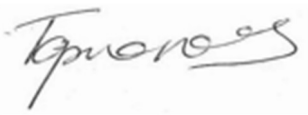
на правах рукописи



Торлопов Михаил Анатольевич

РЕГУЛИРОВАНИЕ МОРФОЛОГИИ И ХИМИИ ПОВЕРХНОСТИ НАНОКРИСТАЛЛОВ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ И ХИТИНА КАК ОСНОВА ДЛЯ УПРАВЛЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ СВОЙСТВАМИ БИОСОВМЕСТИМЫХ МАТЕРИАЛОВ

1.4.4. Физическая химия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

доктора химических наук

Иваново – 2026

Работа выполнена в лаборатории химии растительных полимеров обособленного подразделения Институт химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН Федерального государственного бюджетного учреждении науки Федеральный исследовательский центр «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук»

Научный консультант: доктор химических наук, профессор, академик РАН, главный научный сотрудник Института химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН **Кучин Александр Васильевич**

Официальные оппоненты:

Бурмистров Владимир Александрович
доктор химических наук, профессор
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ивановский государственный химико-технологический университет», кафедра химии и технологии высокомолекулярных соединений, главный научный сотрудник

Кулиш Елена Ивановна
доктор химических наук, профессор
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уфимский университет науки и технологий», кафедра высокомолекулярных соединений и общей химической технологии, заведующий кафедрой

Синицын Аркадий Пантелеймонович
доктор химических наук, профессор
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова», лаборатория физико-химии ферментативной трансформации полимеров химического факультета, заведующий лабораторией

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» (КНЦ СО РАН, ФИЦ КНЦ СО РАН)

Защита состоится «11» июня 2026г. в 11 часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук 24.1.147.01 при ИХР РАН по адресу: 153045, г. Иваново, ул. Академическая, д.1., тел.: (4932)336272, e-mail: dissovet@isc-ras.ru, факс (4932)336237.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на официальном сайте ИХР РАН https://www.isc-ras.ru/?q=ru/deyatelnost/dissertacionnyy-sovet/ Автореферат разослан «_____» _____ 20___г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Антина Елена Владимировна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Одной из основных проблем современного материаловедения является постоянно возрастающая потребность в новых материалах с управляемыми функциональными свойствами, биосовместимостью и регулируемой биоразлагаемостью. Основа для таких материалов должна одновременно удовлетворять нескольким условиям: воспроизводимость ресурсной базы, обладание набором свойств, позволяющим модификацию для придания целевых физико-химических, механических и биологических характеристик, а также способностью к безопасной утилизации, включая возможность распада на безвредные продукты под действием ферментов организма.

Иерархическая надмолекулярная организация целлюлозы и хитина служит основой для получения наночастиц, сохраняющих высокую упорядоченность ядра, допускающих направленное изменение формы таких «нанокристаллов» и функционализацию поверхности. Наиболее распространённые стержневидные формы имеют размеры 5-10 нм в толщину и до нескольких сотен нм в длину. Благодаря амфифильной природе поверхности, сочетающей кислотно-основные центры и гидрофобные участки, нанокристаллы целлюлозы (НКЦ) и хитина (НКХ) образуют стабильные водные дисперсии и эффективно стабилизируют эмульсии. Высокие механические показатели в сочетании с биоразлагаемостью делают их перспективными материалами для использования в качестве модификаторов полимерных матриц, плёнкообразователей, средств доставки, корректоров реологии и темплатов [1, 2]. Подходы к рациональному дизайну НКЦ и НКХ для управления их структурообразующими, реологическими и эмульгирующими свойствами упираются в проблему целенаправленной настройки морфологии и функционального состава поверхности частиц. Решение этой задачи осложняется природой самих нанокристаллов: их полиморфизмом, анизотропией формы, переменным полифункциональным составом и многодоменной организацией поверхности. Эти фундаментальные особенности порождают серьёзные трудности для прогнозирования как реакционной способности и поведения на границах раздела фаз, так и влияния на биосовместимость и функциональные свойства итоговых композитов. Таким образом, актуальность настоящего исследования обусловлена именно этим противоречием между потребностью в управлении свойствами и сложностью объекта. Решение задачи установления количественных связей между морфологией, распределением активных центров и макроскопическими свойствами создаваемых систем открывает путь к целенаправленному дизайну композиционных материалов на основе полисахаридных нанокристаллов с программируемыми свойствами.

Степень разработанности темы. С момента своего открытия и по сей день основным методом получения нанокристаллов целлюлозы и хитина остается контролируемая деструкция исходных полисахаридов. Наиболее распространенным подходом является гидролиз растворами минеральных кислот, тогда как методы радиолиза, механохимической обработки и использования сверхкритических жидкостей остаются менее востребованными. Разделение микрофибрилл до индивидуальных упорядоченных частиц (стратегия «сверху вниз») сопровождается интенсивными воздействиями и приводит к изменению первоначального химического состава поверхности нанокристаллов, а иногда и к разрушению исходной трёхмерной упорядоченной структуры. Выделение нанокристаллов в растворах минеральных кислот – серной и соляной – приводит к частичному сульфатированию поверхности нанокристаллов целлюлозы и частичному деацетилированию аминогрупп на поверхности нанокристаллов хитина. Не менее значительное влияние оказывает исходное происхождение полисахарида и его надмолекулярная структура. Вместе с тем это создаёт основу для разработки методов, объединяющих выделение и модификацию нанокристаллов на стадии фрагментации полимера за счёт целенаправленного применения деструктирующих систем и использования исходных материалов с определёнными физико-химическими характеристиками.

Одна из граней проблемы «тонкой настройки» структуры поверхности уже выделенных нанокристаллов под конкретные области применения, например, количественного создания кислотно-основных центров с определёнными pK_a, состоит в необходимости сохранения их геометрии, надмолекулярной структуры и диспергируемости. Учитывая гидрофильный характер полисахаридных нанокристаллов, модификацию удобнее всего осуществлять в водных средах. Однако, несмотря на большое количество публикаций, вопросы химической модификации нанокристаллов именно в водных растворах изучены недостаточно, особенно в части введения групп-прекурсоров, таких как нитрильные, тозилатные, тиольные, удобных для нуклеофильных замещений или окислительных трансформаций, а также присоединения биологически активных молекул. Составной частью проблемы является фрагментарный характер данных о физико-химических и биологических свойствах получаемых материалов, преобладающие полуэмпирические поисковые методы.

Нерешённые проблемы – фрагментарное понимание механизмов самоорганизации, отсутствие универсальных моделей и сложность учёта влияния строения поверхности и морфологии нанокристаллов на их взаимодействие в водных средах, на границах раздела фаз «масло/вода» и в полимерных матрицах – обуславливают практическую и научную ценность обобщающих исследований в этой

области. Получаемые результаты могут быть непосредственно использованы в быстрорастущем сегменте науки и технологий биомедицинских устройств и материалов, где НКЦ и НКХ рассматриваются в качестве основы скаффолдов для клеточных технологий [3, 4] и биопринтинга, стабилизаторов

эмульсий для доставки лекарственных средств и биоремедиации [5-7], тест-полосок [8, 9], плёнок, гидрогелей и других материалов, контактирующих с биологическими объектами [10].

Цель исследования: установление взаимосвязей между структурой полисахаридных нанокристаллов (целлюлозы, хитина) и их функциональными свойствами в водных гетерофазных системах для получения биомедицинских материалов с заданными физико-химическими характеристиками и физиологической совместимостью.

Для достижения поставленной цели были поставлены следующие задачи:

- Разработать методы контролируемого выделения нанокристаллов целлюлозы с заданной морфологией и функциональным составом поверхности с использованием новых каталитических систем.
- Разработать методы модификации поверхности нанокристаллов цианоэтильными (-CH_2CH_2CN), карбоксильными (-COOH), тозилатными (-OTs), и тиольными (-SH) группировками в водных средах, обеспечивающие сохранение надмолекулярной структуры и морфологии; количественно охарактеризовать степень модификации, а также вызванные ею изменения кислотно-основных свойств поверхности.
- Установить закономерности концентрационно- и электролит-индуцированных превращений в гидрозолях полисахаридных нанокристаллов и связать эволюцию микроструктуры с изменениями оптических, реологических и электрохимических свойств дисперсий.
- Установить корреляцию между морфологическими характеристиками и функциональным составом поверхности полисахаридных нанокристаллов, а также составом композитных материалов на их основе, их цитогемосовместимостью и острой пероральной токсичностью (для дисперсий).
- Установить влияние морфологических характеристик и состава кислотно-основных центров поверхности полисахаридных нанокристаллов на параметры стабилизируемых ими эмульсий пищевых масел, включая дисперсность капельной фазы, реологию, а также устойчивость к температурным, кислотно-основным и ионным воздействиям, в том числе при введении полиэлектролитов.
- Количественно оценить вклад нанокристаллов целлюлозы и хитина в изменение структурно-механических характеристик и цитогемосовместимости

модифицированных ими альгинатных матриц и установить корреляционные зависимости «концентрация наполнителя – функциональное свойство» для прогнозирования характеристик композитов данного типа.

Научная новизна работы заключается в расширении представлений о взаимосвязи между условиями выделения, морфологией и модификацией активных центров на поверхности полисахаридных нанокристаллов и их основными физико-химическими свойствами в водных растворах и на границах раздела фаз.

