш Елены Ивановны на диссертационную работу Торлопова Михаила Анатольевича «Регулирование морфологии и химии поверхности нанокристаллов целлюлозы и хитина как основа управления функциональными свойствами биосовместимых материалов», представленную на соискание учёной степени доктора химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия.

Актуальность избранной темы диссертационной работы

Современное развитие медицинского материаловедения и биоинженерии характеризуется интеграцией подходов, лежащих на стыке физической-химии полимеров, коллоидной химии и других наук. За последние полтора десятилетия сформировалась устойчивая тенденция использования нанодисперсных наполнителей для создания композиционных материалов с регулируемыми характеристиками, что открывает широкие перспективы для их применения в качестве основы систем доставки лекарственных средств, компонентов диагностических комплексов, эффективных модификаторов реологического поведения водных и неводных систем, а также структурных элементов матриц и гидрогелей.

Наряду с несомненными преимуществами использования наноматериалов, в частности в областях, сопряженных с контактом с живыми системами, обозначился круг проблем, связанных с биосовместимостью и экологической безопасностью синтетических и минеральных наночастиц. В этой связи особую актуальность и значимость приобретает развитие альтернативных подходов, базирующихся на применении биополимерных наночастиц. Наиболее перспективным и технологически привлекательным сырьем для их получения выступают целлюлоза и хитин – крупнотоннажные возобновляемые полисахариды, характеризующиеся биосовместимостью и биodeградируемостью. Решающими факторами, обеспечивающими реализацию этого потенциала, является направленная инженерия поверхности, формы и размеров наночастиц целлюлозы и хитина. Данные параметры играют определяющую роль не только в коллоидной стабильности наноструктур, но и в характере их межфазных взаимодействий с компонентами сложных биологических сред: с белками, полисахаридами, растворами электролитов и липофильными органическими соединениями. Понимание закономерностей, связывающих химическое строение поверхности, форму частиц с их кислотно-основными свойствами и реологическим поведением в дисперсиях, является фундаментальной предпосылкой для прогнозирования функциональных свойств разрабатываемых материалов.

Таким образом, диссертационное исследование Торлопова М.А., посвященное решению теоретических и прикладных задач в области регулирования морфологии и

химии поверхности нанокристаллов целлюлозы и хитина, а также изучению их роли как стабилизаторов эмульсий и модификаторов свойств полимерных композитов с акцентом на оценку биосовместимости, является *безусловно актуальным*.

Структура и содержание работы

Литературный обзор содержит глубокий анализ современного состояния проблемы. Автором систематизированы данные о надмолекулярной структуре целлюлозы и хитина, методах выделения нанокристаллов, подходах к модификации их размеров, морфологии и функционального состава поверхности. Отдельное внимание уделено кислотно-основным равновесиям на поверхности наночастиц, а также влиянию полисахаридных нанокристаллов на реологические свойства водных систем. Критически проанализированы работы, посвященные применению нанокристаллов в качестве стабилизаторов эмульсий, наполнителей полимерных композитов и оценке их биосовместимости. Библиография преимущественно охватывает публикации последних 15 лет, что подтверждает высокую актуальность рассматриваемых вопросов.

Во второй главе представлена характеристика объектов и методов исследования, включая описание использованных биологических тестов.

В третьей главе исследовано влияние каталитических систем, применяемых для получения нанокристаллов целлюлозы, на их размерно-морфологические характеристики, надмолекулярную структуру, состав поверхностных кислотно-основных центров, а также на электрокинетический потенциал и термическую стабильность.

Четвертая глава посвящена модификации поверхности нанокристаллов целлюлозы и хитина методами тозилрования, введения меркапто-, нитрильных и карбоксильных групп, реализованными преимущественно в водных средах. На основе обширного экспериментального материала автором обоснованно установлены корреляции между типом химической модификации, изменением кислотно-основных свойств (центров) поверхности и коллоидно-химическими характеристиками частиц.

В пятой главе рассмотрены закономерности формирования микроструктуры нанокристаллов в водно-солевых растворах. Комплекс методов, включая вискозиметрию, динамическое рассеяние света, различные виды микроскопии и расчетно-экспериментальные подходы, позволили соискателю выявить термодинамические факторы, определяющие структурообразование в условиях сдвиговых напряжений и при варьировании ионной силы. Обоснован вывод о фрактальной природе агломератов, формирующихся в водных средах.

В шестой главе представлены результаты оценки биосовместимости нанокристаллов целлюлозы и хитина *in vitro* и *in vivo*. Показано, что пределы безопасных концентраций во многом определяются морфологией и химическим составом поверхности частиц.

