

Отзыв официального оппонента

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

Диссертационная работа Торлопова М.А. посвящена решению широкого круга актуальных проблем, связанных с неуклонно возрастающей потребностью в создании новых материалов с управляемыми функциональными свойствами, обладающих биосовместимостью и регулируемой биоразлагаемостью. Нанокристаллы целлюлозы (НКЦ) и хитина (НКХ) образуют стабильные водные дисперсии и эффективно стабилизируют эмульсии; кроме того они характеризуются биоразлагаемостью – это делает их перспективными материалами для использования в качестве модификаторов полимерных матриц, плёнокообразователей, средств доставки, корректоров реологии и темплатов. Поэтому поиск возможностей воздействия на структурообразующие, реологические, эмульгирующие и иные свойства НКЦ и НКХ является актуальным направлением исследований, непосредственно связанным с решением проблемы целенаправленной настройки функционального состава поверхности наночастиц. Нанокристаллы являются сложным для исследования объектом, поскольку обладают полиморфизмом, анизотропией формы, переменным составом и многодоменной организацией поверхности, что порождает трудности прогнозирования и управления их функциональными свойствами и, одновременно, делает задачу, решаемую диссертантом ещё более актуальной.

Научная новизна работы состоит в том, что созданы новые окислительно-каталитические системы на основе фосфорновольфрамовой кислоты и ионов меди (II) для направленной деструкции целлюлозы в среде уксусной кислоты, что позволяет получить нанокристаллы с ацетилированной поверхностью. Проведён синтез цианэтилированных, тиолированных и тозилированных нанокристаллов целлюлозы и хитина в водных средах и установлена возможность применения таких нанокристаллов в качестве прекурсоров для последующих химических превращений. Впервые комплексно исследовано влияние функционализации (-COOH, -SH, -CN), структурных и морфологических особенностей полисахаридных нанокристаллов на их кислотно-основные характеристики и на коллоидно-химические свойства водных дисперсий. Выявлен характер влияния природы кислотно-основных центров (-OH, -COOH, -SH, -NH₂) поверхности нанокристаллов целлюлозы и хитина на формирование микроструктуры их водных дисперсий в различных условиях. Впервые получены экспериментальные данные, позволившие установить

влияние морфологии и функционального состава поверхности полисахаридных нанокристаллов на их гемосовместимость и острую токсичность, а также на основные критерии биосовместимости эмульсий и плёнок на их основе. Впервые продемонстрирована зависимость между концентрацией полисахаридных нанокристаллов и основными характеристиками композитных альгинатных плёнок – структурно-механическими и физико-химическими параметрами их поверхности, а также способностью к адгезии фибробластов. Установлено и охарактеризовано влияние морфологии, природы и концентрации кислотно-основных центров на поверхности полисахаридных нанокристаллов на формирование микроструктуры в водных многокомпонентных системах. В целом, результаты работы позволяют расширить представления о взаимосвязи между условиями получения, морфологией и модификацией активных центров на поверхности полисахаридных нанокристаллов и их основными физико-химическими свойствами в водных растворах и на границах раздела фаз.

Практическая значимость работы заключается в том, что предложены подходы к выделению и синтезу целлюлозных и хитиновых нанокристаллов с заданными характеристиками морфологии и поверхности, а также подходы к формированию на основе нанокристаллов стабильных эмульсий для доставки биологически активных веществ. Разработаны образцы биосовместимых материалов для создания тканеинженерных конструкций. Определены критические параметры безопасности (пороговые концентрации, классы токсичности), обеспечивающие применение материалов в медицине. Результаты диссертационного исследования формируют основу для промышленного получения наночастиц из целлюлозы и хитина с заданными характеристиками, для создания носителей лекарств, плёнок и стабильных пищевых или фармацевтических эмульсий. Предложено использовать для доклинической оценки безопасности новых материалов разработанные в результате исследований протоколы тестирования и корреляции между физико-химическими параметрами частиц и их токсичностью.