- Разработаны новые окислительно-каталитические системы на основе фосфорно-вольфрамовой кислоты и ионов меди (II) для направленной деструкции целлюлозы в среде уксусной кислоты, обеспечивающие одновременное получение нанокристаллов с ацетилированной поверхностью, сохранение их надмолекулярной структуры и целенаправленное варьирование морфологии.
- Впервые проведен синтез цианэтилированных, тиолированных и тозилированных нанокристаллов целлюлозы и хитина в водных средах с сохранением их исходной морфологии и надмолекулярной структуры. Показана применимость полученных нанокристаллов в качестве прекурсоров для последующих химических превращений. Установлена корреляция между реакционной способностью частиц и концентрацией активных центров с $pK_{(OH)}$ на их поверхности.
- Впервые комплексно исследовано влияние функционализации (-COOH, -SH, -CN), надмолекулярной структуры и морфологии полисахаридных нанокристаллов на их кислотно-основные характеристики, а также на основные коллоидно-химические свойства водных дисперсий в зависимости от концентрации, pH и ионной силы.
- Установлены закономерности влияния морфологии и природы кислотно-основных центров (-OH, -COOH, -SH, $-NH_2$) поверхности нанокристаллов целлюлозы и хитина на формирование микроструктуры их водных дисперсий, включая влияние солей и окислителей. Показано, что этапы эволюции микроструктуры дисперсий стержневидных нанокристаллов определяют изменения их реологического поведения.
- Впервые проведено комплексное сравнительное исследование, позволившее 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.
- Выявлены закономерности в процессах стабилизации полисахаридными нанокристаллами эмульсий «масло-в-воде» и в механизмах формирования межфазных слоёв с участием ионогенных полисахаридов – альгината натрия, хитозана. Установлена роль морфологии, количественного соотношения кислотно-основных центров (-SH, -COOH, $-NH_2$, -OH) на их поверхности, низко- и высокомолекулярных

электролитов на формирование межфазного слоя, реологических свойств и стабильности эмульсий к коалесценции и расслоению.

• Впервые установлены зависимости между концентрацией полисахаридных нанокристаллов и комплексом основных характеристик композитных альгинатных плёнок: их структурно-механическими и физико-химическими параметрами поверхности, а также способностью к адгезии фибробластов.

Теоретическая и практическая значимость. Установлено и охарактеризовано влияние морфологии, природы и концентрации кислотно-основных центров на поверхности полисахаридных нанокристаллов на формирование микроструктуры в водных многокомпонентных системах, что вносит вклад в развитие физико-химии биополимерных коллоидных систем и составляют теоретическую основу для направленного создания биосовместимых материалов на их основе.

Систематизированы и расширены знания о факторах, определяющих свойства нанокристаллов целлюлозы и хитина. Установлены причинно-следственные связи: от характеристик сырья и условий синтеза – к морфологии и составу активных центров на поверхности частиц, и далее – к их химической реакционной способности. Предложено описание концентрационно-зависимых процессов структурообразования нанокристаллов в многокомпонентных дисперсионных средах, таких как водные растворы, эмульсии, полимерные гели и влияния на них ионов и температуры, а также роли кислотно-основных центров и морфологии частиц. Систематизированы данные о токсичности, гемосовместимости, влиянии на жизнеспособность фибробластов нанокристаллов целлюлозы и хитина с различной морфологией, функциональным составом поверхности как в виде дисперсий индивидуальных частиц, так и в составе композиционных материалов.

Практическая значимость работы состоит в разработке новых методологических решений и конкретных материалов. Предложены подходы к выделению и синтезу целлюлозных и хитиновых нанокристаллов с заданными характеристиками морфологии и поверхности и к формированию на их основе стабильных эмульсий Пикеринга для доставки биологически активных веществ. Разработаны прототипы биосовместимых материалов для создания тканеинженерных конструкций. Определены критические параметры безопасности (пороговые концентрации, классы токсичности), обеспечивающие применение материалов в медицине.

Методология диссертационного исследования. Для решения поставленных задач в работе использован комплекс экспериментальных и теоретических методов. Нанокристаллы целлюлозы и хитина получали по стратегии «сверху вниз» методами контролируемой кислотно-каталитической и окислительно-каталитической деструкции исходных волокнистых полимеров. Процессы выделения и модификации

поверхности проводили с варьированием и контролем основных физико-химических параметров: продолжительности и температуры реакции, надмолекулярной структуры сырья, соотношения реагентов и концентрации катализатора. Очистку продуктов осуществляли стандартными методами диализа и центрифугирования.

Состав, морфологию и геометрические параметры полисахаридных нанокристаллов и их агрегатов исследовали с помощью методов микроскопии: просвечивающей (ПЭМ) и сканирующей электронной микроскопии (СЭМ), атомно-силовой (АСМ) и оптической микроскопии, включая методы цифровой обработки изображений. Спектроскопических методов: ИК-Фурье спектроскопии, спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР), УФ-видимой спектроскопии. Дифракционных и термических методов: рентгенофазового анализа (РФА), дифференциальной сканирующей калориметрия (ДСК). Анализ дисперсных систем осуществляли с помощью динамического светорассеяния (ДРС), электрофореза (измерение ζ-потенциала), потенциометрического и кондуктометрического титрования.

Коллоидно-химические свойства водных дисперсий, эмульсий и полимерных композитов изучали методами реологии (динамическая вискозиметрия с анализом течения в рамках модели Эйринга-Андраде). Обсуждаются данные, полученные с помощью метода двулучепреломления в потоке. Для интерпретации результатов реологических экспериментов и описания течения структурированных дисперсий применяли методы математического моделирования. Для изучения свойств композитных материалов дополнительно осуществляли измерения прочности на разрыв и прокол, определение краевого угла смачивания, изучение влагопоглощения плёнок. Исследование устойчивости эмульсий в условиях, моделирующих желудочно-кишечный тракт, осуществляли с использованием специализированной установки *in vitro*.

Исследование гемосовместимости, цитотоксичности и острой пероральной токсичности проводили с использованием стандартных биологических моделей и протоколов.

Часть экспериментальных исследований выполнена в рамках научного сотрудничества с профильными лабораториями Санкт-Петербургского государственного университета, Университета ИТМО, Института физиологии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН, а также клинических центров ФГБУ «НМИЦ реабилитации и курортологии» и ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Научные принципы направленного выделения нанокристаллов целлюлозы с контролируемым составом поверхности и геометрическими параметрами.

2. Подход к управлению реакционной способностью нанокристаллов в реакциях *O*-функционализации, а также свойствами их водных дисперсий, основанный на модификации поверхности частиц в водной среде с учётом установленных закономерностей влияния природы и концентрации кислотно-основных центров.
3. Эволюция микроструктуры и реологических свойств водных дисперсий полисахаридных нанокристаллов с привлечением расчёта термодинамических характеристик для объяснения наблюдаемых закономерностей.
4. Методология целенаправленного формирования адсорбционного слоя из полисахаридных нанокристаллов на границе раздела «масло-вода» для создания эмульсий с управляемой микроструктурой, стабильностью и транспортными свойствами.
5. Контроль свойств альгинатных композитов регулируемой агрегацией полисахаридных нанокристаллов.

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

Апробация работы. Материалы работы были представлены на научных конференциях всероссийского и международного уровня, в частности: VII Всероссийской научной конференции «Химия и технология новых веществ и материалов» (Сыктывкар, 2017); X Всероссийской научной конференции «Химия и технология растительных веществ» (Казань, 2017); VI International Conference «Chemistry, structure and function of biomacromolecules» (Minsk, 2018); XI Всероссийской научной конференции «Химия и технология растительных веществ» (Сыктывкар, 2019); Всероссийской молодежной научной конференции «Техническая химия: от теории к практике» (Пермь, 2019); XII всероссийской научной конференции с международным участием «Химия и технология растительных веществ» (Киров, 2022); Materials science of th e future: research, development, scientific training (MSF'2022, Нижний Новгород, 2022); XXIII Международной научно-практической конференции «Химия и химическая технология в XXI веке» (Томск, 2022); XXII Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Сочи, 2024); XIII Международной научной конференции «Химия и технология растительных веществ» (Киров, 2024); IX Всероссийской научной конференции «Теоретические и экспериментальные исследования процессов синтеза, модификации и переработки полимеров» (Уфа, 2024). VIII Всероссийской конференции с международным участием «Техническая химия. От теории к практике» (Пермь, 2024).

Связь работы с плановыми исследованиями. Диссертационная работа выполнена в рамках программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук в рамках планов научных исследований Института химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН, номера госрегистрации № 115041410121, № АААА-А18-118012390189-3, № АААА-А21-121011290107-5, № 122040600027-6, № 125020501549-2, грантов Российского научного фонда №19-73-10091, № 22-23-00271 и № 24-73-10091.

Публикации. По теме диссертации опубликованы 25 статей в рецензируемых ведущих журналах, входящих в международные базы научного цитирования и в перечень изданий, рекомендованных для публикации материалов докторских диссертаций; 5 патентов Российской Федерации.

Личный вклад автора. Диссертационная работа содержит результаты исследований, проводимых автором в Институте химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН в период с 2017 г. Автор проводил выбор направлений исследований, постановку задач исследования, планирование и непосредственно участвовал в большей части работ, касающихся выделения, анализа структуры и физико-химических свойств нанокристаллов, в анализе, интерпретации и обобщении результатов, написании публикаций. Определение активных поверхностных центров дисперсных частиц были выполнены совместно с д.х.н. П.А Ситниковым, электрохимических и размерных характеристик с к.х.н. Михайловым В.И. и к.х.н. И.С. Мартаковым, моделирование устойчивости эмульсий в условиях ЖКТ – совместно с Ф.В. Лёгким. Исследования, касающиеся биологических тестов выполнены совместно с сотрудниками Института физиологии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН (Н.М. Падерин), ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (д.м.н Н.Н. Дрозд) и ФГБУ «НМИЦ РК» (к.б.н П.А. Марков).

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, восьми глав, выводов и списка цитируемой литературы. Объем диссертации составляет 348 страниц, включает 162 рисунка и 55 таблиц. Список литературы содержит 474 наименования.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В первой главе дан критический анализ влияния исходного сырья, методов выделения и модификации на морфологию и химию поверхности нанокристаллов целлюлозы и хитина. Прослежена их связь со свойствами нанокристаллов в дисперсионных средах и биологической совместимостью. Обозначены актуальные проблемы и перспективы применения нанокристаллов в биомедицине.

В главе 2 приведены методы выделения и модификации нанокристаллов целлюлозы и хитина, даны их основные характеристики (Рисунок 1; Таблица 1). Кратко изложены приёмы исследования наноструктурированных материалов.