В седьмой главе исследованы закономерности стабилизации эмульсий Пикеринга нанокристаллами целлюлозы и хитина. Автором установлена определяющая роль природы и концентрации поверхностных кислотно-основных

центров в формировании адсорбционного слоя и микроструктуры эмульсий. Дополнительно продемонстрирован потенциал полученных эмульсий для транспорта биологически активных соединений через желудочно-кишечный тракт.

В восьмой главе изучены и обоснованы выводы о концентрационно-зависимых изменениях микроструктуры, физико-химических и биологических свойств альгинатных пленок, наполненных нанокристаллами целлюлозы и хитина.

Таким образом, выбранная структурная логика построения работы отражает последовательное решение поставленных задач от управления параметрами наночастиц до создания на их основе биосовместимых материалов с заданными функциональными характеристиками.

Научная новизна

Соискателем впервые предложены и исследованы каталитические системы на основе уксусной кислоты для получения нанокристаллов целлюлозы с заданным функциональным составом поверхности и регулируемым типом кислотно-основных центров.

М.А. Торлоповым впервые в водных средах осуществлена модификация поверхности полисахаридных нанокристаллов с введением циан-, карбоксиэтильных, тозил- и сульфгидрильных групп. Установлено влияние природы и количества кислотно-основных центров на реакционную способность нанокристаллов. Определены закономерности изменения вязкости и перестройки микроструктуры гидрозолей нанокристаллов стержневой и дискообразной морфологии, а также влияние природы кислотно-основных центров (-ОН, -COOH, -SH, -NH₂) на коллоидно-химические свойства в зависимости от pH и ионной силы водных растворов.

Автором выявлены общие закономерности, связывающие форму, размеры и состав поверхностных функциональных групп широкого ряда модифицированных нанокристаллов целлюлозы и хитина с базовыми показателями биосовместимости их гидрозолей, стабилизированных ими эмульсий и альгинатных композитов.

С использованием потенциометрического титрования диссертантом впервые определены количественные оценочные критерии для поверхностных кислотно-основных центров нанокристаллов, соотносимые с карбоксильными, гидроксильными, амино- и тиольными группами, обеспечивающие заданное формирование межфазного слоя, физическую стабильность эмульсий и их реологические характеристики.

М.А. Торлоповым продемонстрированы концентрационные зависимости, связывающие физико-химические и биологические свойства композитных альгинатных пленок со степенью наполнения нанокристаллами частично ацетилированной целлюлозы и хитина.

Теоретическая и практическая значимость диссертационной работы

В диссертации Торлопова М.А. получен значительный объем как фундаментальных, так и прикладных результатов. Наибольший интерес, на мой взгляд, представляют данные экспериментально-расчетного моделирования процессов структурообразования нанокристаллов целлюлозы и хитина в многокомпонентных системах и водно-солевых растворах, эмульсиях, альгинатных гелях. В работе

убедительно показана роль физико-химических факторов, связанных с анизотропией частиц и строением их поверхности, а также влияние температуры, концентрации электролитов и механических воздействий на формирование пространственной организации систем.

Практическая значимость работы заключается в том, что полученные фундаментальные закономерности послужили основой для разработки материалов биомедицинского назначения. Среди них особого внимания заслуживают эмульсии Пикеринга, стабилизированные нанокристаллами целлюлозы и хитина в комбинации с небольшими добавками гидрофильных ионогенных полисахаридов. Предложенные соискателем подходы позволяют получать устойчивые и безопасные системы доставки лекарственных веществ. Кроме того, теоретические наработки применены для создания новых типов биосовместимых альгинатных композитов.

Важно подчеркнуть, что предложенные материалы прошли не только всестороннюю физико-химическую характеристику, но и оценены по ключевым параметрам биологической безопасности – токсичности и гемосовместимости. Это позволяет рассматривать их как перспективную основу для дальнейшего доклинического изучения.

Результаты работы прошли широкую апробацию. Основные положения диссертации опубликованы в 25 статьях в рецензируемых научных журналах из перечня ВАК, а также защищены пятью патентами РФ. Материалы исследования докладывались автором на международных и всероссийских конференциях, включая пленарный доклад, что свидетельствует о признании научной общественностью значимости полученных результатов.

Автореферат по структуре и содержанию в необходимой мере отражает основные положения диссертационной работы. Оформление автореферата соответствует установленным требованиям.

По диссертации имеются следующие **замечания и вопросы**.