Диссертационная работа состоит из введения, восьми глав, заключения, содержит список сокращений и условных обозначений и список литературы, включающий 474 источника. Объём диссертации составляет 348 страниц, она иллюстрирована 162 рисунками и 55 таблицами.

Работа характеризуется высоким уровнем апробации: основные результаты исследований представлены на международных и российских научных форумах. По материалам диссертации опубликовано 27 статей в рецензируемых ведущих журналах, входящих в международные базы научного цитирования и в перечень изданий,

рекомендованных для публикации докторских диссертаций, также получено 5 патентов Российской Федерации на изобретения. Такой уровень представления результатов свидетельствует о высоком авторитете автора в научной среде и большой востребованности результатов проведённых им исследований.

Первая глава диссертации посвящена обзору литературы, в ней проанализировано влияние исходного сырья, методов выделения и модификации на морфологию и химию поверхности нанокристаллов целлюлозы и хитина. Обсуждена связь со свойствами этих нанокристаллов в дисперсионных средах и биологической совместимостью, большое внимание уделено существующим возможностям химической модификации поверхности нанокристаллов, реологическим особенностям гидрозолей нанокристаллов целлюлозы и хитина, влиянию состава поверхности нанокристаллов на реологические характеристики. В результате обсуждения литературных данных подготовлено заключение к первой главе, которое стало основой для формулировки цели и постановки задач исследования.

В главе 2 описаны основные объекты и методы исследований, в том числе методы выделения и химической модификации поверхности нанокристаллов, методы формирования эмульсий и плёнок, исследования структуры и свойств наночастиц и систем на их основе, биологические тесты.

В главе 3 представлены новые каталитические системы для регулируемой деструкции целлюлозы (системы уксусная кислота – фосфорновольфрамная кислота, уксусная кислота – октанол-1 – фосфорновольфрамная кислота, уксусная кислота – ацетат меди), детально исследовано влияние условий деструкции целлюлозы на ключевые параметры выделяемых НКЦ – размеры, морфологию, надмолекулярную структуру, термическую стабильность, состав и кислотно-основные свойства поверхности. Полученные результаты демонстрируют возможности новых деструктирующих систем для процессов получения НКЦ из различных типов целлюлозы и характеризуют потенциал выделения наночастиц с заданными геометрическими параметрами, надмолекулярной структурой и составом поверхности.

В главе 4 приведено описание результатов модификации поверхности нанокристаллов целлюлозы и хитина методом тозилрования в гетерогенной водно-органической среде, а также модификации НКЦ нитрильными группами. Показано, что с использованием реакции этерификации гидроксильных групп на поверхности НКЦ

соответствующие тозилаты могут быть синтезированы с высокой степенью замещения и выходом целевых наночастиц и далее НКЦ-Тs можно использовать в качестве прекурсоров для получения тиолсодержащих нанокристаллов. Такие результаты открывают возможность управления донорно-акцепторными свойствами поверхности полисахаридных нанокристаллов, а через них – коллоидно-химическими и термическими свойствами. Отмечено, что активные кислотнo-основные центры являются важнейшим фактором для образовывания адсорбционных комплексов, который необходимо учитывать при использовании нанокристаллов в многокомпонентных системах, включая органико-неорганические гибриды и в прогнозах при создания новых материалов на этой основе.

В главе 5 представлены результаты исследования реологических характеристик гидрозолей нанокристаллов. Выявлена зависимость микроструктуры и коллоидно-химических свойств водных дисперсий полисахаридных нанокристаллов различной природы от концентрации и ионной силы, что определяет закономерности их ассоциации и взаимной ориентации, а также устойчивости образующихся агрегатов. Установлено, что эволюция микроструктуры в широком диапазоне концентраций коррелирует с изменениями термодинамических функций системы (энтальпии ΔH и энтропии ΔS). Знак и величина этих изменений определяются типом нанокристалла, концентрацией дисперсии и скоростью сдвигового воздействия.