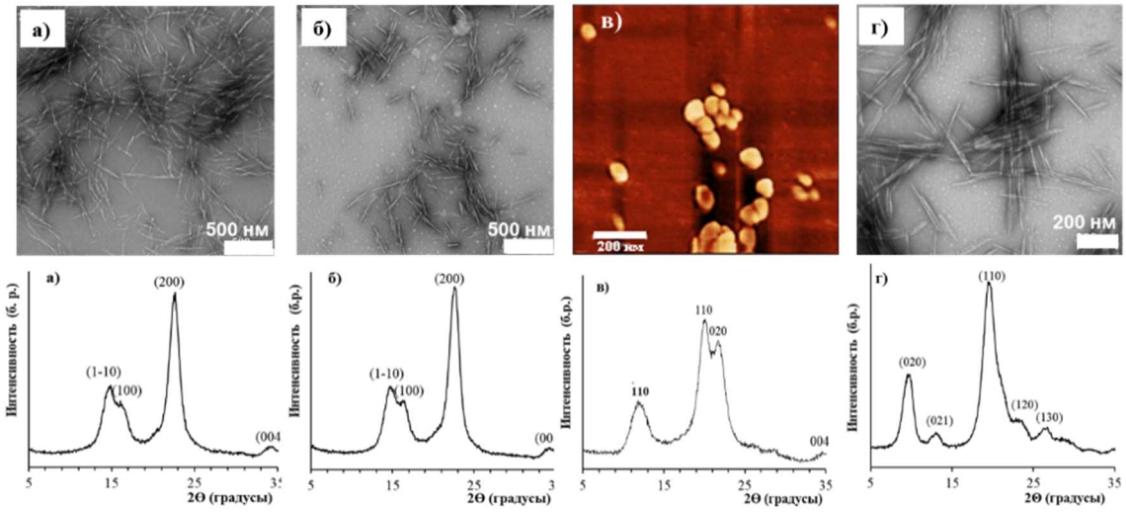


Рисунок 1 – Микрофотографии и рентгенограммы полисахаридных нанокристаллов: а) стержневидные НКЦ$_{Ац}$, б) стержневидные НКЦ$_{sulf}$, в) дисковидные, НКЦд; г) стержневидные, НКХ.

Таблица 1 – Основные типы полисахаридных нанокристаллов

Тип	Размеры, нм		Дзета-потенциал, мВ	Индекс кристалличности Iкр	Состав поверхности*
	Длина (диаметр)	Ширина (толщина)			
НКЦ$_{Ац}$	180±30	6±1	- 32±2	0,88±0,04	ацетил., 13,5±1,2
НКЦ$_{sulf}$	180±30	6±1	- 52±4	0,87±0,04	сульфат., 5,3±1,0
НКЦд	(62±17)	6±2	- 32±2	0,89±0,05	ацетил., 4,0±1,0
НКХ	200±40	7±3	55±3	0,90±0,05	NH_2-груп., ,8±0,4

*количество соответствующих групп на 100 звеньев полимера (во всём объеме частицы)

В **главе 3** представлены новые каталитические системы для регулируемой деструкции целлюлозы и детально исследовано влияние условий деструкции на ключевые параметры выделяемых НКЦ включая размеры, морфологию, надмолекулярную структуру, термическую стабильность, состав и кислотно-основные свойства поверхности.

НКЦ$_{Ац}$ (Таблица 1; Рисунок 1а) получены методом регулируемой деструкции хлопковой порошковой целлюлозы (ПЦ) в системе уксусная кислота-вода (12 об.%), а также с использованием деструктирующей системы $H_3PW_{12}O_{40}$/октанол-H_2O_2. В первом случае оптимальные условия 6-8 мольн.% $H_3PW_{12}O_{40}$ к ангидроглюкозной единице, 3 ч, УЗ-активация обеспечивают выход наночастиц 44 мас.%. Замена воды на

октанол-1 повышает активность катализатора и открывает возможность снизить его количество до 0,25 мольн.%, а время деструкции до 40-60 мин без УЗ-активации. Данные ИК-спектроскопии (Рисунок 2) и химического анализа подтверждают частичное ацетилирование поверхности при сохранении структуры целлюлозы Iβ.

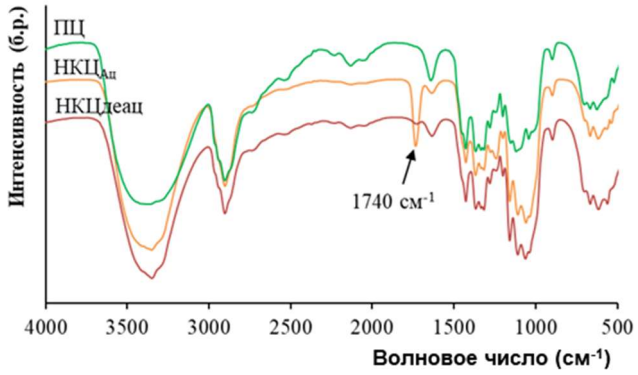


Рисунок 2 – ИК спектры хлопковой целлюлозы, $НКЦ_{Ац}$, и $НКЦ_{Деац}$ (обработка 0,2н NaOH для деацетилирования).

Система $H_3PW_{12}O_{40}$/октанол-H_2O_2 использована для выделения нанокристаллов с различными геометрическими параметрами из целлюлоз различного ботанического происхождения (Таблица 2).

Таблица 2 – Размеры и надмолекулярная структура ПЦ и НКЦ

Целлюлоза		Размеры НКЦ, нм Д; Ш	Iкр ±5 %	Размеры ОКР (D, Å)			
				Отражение			Просвет
				[1-10]/ (1-10)	[110]/ (110)	[100]/ (200)	[001] / (004)
Хлопк.	ПЦ	165±37;	0,89	54	74	74	78
	НКЦ	8,7±1,0	0,82	54	54	74	78
Лён	ПЦ	397±124;	0,82	36	54	55	78
	НКЦ	7,3±0,6	0,77	36	55	55	78
Хвойн.	ПЦ	258±108;	0,83	36	54	55	78
	НКЦ	6,2±0,2	0,80	36	54	44	78
Листв.	ПЦ	249± 64;	0,76	31	55	44	78
	НКЦ	9,6±1,2	0,72	28	54	50	79

Полнопрофильный рентгеноструктурный анализ подтвердил, что атомная структура как исходных ПЦ, так и полученных нанокристаллов соответствует параллельной ориентации цепей целлюлозы Iβ. Наибольшие изменения в размере области когерентного рассеяния (ОКР), рассчитанном из ширины отражения с индексом (110) обнаружены для хлопковой и льняной $НКЦ_{Ац}$. Размер ОКР элементарной фибриллы в направлении ее длины [001] всех образцов ПЦ и НКЦ не

изменяется, что соответствует восьми периодам элементарной ячейки. Основные изменения происходят в направлении с индексами [100], (200), что соответствует толщине упорядоченных областей элементарных фибрилл целлюлозы (Таблица 2).

Точка нулевого заряда (pH_{PZC}) поверхности хлопковой $НКЦ_{Ац}$ составляет 4,0±0,05 единиц pH. На основе кривых потенциометрического титрования гидрозолей $НКЦ_{Ац}$ с последующей математической обработкой количественно выделены два типа активных кислотно-основных центров на поверхности (Таблица 3), отвечающих за механизм возникновения отрицательного заряда и соответствующих равновесиям депротонирования карбоксильных (1) и гидроксильных групп (2):

$$-S-COOH \leftrightarrow -S-COO^- + H^+ \qquad pK_{COOH} = \frac{[-S-CO^-][H^+]}{[-S-CO]} \qquad (1)$$

$$-S-OH \leftrightarrow -S-O^- + H^+ \qquad pK_{OH} = \frac{[-S-O^-][H^+]}{[-S-OH]} \qquad (2)$$

Принимая однородность размеров частиц и учитывая плотность целлюлозных нанокристаллов 1,6 г/см^3 количество активных центров на поверхности хлопковой $НКЦ_{Ац}$ составляет ~ 0,44 ед/нм^2, а для $НКЦ_{sulf}$ выделенных в растворах серной кислоты не более 0,04 ед./нм^2.

Таблица 3 – Характеристики кислотно-основных центров $НКЦ_{Ац}$ Значения pK_i и количество соответствующего центра (q_i)

Вид НКЦ	pK_{COOH} Δ±0,15	q_{COOH}, ммоль/г Δ±0,01	pK_{OH} Δ±0,15	q_{OH}, ммоль/г Δ±0,005	$q_{COOH} + q_{OH}$, ммоль/г
Хлопк.	4,15	0,24	6,33	0,086	0,326
Лён	4,40	0,09	6,85	0,076	0,166
Листв.	4,35	0,13	6,35	0,140	0,270
Хвойн.	4,25	0,11	6,35	0,146	0,256
Хлопк. $НКЦ_{sulf}$	-	-	6,50	0,023	0,023

Идентифицированные карбоксильные группы с характерными значениями pK_{COOH} образуются на поверхности $НКЦ_{Ац}$ в результате окислительных процессов. Низкое содержание активных центров с pK_{OH} на поверхности $НКЦ_{sulf}$ объясняется тем, что -SO_3Na группа образует постоянный комплекс с катионом электролита, препятствующий сорбции/десорбции протона, и одновременно экранирует активные центры.

В предложенных кислотных деструктирующих системах фентоновского типа (AcOH – $H_3PW_{12}O_{40}$ или $Cu(II)/H_2O_2$) помимо разрыва гликозидных связей полисахаридов происходят окислительные процессы. Если количество альдегидных

групп для хлопковой ПЦ составляет 0,07±0,01, карбоксильных групп 0,12±0,01 мас.%, то в НКЦ$_{Ац}$ 1,6±0,2 и 0,18±0,1 мас.%, соответственно. Содержание этих групп быстро возрастает с увеличением интенсивности (катализатор, продолжительность) обработки.