В тексте и рисунках встречаются ошибки, опечатки и стилистически неудачные обороты, например, на стр.154 пропущено слово «кривых» в тексте «анализ реологических... выявил тиксотропное поведение систем» и др. На части таблиц и рисунков присутствуют нерусифицированные обозначения, встречается чередование принятых единиц измерения с внесистемными см³/г и дл/г, а также явные опечатки: Значение константы Хаггинса дается в дл/г (при том, что это безразмерная величина).

Вопросы

- Автором представлены данные по адсорбции в размерности ммоль/г. Однако, более корректным с коллоидно-химической точки зрения представляется представление адсорбции в расчете на единицу поверхности (моль/м²). Это позволило бы исключить влияние удельной поверхности и сделать выводы о природе адсорбционных центров (активных кислотно-основных центров) более обоснованными.

- В работе представлены результаты модификации нанокристаллов целлюлозы и хитина с введением сульфгидрильных групп. Известно, что тиолы легко окисляются кислородом воздуха с образованием дисульфидных связей, что может существенно изменить природу поверхностных функциональных групп, а следовательно, и кислотно-основные, и коллоидно-химические свойства частиц. Как в диссертации учитывался возможный вклад продуктов окисления при интерпретации результатов потенциометрического титрования и особенно при оценке влияния -SH групп на вязкость гидрозолей и эмульсий?

- Хорошо известно, что метод вискозиметрии дает воспроизводимые результаты только в случае ньютоновских жидкостей, чья вязкость не зависит от скорости сдвига. Вместе с тем автор подчеркивает (с.147), что в исследуемой им системе имеет место агрегация коллоидных частиц. Об этом свидетельствуют и экспериментальные данные по увеличению гидродинамического диаметра (рис.5.5. б) и снижению коэффициентов диффузии (рис.5.6 б). Насколько оправдано в этом случае применение метода вискозиметрии?

- Понятно, что сдвиговые деформации разрушают структуру исходных агрегатов. Не кажется ли автору, что для того, чтобы делать выводы о структуре объектов, их следовало бы изучить при максимально низких скоростях сдвига? Чем обусловлен такой большой диапазон скоростей сдвига, при которых проводилось измерения вязкости? Какой технологический процесс при получении биоматериалов проводится при таких скоростях?

- На страницах 186-187 имеются пространные рассуждения о фрактальной природе агломератов нанокристаллов целлюлозы (НКЦ) и нанокристаллов хитина (НКХ). Хотелось бы знать, что дали автору эти рассуждения.

- В работе указано, что полученные эмульсии могут быть использованы в качестве систем доставки жирорастворимых лекарственных форм. В чем заключаются преимущества предложенного подхода по сравнению с традиционными способами доставки?

Указанные замечания и вопросы не ставят под сомнение полученные результаты и выводы диссертации, не снижают их значимости и общего положительного впечатления от работы.

Заключение

Диссертационная работа Горлопова М.А. представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, в которой на основе систематических экспериментальных исследований разработаны теоретические положения и получены практически значимые результаты. В работе существенно развиты фундаментальные представления о взаимосвязи «химическое строение поверхности – морфология частиц – функциональные свойства» применительно к системам на основе нанодисперсных частиц природных полисахаридов, что вносит весомый вклад в физическую химию дисперсных систем и соответствуют следующим пунктам

паспорта научной специальности 1.4.4. Физическая химия: п.2 «Экспериментальное определение термодинамических свойств веществ», п.3 в части «...адсорбция на границе раздела фаз и формирования активных центров на таких поверхностях»; п.4 «Теория растворов, межмолекулярные и межчастичные взаимодействия»; п.9 «Связь реакционной способности реагентов с их строением...». Выполненное исследование соответствует приоритетным направлениям развития химической науки, а также стратегическим задачам Российской Федерации в области превентивной медицины и рационального использования возобновляемых природных ресурсов.

Диссертационная работа Торлопова Михаила Анатольевича «Регулирование морфологии и химии поверхности нанокристаллов целлюлозы и хитина как основа управления функциональными свойствами биосовместимых материалов» полностью соответствует критериям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук в соответствии с пунктами 9-11, 13, 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия.

28 апреля 2026 г.

Официальный оппонент
доктор химических наук, профессор,
и.о. заведующего кафедрой
высокомолекулярных соединений
и общей химической технологии
Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Уфимский университет
науки и технологий»

Кулиш Елена Ивановна

Адрес: 450076, Приволжский федеральный округ,
Республика Башкортостан,
г. Уфа, ул. Заки Валиди, дом 32
Тел. (347) 229-97-24
e-mail: onlyalena@mail.ru

Подпись Кулиш Елены Ивановны удостоверяю:

Ученый секретарь Ученого совета
ФГБОУ ВО «Уфимский университет
науки и технологий»,
кандидат филологических наук



Н.В.Ефименко