В главе 6 приводятся результаты комплексного и сравнительного исследования острой токсичности (*in vivo*) и гемосовместимости (*in vitro* и *in vivo*) НКЦ и НКХ с различной морфологией и составом поверхности. Доказано, что направленная модификация морфологии и поверхности полисахаридных нанокристаллов, а также их использование в качестве стабилизаторов 35 эмульсий и наполнителей композитов не ухудшает биосовместимость материалов, соответствующих классу опасности 5. Установлены пороги проявления *in vitro* влияния на некоторые звенья системы гемостаза: нанокристаллы целлюлозы (~0,83 мг/мл) и хитина (~0,63 мг/мл) ингибируют появление сгустков крови и плазмы (обладают антикоагулянтной активностью) и не провоцируют агрегацию тромбоцитов. В условиях *in vivo* с использованием экспериментальных животных значимые эффекты нанокристаллов на коагуляцию плазмы не выявлены в диапазоне доз до 1,0 мг/кг.

В главе 7 представлены результаты исследования влияния состава поверхности и морфологии полисахаридных нанокристаллов на механизмы формирования эмульсий Пикеринга типа «масло-в-воде», а также вопросы их практического применения, включая доставку лекарственных средств, стабильность в отделах желудочно-кишечного тракта и биосовместимость. Возможность транспорта биологически активных соединений эмульсиями пищевых масел, стабилизированных полисахаридными нанокристаллами, оценена с использованием моделей *in vitro* и *in vivo*. Использование таких эмульсий позволило транспортировать > 95% витамина D3 в неизменном составе. Применение донепезила (лекарственного средства для терапии когнитивных нарушений) в эмульсионной форме значительно снижает нарушения когнитивных функций (на 28% повышенное внимание в тесте NORT, $p < 0,05$), вызванные липополисахаридами, по сравнению с водным раствором донепезила.

В главе 8 приведены данные по влиянию добавок нанокристаллов целлюлозы и хитина на формирование морфологических элементов поверхности, регулирования физико-химических свойств, совместимости с фибробластами и гемосовместимости композитных альгинатных плёнок. Показано, что концентрационно-управляемая агрегация полисахаридных нанокристаллов выступает важным инструментом направленного дизайна альгинатных композитов и позволяет управлять размером агрегатов, текстурой и донорно-акцепторным балансом композита, что определяет его биологическую активность. Установлено, что в зависимости от концентрации наполнителя композит переключается между двумя основными состояниями: прозрачные плёнки с гемостатической активностью при низкой концентрации наполнителя (~1 мас.%) и прочные каркасные структуры при высокой концентрации (≥ 10 мас.%), с поверхностью, модифицированной для эффективной адгезии и пролиферации фибробластов.

По представленной к защите диссертационной работе можно сделать ряд замечаний и сформулировать некоторые вопросы.

Замечания:

1. Наблюдаются погрешности в единстве терминологии и оформления. Так, наряду с принятым сокращением «мас. %», используется форма «% масс» (с. 57). Кроме того, в нумерации графического материала – схем и рисунков, в некоторых случаях наблюдается смешение кириллических и латинских литер.
2. В работе присутствуют синтаксически несогласованные предложения. Например, фраза на с. 98 «Таким образом в рассматриваемой системе изменяет толщину...»

лишена подлежащего, что затрудняет понимание причинно-следственной связи процесса. По всему тексту встречаются единичные опечатки.

3. Также автору следовало бы избегать узкоспециализированного сленга и калькированных заимствований. В частности, термин «балджи» (с. 293 и далее) в контексте описания морфологии структур целесообразно заменить на более строгие эквиваленты: «узловые утолщения», «локальные агрегаты» или «агломераты».

Вопросы:

1. Почему переход от порошковой целлюлозы к нанокристаллической вызывает рост параметров a и b (Таблица 3.8), а не их уменьшение, которое часто наблюдается при снятии внутренних напряжений в кристаллитах?
2. Учитывая, что на ширину дифракционного пика (004) существенное влияние оказывают такие вторичные факторы как скручивание, кривизна и микродеформации решетки целлюлозного кристаллита, то насколько правомерно использовать метод Шеррера для оценки продольного размера нанокристаллов целлюлозы в данной работе?
3. Существуют ли ограничения применимости использованной модели обработки данных потенциметрического титрования в зависимости от морфологии и фазового состава наночастиц? Позволяет ли метод надежно разделять вклады различных функциональных групп в гибридных системах?
4. Учитывая высокую анизотропию нанокристаллов целлюлозы и хитина, и показанные эффекты, рассматривалась ли возможность применения поляризационной оптической микроскопии для изучения двойного лучепреломления в ваших суспензиях?
5. Автор справедливо замечает (стр.146), что «величина характеристической вязкости принимается за меру количества растворенного вещества в растворе». Традиционно же характеристическая вязкость связывается с объемом макромолекулярного клубка. Какой физический смысл автор вкладывает в этот параметр применительно к жестким анизотропным нанокристаллам целлюлозы и хитина?
6. Автор связывает биологическую активность альгинатных композитов с изменением их донорно-акцепторного баланса в результате роста концентрации наночастиц. В таком случае каков физико-химический механизм влияния

параметров γ_s^- (донор) и γ_s^+ (акцептор) на процессы адгезии и пролиферации фибробластов?

Сделанные замечания и заданные вопросы не ставят под сомнение достоверность полученных в диссертации результатов и корректность сделанных выводов, не снижают общей высокой оценки диссертационной работы Торлопова М.А. Диссертация представляет собой законченный квалификационный научный труд, выполненный на высоком профессиональном уровне, который содержит новый, оригинальный материал, имеющий большую научную ценность и практическую значимость, и производит хорошее впечатление. В диссертации сформулированы и успешно решены актуальные и сложные научные и научно-практические задачи, работа характеризуется логичным изложением и обсуждением результатов, обобщения и выводы отличаются высокой степенью достоверности и обоснованности. Высокий индекс Хирша автора диссертационной работы ($h=18$ согласно базе данных <https://scholar.google.com>) свидетельствует о том, что работы Торлопова М.А. хорошо известны специалистам данной области исследований и часто цитируются.

Диссертация Торлопова М.А. соответствует паспорту специальности 1.4.4. Физическая химия по следующим направлениям исследований: п.2 касательно «...изучение термодинамических аспектов фазовых превращений и фазовых переходов»; п.3 в части «...установление закономерностей адсорбции 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 и условиями протекания химической реакции».

Таким образом, в рецензируемой научно-квалификационной работе на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в области физической химии нанокристаллов целлюлозы и хитина, обладающих функциональными свойствами биосовместимых материалов. На основе обширного комплекса экспериментальных данных и их теоретического анализа автор выявил ключевые закономерности, позволяющие установить взаимосвязь между структурой полисахаридных нанокристаллов (целлюлозы и хитина) и их функциональными свойствами в водных гетерофазных системах для получения биомедицинских материалов с заданными физико-химическими характеристиками и физиологической совместимостью.

Достоверность полученных результатов обеспечивается использованием широкого круга физико-химических методов анализа поверхности, надмолекулярной структуры и морфологии наночастиц; реологических, оптических и других общепризнанных методов, корреляцией и сопоставлением данных с описанными в литературе.

По своей актуальности, научной новизне, практической значимости достоверности полученных результатов и обоснованности выводов проведённое диссертационное исследование «Регулирование морфологии и химии поверхности нанокристаллов целлюлозы и хитина как основа управления функциональными свойствами биосовместимых материалов» полностью отвечает требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям в соответствии с пунктами 9-11, 13, 14 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 в действующей редакции, а её автор Торлопов Михаил Анатольевич заслуживает присуждения учёной степени доктора химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия.

Дата 16.07.2026

доктор химических наук, профессор,
заведующий лабораторией физико-химии
ферментативной трансформации полимеров
химического факультета Федерального
государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Московский государственный университет
имени М.В. Ломоносова»

Синицын Аркадий Пантелеймонович

Адрес: Ленинские Горы, д.1, стр.3, Москва,
119992

Телефон: +7(916)611-4857

e-mail: apsinityn@gmail.com

доктор химических наук, профессор РАН,
и.о. декана химического факультета
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Московский государственный
университет имени М.В. Ломоносова»



Карлов Сергей Сергеевич