НКЦ с дисковидной морфологией (НКЦд, Рисунок 1в) были выделены из целлюлозы II в деструктирующей системе AcOH – $H_3PW_{12}O_{40}$ – октанол-1 в присутствии H_2O_2. Статистический анализ, показывает, что отношение длины к ширине частиц составляет 1,42±0,22; длина 72±14 нм, ширина 53±15 нм и толщина диска 7±4 нм. Рентгенограмма НКЦд содержит рефлексы при 2θ = 12,0° ($1\bar{1}0$); 20,0° (110); 22,0° (200), что указывает на сохранение полиморфной структуры целлюлозы II. Главными особенностями данной модификации являются изменение системы водородных связей, антипараллельное ориентирование целлюлозных макромолекул, и увеличение ширины нанокристалла вдоль направления водородных связей до ~0,90 нм, что приводит к формированию широких устойчивых слоистых структур, при этом эллиптическая форма нанокристаллов объясняется частичной деструкцией их граней.

В ИК-спектрах НКЦд (Рисунок 3а) сдвиг части полос в низкочастотную («красную») область. Присутствуют максимумы при 1734 см$^{-1}$ (νC=O) и 1249 см$^{-1}$ (νC-O) соответствующие сложноэфирным группировкам. Начальная температура разложения ПЦ-I составляет 341°C, для ПЦ-II – 300°C, а для НКЦд – 288°C (Рисунок 3б, в). Восстановление альдегидных групп (НКЦвост) приводит к повышению термической устойчивости: температура начала термодеструкции составляет 294°C, что хорошо согласуется с термическими свойствами стержневидных НКЦ, полученных в обсуждаемых деструктирующих системах.

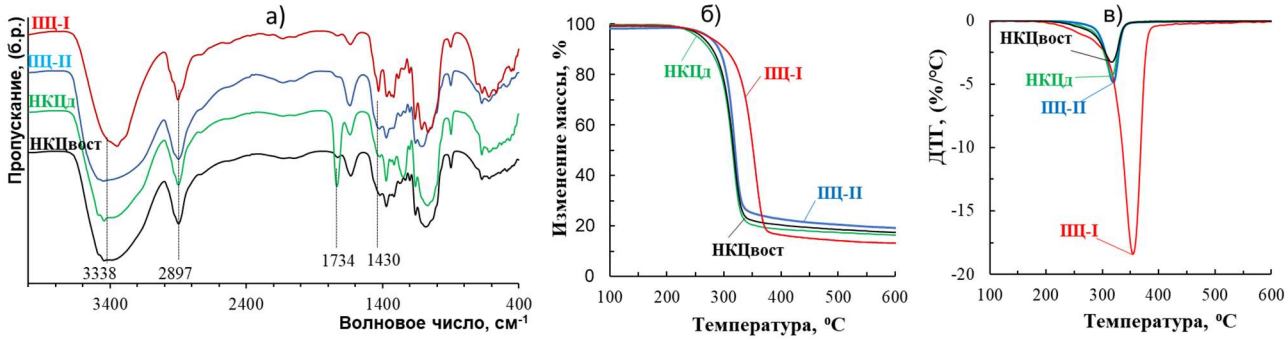


Рисунок 3 – (а) ИК спектры; (б) кривые ТГ и (в) ДТГ образцов. ПЦ-I (хлопковая целлюлоза Iβ), ПЦ-II (хлопковая целлюлоза II), НКЦвост (НКЦд после обработки Na_2CO_3 + $NaBH_4$ для деэтерификации и восстановления альдегидных групп).

pH$_{PZC}$ для НКЦд составляет 4,1 ед. pH. Выявлены кислотно-основные центры с pK$_{COOH}$ = 4,25, количество q$_{COOH}$ = 0,163 ммоль/г и с pK$_{OH}$ = 7,39, q$_{OH}$ = 0,237 ммоль/г. Для дисковидных нанокристаллов со средними размерами 50×12 нм (диаметр×высота) плотность распределения кислотно-основных центров составляет 0,87 ед./нм².

Таким образом, представленные результаты демонстрируют эффективность новых каталитических систем для получения НКЦ из различных типов целлюлоз. Кроме того, показан потенциал выделения наночастиц с заданными геометрическими параметрами, надмолекулярной структурой и составом поверхности.

В **главе 4** представлены результаты исследования химической модификации поверхности стержневидных нанокристаллов целлюлозы и хитина в водных средах. Модифицированные нанокристаллы комплексно охарактеризованы, включая анализ изменений состава кислотно-основных центров на поверхности и надмолекулярной организации, а также термических и коллоидно-химических характеристик.

Тозилирование гидроксильных групп поверхности НКЦ$_{Ац}$ проводили методом *in situ* в формируемой эмульсии (Рисунок 4) вода/хлороформ без предварительного высушивания частиц. В ходе синтеза, по мере изменения состава реакционной смеси и модификации поверхности частиц (одновременно выполнявших роль эмульгаторов), средний размер капель нелинейно изменялся от 2 до 16 мкм.

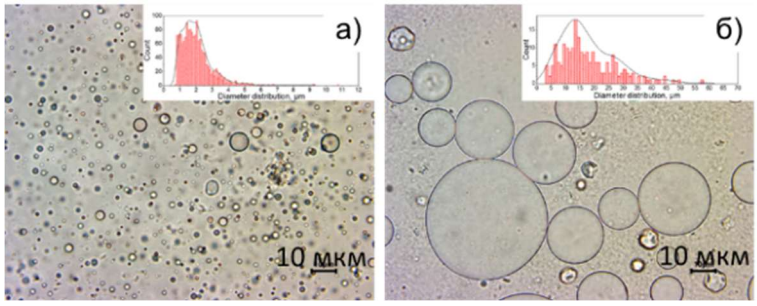


Рисунок 4 – Микрофотографии реакционной смеси в процессе синтеза НКЦ-Ts а) – 10 мин б) – 30 мин.

Затем тозилированные нанокристаллы (НКЦ-Ts) были преобразованы в тиолсодержащие (НКЦ-SH) в две стадии. Сначала проводили их модификацию тиомочевиной в водной дисперсии с образованием тиурониевых солей (НКЦ-Tu), которые затем подвергали омылению (Рисунок 5).

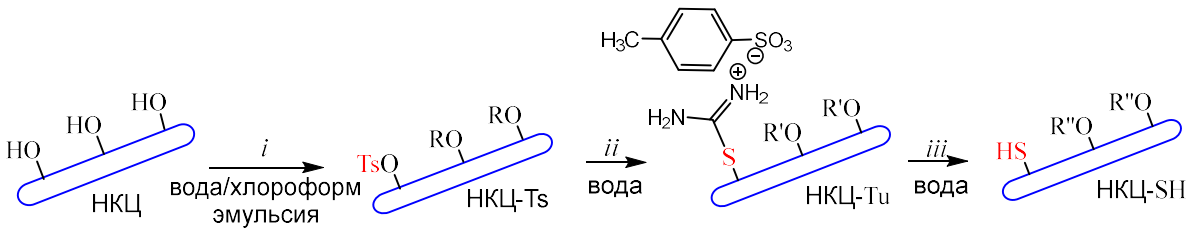


Рисунок 5 – Схема реакций модификации поверхности НКЦ: i – H_2O / $CHCl_3$, TsCl, NaOH, 8→20°C, 2 ч, R = Ts, H; ii – H_2O, тиомочевина, 95°C, 40 ч, R′= Ts, NH_2CSNH_2, H; iii – H_2O, NaOH, 50°C, 2 ч, R′′= Ts, SH, H.

С увеличением избытка TsCl в реакционной смеси содержание тозилатных групп возрастает, что описывается линейной зависимостью с высоким коэффициентом детерминации ($R^2 = 0,98$) (Рисунок 6а).

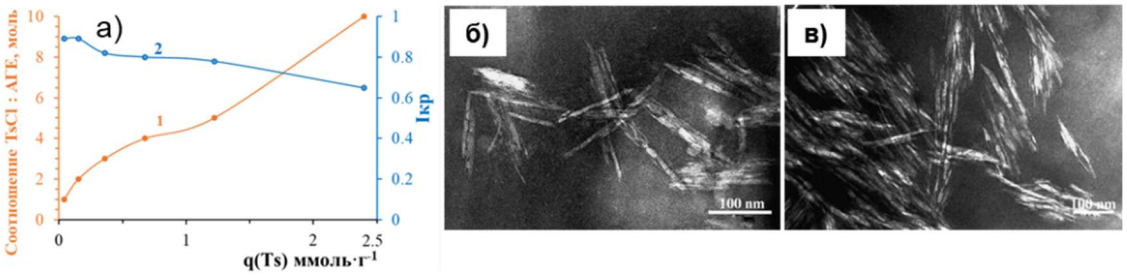


Рисунок 6 – (а) Изменение содержания OTs-групп (кривая 1) и $I_{кр}$ НКЦ-Ts (кривая 2) в зависимости от мольного соотношения TsCl/АГЕ. (б, в) – микрофотографии (ПЭМ) НКЦ-Ts (q_{Ts} = 0,153 ммоль/г) и НКЦ-SH (q_{SH} = 0,133 ммоль/г).

Свыше 5-кратного мольного избытка TsCl/NaOH наблюдаются всё более нарастающие изменения надмолекулярной структуры и морфологии частиц, связанные с разрушением упорядоченных областей и протеканием реакции тозилирования во внутренних зонах кристаллитов. Нуклеофильное замещение протекает с конверсией ~70%, а последующий щелочной гидролиз изотиоурониевых фрагментов в НКЦ-Tu количественно преобразует их в SH-группы. На всех стадиях модификации надмолекулярная структура целлюлозы и морфология частиц сохраняется (Рисунок 6 б, в).

Модификация НКЦ подтверждена комплексом аналитических методов: элементный анализ и ИК-спектроскопия подтвердили наличие для НКЦ-Ts – полосы 1598 $см^{-1}$ (Ar), 1360 и 1084 $см^{-1}$ (R-SO_2-OR); для НКЦ-Tu – полоса 1653 $см^{-1}$ (C=N), исчезающую после гидролиза. Данные ЯМР CP/MAS ^{13}C НКЦ-Ts: сигналы ароматических углеродов (129-145 м.д.) и CH_3-группы (21 м.д.); для НКЦ-Tu и НКЦ-SH – уменьшение интенсивности сигналов тозильных фрагментов при сохранении сигналов углеродов гидроксильных групп целлюлозного остова. Количественное содержание SH-групп осуществлено спектрофотометрически.

По сравнению с исходной $НКЦ_{Ац}$ температура начала разложения НКЦ-Ts и НКЦ-SH ниже (327°C, 240-209°C и 244°C, соответственно). На поверхности НКЦ-SH выявлено два активных кислотно-основных центра с pK_a ~ 7,7 и 5,9-6,5, при этом значение pH_{PZC} смещается в кислую область с увеличением содержания тиольных групп: от 5,31 (q_{SH} = 0,05 ммоль/г) до 3,65 (q_{SH} = 1,10 ммоль/г) и определяется равновесием:

$$-Cell - SH \leftrightarrow -Cell - S^- + H^+ \quad (3)$$

Для определения значений pK_a, которые соотносятся с тиольной группой было проведено УФ-облучение в течение 60 мин, по результатам которого точка pH_{PZC} НКЦ-SH снизилась с 4,65 до 3,96, что свидетельствует об окислении SH-группы с формированием кислородсодержащих кислот серы и двукратным изменением количества активных центров с pK_a = 5,75. В целом, с ростом степени модификации количество активных центров (по данным потенциометрии) коррелирует с содержанием SH-групп (химический анализ), но значительно ниже результатов элементного анализа. Это объясняется образованием дисульфидных связей и плотной сетки водородных связей между -SH и -OH группами целлюлозы.

Цианэтилирование. Поверхность стержневидных $НКЦ_{Ац}$ и $НКЦ_{sulf}$ модифицировали в два этапа. Сначала проводили цианоэтилирование, а затем гидролиз присоединённых нитрильных групп до карбоксильных. Все стадии процесса осуществляли в водной среде (Рисунок 7).

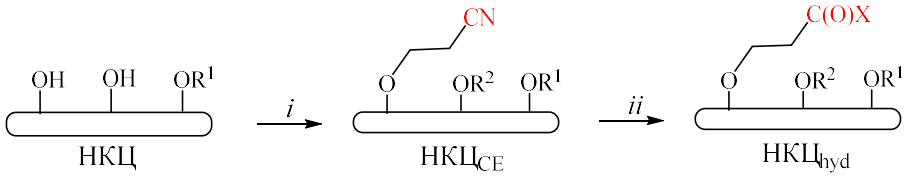


Рисунок 7 – Схема модификации поверхности НКЦ. *i* – H_2O, CH_2CHCN, NaOH, 5°C-60°C, 3 ч; *ii* - H_2O, NaOH, H_2O_2, 50°C, 2 ч. R^1 = Ac ($НКЦ_{Ац}$) или SO_3Na ($НКЦ_{sulf}$); R^2 = -$CHCH_2CN$; X = -OH или -NH_2

Нанокристаллы с наиболее высокой степенью замещения ($СЗ_{CN}$ до 15 для $НКЦ_{Ац}$ и до 10 для $НКЦ_{sulf}$) без побочных реакций гидролиза C≡N-групп, сохраняющие надмолекулярную высокоупорядоченную структуру и морфологию (Рисунок 8 а-б) получены в системах с концентрацией NaOH 0,1-0,2 М и продолжительностью реакции 2-4 ч при 5°C.

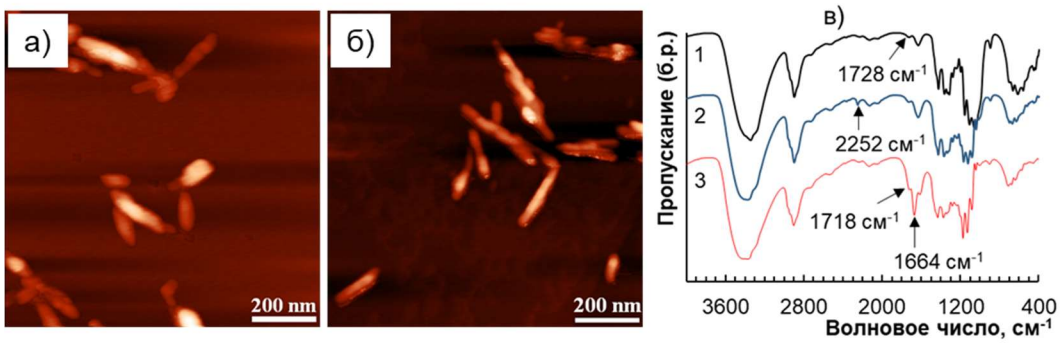


Рисунок 8 – АСМ-микрофотографии $НКЦ_{hyd}$, синтезированных из $НКЦ_{Ац}$ (а) и $НКЦ_{sulf}$ (б). ИК спектры исходных и модифицированных образцов (в): 1 – исходная НКЦ; 2 – $НКЦ_{CE}$ ($СЗ_{CN}$ = 15); 3 – $НКЦ_{hyd}$.

Выявлено, что в одних и тех же условиях достигаемая $СЗ_{CN}$ для $НКЦ_{sulf}$ в 1,5-2 раза ниже, в сравнении с $НКЦ_{Ац}$. Это хорошо коррелирует с более низким содержанием активных центров pK_{OH} на поверхности $НКЦ_{sulf}$ (см. таблицу 3). В ИК-спектрах образцов после гидролиза ($НКЦ_{hyd}$) наблюдаются характерные полосы амидных групп: при 1664 $см^{-1}$ (амид I) и 1620 $см^{-1}$ (νN-H, амид II). Также регистрируется полоса при 1728 $см^{-1}$, соответствующая валентным колебаниям карбоксильной группы (νC=O), участвующей в образовании водородных связей (Рисунок 8в).

В модифицированных образцах выделено два типа активных центров, соответствующих равновесиям 1 и 2 (Таблица 4).

Таблица 4 – Параметры активных центров НКЦ после модификации

Образец	pH_{pzc}	pK_{COOH}	q_{COOH}, ммоль/г	pK_{OH}	q_{OH}, ммоль/г
$НКЦ_{CE}$	4,77	6,05±0,15	0,065±0,01	8,75±0,15	0,070±0,01
$НКЦ_{hyd}$	3,97	5,75±0,15	0,220±0,01	8,95±0,15	0,080±0,01
$НКЦ_{(sulf)CE}$	5,78	7,10±0,15	0,010±0,005	8,90±0,15	0,028±0,01
$НКЦ_{(sulf)hyd}$	3,92	5,60±0,15	0,097±0,01	8,60±0,15	0,030±0,005

Первоначальная модификация поверхности цианоэтильными группами приводит к резкому уменьшению количества активных центров, причём для группы $НКЦ_{sulf}$ это усугубляется присутствием сульфатных групп. Такое уменьшение приводит к повышению значений pH_{pzc} относительно стартовых НКЦ.

Нанокристаллы, содержащие на поверхности амидные и карбоксильные группы, ($НКЦ_{hyd}$, $НКЦ_{(sulf)hyd}$) отличающиеся резко возросшим количеством активных центров с pK_{COOH} ~ 5,7 и повышенной критической концентрацией коагуляции. Агрегация и коагуляция наблюдались при 30 мМ KCl для $НКЦ_{Ац}$ и при 150 мМ KCl для $НКЦ_{sulf}$. Для гидролизованных производных – $НКЦ_{hyd}$ и $НКЦ_{(sulf)hyd}$ – коагуляция начинается в более высоком диапазоне 250-300 мМ KCl (Рисунок 9).

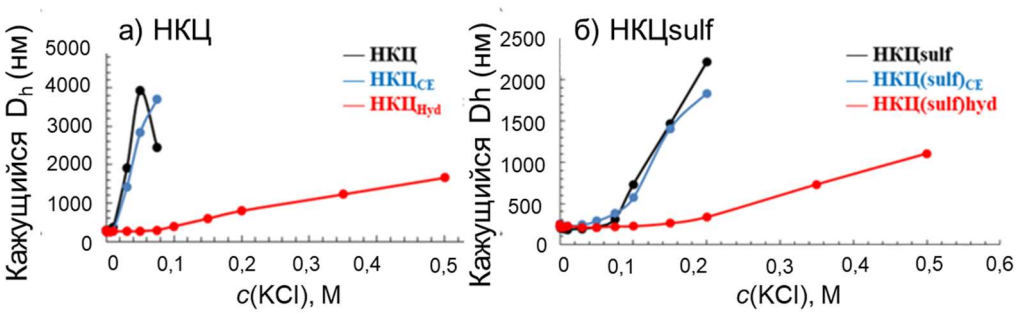


Рисунок 9 – Гидродинамический диаметр частиц в водных дисперсиях с добавлением электролита.

Нанокристаллы хитина с поверхностью, модифицированной SH-группами (НКХ-SH), синтезировали методом формирования амидной связи между свободными аминогруппами на поверхности НКХ и тиол-содержащими карбоновыми кислотами (N-ацетил цистеин – $НКХ_{NAC}$, тиогликолевая кислота – $НКХ_{TGA}$) активированными карбодиимидом в водной среде (Рисунок 10).

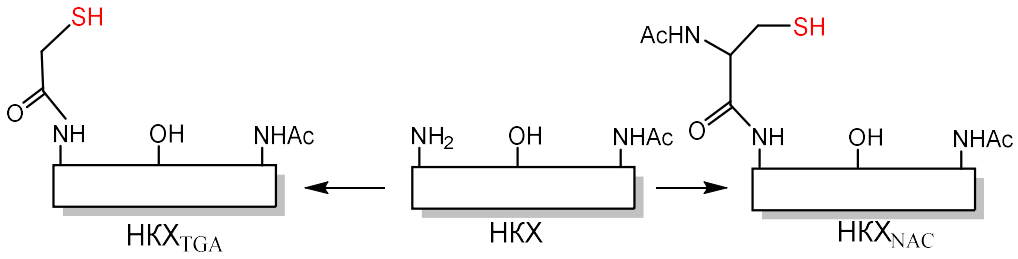


Рисунок 10 – Схема синтеза НКХ-SH. Вода, 1-Этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид, pH = 4,5.

Содержание аминогрупп на поверхности НКХ составило 0,29 ммоль/г (кондуктометрического титрование). Содержание SH-групп для свежеполученного гидрозоля $НКХ_{NAC}$ составляло 0,045 ммоль/г (реактив Эллмана), а после обработки для восстановления группировки S-S – 0,082 ммоль/г. Для $НКХ_{TGA}$ соответственно 0,021 и 0,102 ммоль/г. В отличии от НКХ, перезарядка поверхности которых (изоэлектрическая точка – ИЭТ) происходит при pH 9,0, ИЭТ НКХ-SH смещена в узкий интервал pH 7,6-7,9. Активные центры НКХ помимо равновесия 2, представлены центрами с pK_a депротонирования аминогрупп: $-NH_3^+ \leftrightarrow -NH_2 + H^+$ (4). Поверхность НКХ-SH содержит три центра (Таблица 5) первому из которых отвечает равновесие 3 ($pK_a = 7{,}4$) и 2 ($pK_{OH} = 9{,}11$) и равновесие протонирования 5: $-SH + H^+ \rightarrow -SH_2^+$ (pK_a = 5,9). В отличие от НКЦ-SH, УФ-облучение НКХ-SH не вызывает значимого окисления тиольных групп и, как следствие, не меняет кислотно-основные свойства поверхности. Мы связываем эту устойчивость с активностью аминогрупп хитина, обезвреживающих образующиеся при облучении пероксидные радикалы.

Таблица 5 – Параметры активных центров НКХ-SH в водных золях

	НКХ		$НКХ_{NAC}$			$НКХ_{TGA}$			$НКХ_{NAC}$ УФ			$НКХ_{TGA}$ УФ		
pK_i, Δ±0,15	6,80	8,90	5,90	7,40	9,05	5,90	7,45	9,10	5,90	7,40	9,05	5,90	7,30	9,05
q_i, Δ±9 μмоль/г	111	67	168	63	221	150	46	196	148	56	215	146	65	205

В **главе 5** представлены результаты исследования реологических характеристик гидрозолей нанокристаллов. Эти данные в сочетании с данными оптических методов и

расчётно-экспериментальных подходов теории ДЛФО рассмотрены с точки зрения изменений микроструктуры дисперсий. Кроме того, проанализировано влияние добавок электролитов и окислителей на реологические характеристики SH-модифицированных нанокристаллов.

Значение характеристической вязкости [η] гидрозолей НКЦ$_{Ац}$ равно 22 см^3/г, а значение константы Хаггинса ~40 г/дл. Такие экстремальные значения встречаются для коллоидных систем, имеющих тенденцию к агрегации. Соответствующее [η] значение параметра асимметрии формы частиц (p) составило 20±3. Зависимость угла ориентации от градиента скорости потока g для стержневидных НКЦ$_{Ац}$ в воде при концентрации *c* = 0,15 г/дл (Рисунок 11, метод двулучепреломления в потоке) быстро выходит на плато уже при достаточно низких значениях скорости g.

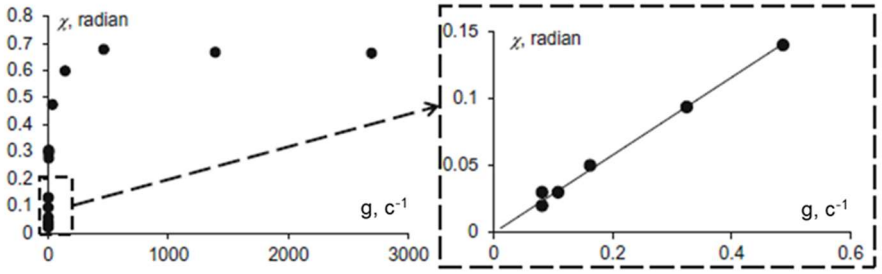


Рисунок 11 – Зависимости угла ориентации от градиента скорости потока g для частиц НКЦ$_{Ац}$ в воде.

Это указывает на наличие крупных асимметричных агрегатов в исследуемой дисперсии. В то же время в области малых g зависимость линейна и проходит через начало координат. Схожие результаты получены при всех исследованных концентрациях. Вращательный коэффициент диффузии частиц (D_r) определяли по уравнению: $D_r = 1/12\ [\chi/g]$ (1); откуда $D_r = 0{,}35\ c^{-1}$, что соответствует вращению очень крупных частиц в ламинарном потоке. Зная значения D_r и p вычислена длина эллиптических агломератов, которая составляет 3400 нм; данная величина значительно больше размера индивидуальных, частиц (Таблица 1; Рисунок 1). По данным лазерного доплеровского электрофореза и светорассеяния для гидрозолей НКЦ$_{Ац}$ (Рисунок 12 а, б) при $c \leq 0{,}015$ г/см^3 наблюдается рост электропроводности, что связано с увеличением ионной силы в результате диссоциации кислотно-основных центров НКЦ и обусловленное этим снижение ξ-потенциала (по абсолютному значению) в результате сжатия двойного электрического слоя, что приводит к росту размеров агрегатов.

В диапазоне 0,0125-0,0175 г/см^3 наблюдается резкое увеличение как ξ-потенциала (по абсолютному значению), так и среднего гидродинамического диаметра.

Можно предположить, что уже при данных концентрациях происходит самосборка НКЦ$_{Ац}$ в более крупные относительно упорядоченные структуры.

Для гидрозолей НКХ с ростом концентрации наблюдается снижение ξ-потенциала в узком коридоре значений 42-50 мВ (Рисунок 12 а) вследствие сжатия двойного электрического слоя (ДЭС), а также рост среднего гидродинамического диаметра D_h со 193 нм до 310 нм (Рисунок 12 б), что также свидетельствует об увеличении степени агрегации частиц.

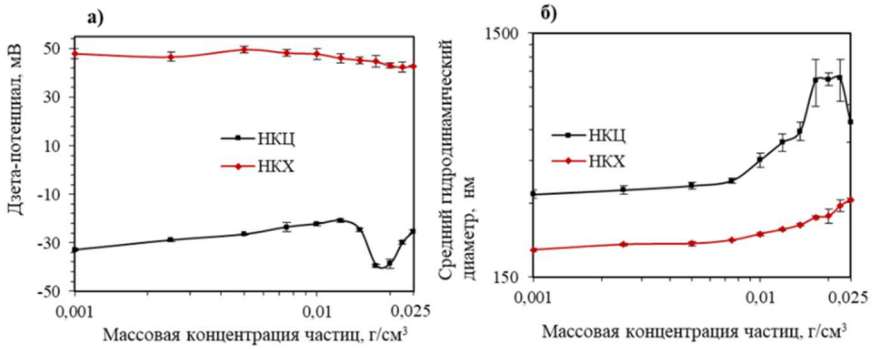


Рисунок 12 – Зависимости ξ-потенциала (а) и гидродинамического диаметра (б) от концентрации нанокристаллов, полулогарифмическая шкала, 25°С.

На кривых вязкости водных дисперсий (Рисунок 13) присутствуют аномалии – экстремальное снижение вязкости гидрозоля в области от 15 с$^{-1}$ до 35 с$^{-1}$ и последующее повышение вязкости выше 40 с$^{-1}$ с выходом на предыдущий тренд. Эффект отмечен для НКЦ$_{Ац}$ (c = 0,5 и 1,0 г/дл) и НКХ ($c \leq 2{,}5$ г/дл).

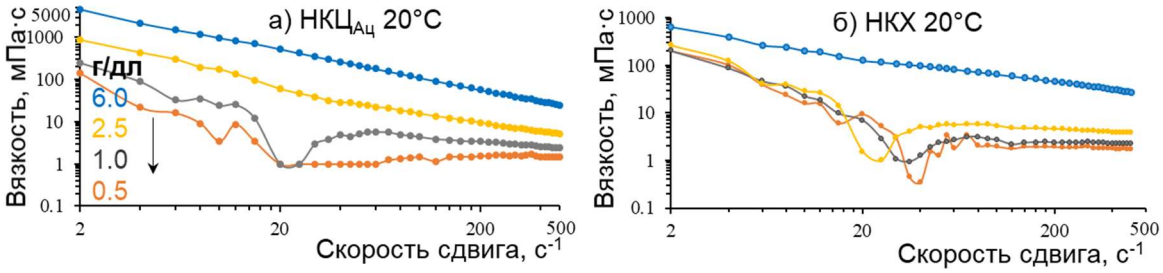


Рисунок 13 – Зависимость динамической вязкости от концентрации частиц в гидрозоле. Система конус-плита, зазор 0,01 мм.

Для описания температурных эффектов изменения вязкости в гидрозолях полисахаридных нанокристаллов использована методология, основанная на преобразованном уравнении Эйринга-Андраде (2), которое предполагает линейную зависимость $ln\eta_{отн}$ – 1/T при данных скоростях сдвига: $ln\eta_{отн} = lnf(c,\dot{\gamma}) - \frac{\Delta S}{R} + \frac{\Delta H}{RT}$ (2); значение функции $f(c,\dot{\gamma})$ принято соответствующим наиболее высокой температуре исследованного интервала (15-40°С).

Данные, представленные в таблицах 6, 7 хорошо сочетаются с экспериментальными результатами, обнаруживающими агрегаты микрометрового размера в гидрозолях нанокристаллов выше определённых концентраций (Рисунки 11, 12), а также изменениями динамической вязкости из-за их ориентирования, разрушения и пересборки (Рисунок 13). Для гидрозолей $НКЦ_{Ац}$ и НКХ сдвиговое воздействие вызывает перестройку (упорядочивание) или разрушение агрегатов стержневидных частиц. ΔH отражает энергетический барьер этого перехода: положительные значения ΔH соответствуют потере структурного порядка, отрицательные – его увеличению. ΔS характеризует степень упорядоченности: $\Delta S > 0$ указывает на разрушение микроструктуры, $\Delta S < 0$ – на образование более упорядоченного состояния. Согласно расчётам ДЛФО и данным микроскопии (Рисунок 14) вопрос о строении и архитектуре агломератов НКЦ и НКХ, существующих в состоянии покоя и при низких напряжениях сдвига

Таблица 6 – Параметры активации вязкого течения золей $НКЦ_{Ац}$

Концентрация, г/дл		Скорость сдвига, $с^{-1}$			
		3	15	50	100
0,5	ΔH	-16,67±0,02	-6,31±2,30	-9,18±0,15	-7,59±1,69
0,5	ΔS	-29,4±0,3	-20,6±7,6	-29,4±0,5	-24,6±0,4
1,0	ΔH	-80,34±2,24	-47,50±0,48	-26,23±0,48	-34,00±0,58
1,0	ΔS	-258,1±7,2	-150,4±1,1	-108,6±0,5	-84,4±1,4
2,5	ΔH	-23,52±1,38	-26,34±2,82	-26,34±0,34	-21,22±0,63
2,5	ΔS	-78,1±4,6	-85,8±9,2	-83,6±1,1	-68,2±2,0
6,0	ΔH	-33,79±0,34	-35,99±0,37	-35,81±0,43	-31,65±0,32
6,0	ΔS	-100,3±0,8	-115,3±1,2	-114,5±1,4	-101,3±1,0

Таблица 7 – Параметры активации вязкого течения золей НКХ

Концентрация, г/дл		Скорость сдвига, $с^{-1}$			
		3	15	50	100
0,5	ΔH	-16,97±0,31	7,62±0,43	-0,73±0,54	-3,05±0,72
0,5	ΔS	-54,6±1,0	24,8±1,4	-2,14±1,6	-4,23±1,0
1,0	ΔH	22,75±6,77	8,10±0,66	-0,68±0,50	-2,89±1,23
1,0	ΔS	73,3±21,8	26,2±2,15	-9,5±3,7	-1,9±0,83
2,5	ΔH	22,36±1,88	1,98±0,31	-2,55±0,11	-2,81±0,14
2,5	ΔS	70,3±5,91	6,3±1,0	-8,1±0,4	-8,9±0,4
6,0	ΔH	-11,46±0,11	-8,98±1,69	-13,04±0,48	-13,42±0,40
6,0	ΔS	-36,6±0,4	-29,6±5,6	-41,9±1,7	-43,2±1,3

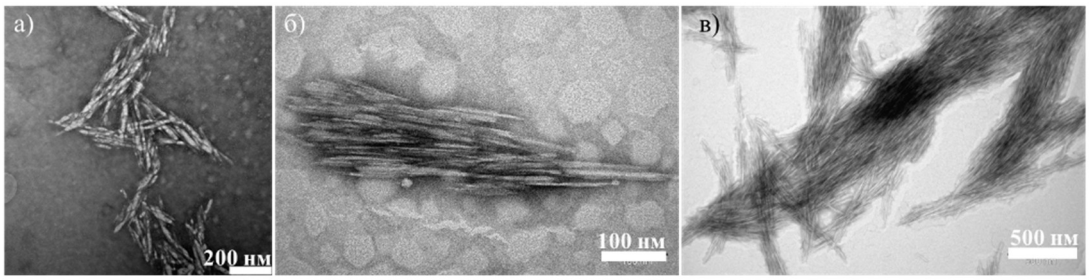


Рисунок 14 – Микрофотографии (ТЭМ): а) фрактальная цепь, выстроенная из отдельных агрегатов НКЦ$_{Ац}$; б) типичный агрегат НКХ в изолированном состоянии, хорошо видны отдельные частицы и их параллельная ориентация; в) типичное скопление частиц НКХ – хорошо прослеживается центральная ось.

может быть решен в пользу агрегатов, с преимущественно параллельной ориентацией частиц. Обобщающая схема-описание взаимосвязи между вязкостью гидрозолей их микроструктурой и термодинамическими функциями показана на рисунке 15.

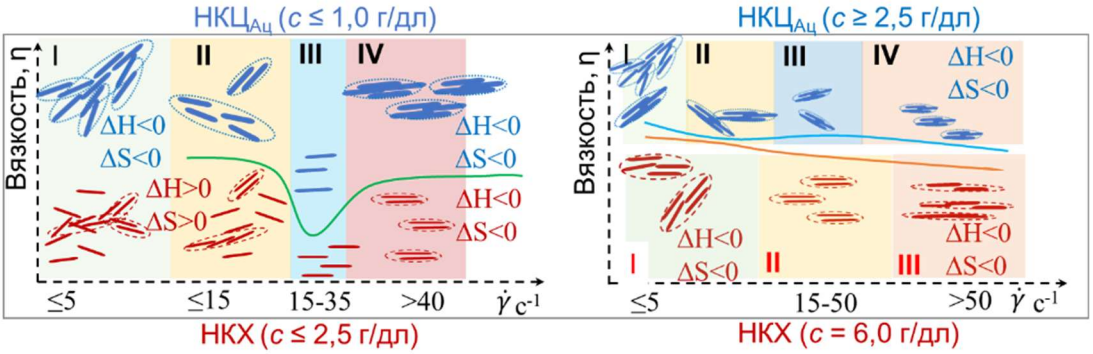


Рисунок 15 – Схема изменения микроструктуры в гидрозолях нанокристаллов (НКЦ$_{Ац}$, НКХ) под действием сдвиговых напряжений.

При концентрациях НКЦ$_{Ац}$ ≤ 1,0 г/дл и НКХ ≤ 2,5 г/дл выделены четыре характерных участка: (I) начальное состояние с хаотичными фрактальными агрегатами (для НКХ – также с отдельными частицами, ΔH, ΔS > 0, и отклонение от тренда c = 0,5 г/дл при низких сдвиговых напряжениях, где ΔH, ΔS < 0); (II) разрушение агрегатов при нарастании напряжения с падением вязкости; (III) полное разрушение при $\dot{\gamma}$15-35 с$^{-1}$ с ориентацией частиц и резким снижением вязкости; (IV) образование плотных компактных агрегатов с переходом к квазиньютоновскому течению (ΔH, ΔS < 0). Для более концентрированных систем (НКЦ$_{Ац}$ ≥ 2,5 г/дл, НКХ = 6 г/дл), а также при добавлении электролита наблюдается плавное снижение вязкости за счет сближения частиц, уменьшения размеров агрегатов и их ориентирования без полного разрушения, что связано со сжатием ДЭС и уменьшением свободного объема (ΔH, ΔS < 0).

В **главе 6** приводятся результаты комплексного и сравнительного исследования острой токсичности (*in vivo*) и гемосовместимости (*in vitro, in vivo*) НКЦ и НКХ с различной морфологией и составом поверхности.

Введение однократной дозы (мыши, перорально) водных дисперсий исходных и модифицированных нанокристаллов – $НКЦ_{Ац}$, НКЦд, $НКЦ_{sulf}$, НКЦ-Ts, НКХ, $НКХ_{TGK}$ и $НКХ_{NAC}$ – в дозе 2000 мг/кг массы тела в большинстве случаев не привело к гибели ни самцов, ни самок мышей в течение 14-дневного периода наблюдения, что относит материалы к классу V – не токсичным. Изменения массы тела подопытных животных были статистически незначимыми по сравнению с контрольной группой. В большинстве случаев не обнаружено различий между контрольной и подопытными группами мышей по влиянию на морфологию печени, почек, сердца и селезенки. Исключениями являются влияние дисперсий группы НКЦ на почечные коэффициенты массы: у самок мышей, получавших НКЦд, они значительно снижены, а у самцов мышей после введения $НКЦ_{Ац}$, НКЦд и $НКЦ_{sulf}$ почечные коэффициенты были увеличены, хотя морфология внутренних органов (печень, почки, сердце, селезенка) не отличалась от контрольной группы. Изменение массовых коэффициентов некоторых органов может указывать на воспалительные процессы, что требует дополнительного изучения. В случае НКХ достоверных изменений массовых коэффициентов органов не выявлено. Таким образом установлено, что химические и морфологические различия между исследуемыми нанокристаллами целлюлозы и хитина не влияют на их острую токсичность, но возможна связь с действием на органы-мишени.

Влияние полисахаридных нанокристаллов на компоненты крови. Добавление к бедной тромбоцитами плазме человека образцов НКЦд и $НКЦ_{Ац}$ в диапазоне концентраций 0,47-4,65 мг/мл не приводило к достоверному изменению времени свертывания в основном тесте – активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и слабо влияло в трёх других тестах. Увеличение концентрации $НКЦ_{sulf}$ приводило к достоверному удлинению времени свертывания плазмы (максимальное в 1,84 раза), в сравнении с контролем. Для НКХ при концентрации 2,32 мг/мл удлинение свёртывания достоверно выше в сравнении с контролем (41,32±1,67 с и 28,88±1,42 с соответственно), но различий не выявлено в других тестах. В концентрации до 1,25 мг/мл и выше образцы группы НКЦ совершенно не разрушали эритроциты, в концентрации 2,5 мг/мл для $НКЦ_{Ац}$ степень гемолиза составила 7,06±2,63%, а для НКЦд 12,19±5,10% по сравнению с контролем. Выявлено, что увеличение концентрации НКХ с 0,0099 мг/мл до 0,99 мг/мл в плазме приводило к снижению уровня агрегации тромбоцитов.

Внутривенное введение различных типов НКЦ (доза 1,0 мг/кг не влияющая на показатели в тестах *in vitro*) не приводило к изменению времени свертывания плазмы в основном тесте АЧТВ (Рисунок 16 а)

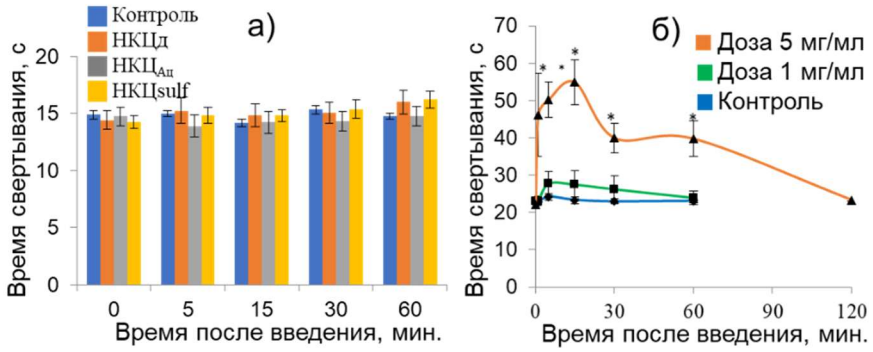


Рисунок 16 – Влияние внутривенного введения образцов НКЦ (а) и НКХ (б) на время свертывания плазмы в тесте АЧТВ; n = 6.

и в дополнительных исследованиях, в сравнении с контролем (физиологический раствор). При введении НКХ в дозе 5 мг/кг (но не в дозе 1 мг/кг) морским свинкам внутривенно наблюдали антикоагулянтный эффект (Рисунок 16 б).

Таким образом, нанокристаллы проявляют концентрационно-зависимое влияние на свёртываемость крови: при ≤0,5 мг/мл эффект отсутствует, а при ~1,0 мг/мл $НКЦ_{sulf}$ и НКХ демонстрируют антикоагулянтные свойства, хотя в *in vivo*-тестах значимых изменений не выявлено.

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. Для устойчивой стабилизации капель пищевых растительных масел с размерами до 2 мкм достаточно 0,3-1,0 мас.% $НКЦ_{Ац}$, НКЦд, НКХ и их SH-производных в качестве диспергаторов. Выявлены следующие физико-химические закономерности, влияющие на эмульсиеобразование и её микроструктуру: (1) стабильность капель эмульсии возрастает с увеличением концентрации частиц-диспергаторов и поли(электролитов). Оба фактора приводят к снижению ξ-потенциала и размера капель ввиду сжатия ДЭС и сближения частиц (Рисунки 12, 17, 18). (2) Изменение pK_a и q_i активных кислотно-основных центров на поверхности: в случае стержневидных кристаллов целлюлозы и хитина общая закономерность состоит в уменьшении q_i после адсорбции на поверхности масло/вода (Рисунок 19).

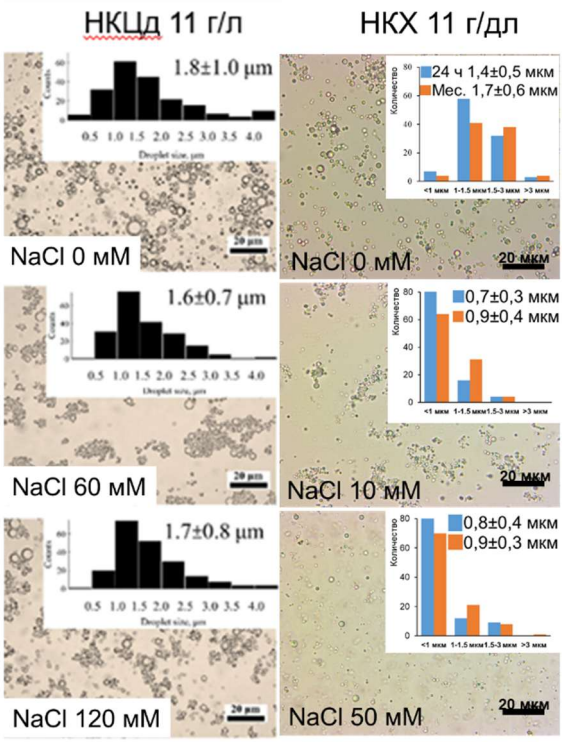


Рисунок 17 – Микрофотографии (оптическая микроскопия) эмульсий оливковое масло-в-воде, стабилизированных НКЦд и НКХ, Влияние электролита (NaCl), распределение капель и средние размеры со стандартными отклонениями.

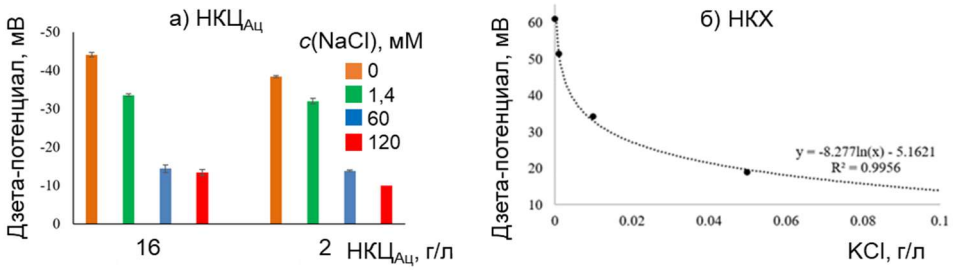


Рисунок 18 – Влияние концентрации электролитов на ξ-потенциал капель эмульсий растительных масел, стабилизированных нанокристаллами.

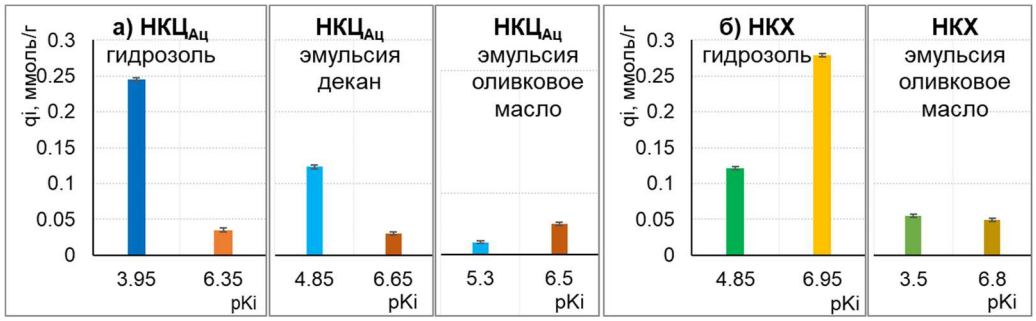


Рисунок 19 – Изменения q_i на поверхности стержневидных нанокристаллов при переходе из гидрозоля на поверхность раздела фаз масло-вода в каплях эмульсий.

Наиболее проявлено уменьшение количества активных центров, соотносимых с карбоксильными группами (НКЦ), что сопровождается смещением констант ионизации в нейтральную область (pK_{COOH} = 3,95→5,30); на поверхности НКХ – аминогрупп, со смещением их константы депротонирования в кислую область (pK_a = 4,85→3,5). Эти данные, в том числе, объясняют низкую в сравнении с $НКЦ_{Ац}$ и $НКЦ_д$ эмульгирующую способность $НКЦ_{sulf}$ из-за более высокого ξ-потенциала и низкого содержания активных центров поверхности (см. таблицы 1 и 3).

В отличии от стержнеобразных частиц, для нанокристаллов НКЦд с дисковидной формой смещение pK_a кислотно-основных центров нанокристаллов при переходе на поверхность раздела фаз сопровождается значимым увеличением количества центров (рост q_{COOH} до 36%; q_{OH} до 10%). Такое их увеличение для эмульсии по сравнению с золем согласуется с преимущественно агрегатированным состоянием НКЦд в водной среде и более равномерным распределением таких частиц на поверхности капель масла, что приводит к увеличению доступности активных центров и более слабым взаимодействием капель между собой.

Стержневидные нанокристаллы усиливают взаимодействие между каплями из-за неполной адсорбции (высокое соотношение длина/толщина) и образования сетки зацеплений конец-в-конец. Эти выводы о связи морфологии нанокристаллов и микроструктуры эмульсий хорошо согласуются с реологическими свойствами (Рисунок 20).

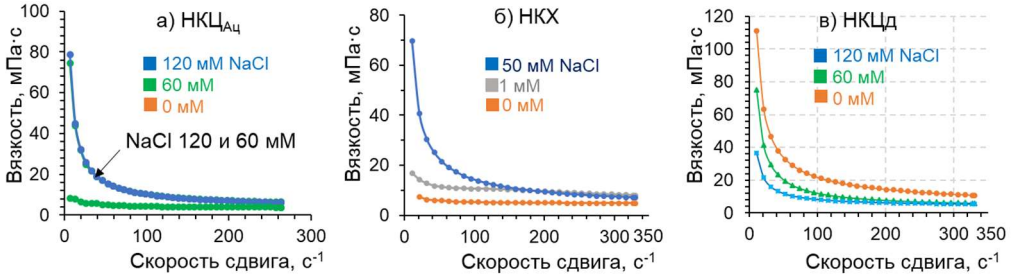


Рисунок 20 – Кривые вязкости для эмульсий растительных масел, стабилизированных нанокристаллами, влияние концентрации электролита.

В то время как эмульсии с участием стержневидных нанокристаллов увеличивают вязкость в присутствии фонового электролита, эмульсии с НКЦд демонстрируют противоположную тенденцию: при увеличении концентрации электролита их вязкость снижается.

Новый тип стабилизаторов эмульсий – полиэлектролитные комплексы $НКЦ_{Ац}$/хитозан и НКХ/альгинат – получен смешиванием гидрозолей нанокристаллов с водными растворами противоположно заряженных полисахаридов. Оптимальные концентрации полисахаридов составляют 1,0 мас.% для хитозана и 5,0 мас.% для альгината. В результате образования полиэлектролитных комплексов происходит

инактивации активных кислотно-основных центров на поверхности нанокристаллов и снижение ξ-потенциала до околонулевых значений. Реологические кривые (Рисунок 21 а, б) демонстрируют петлю гистерезиса, свидетельствующую о разрушении микроструктуры и замедленном восстановлении. Площадь петли гистерезиса (S, мПа·с$^{-1}$ «показатель тиксотропии») не коррелирует с ионной силой или температурой. Оптическая микроскопия подтверждает устойчивость размеров капель к увеличению концентрации электролита (Рисунок 21 в), что объясняется образованием плотной оболочки на поверхности капель, формирующей жесткую микроструктуру, устойчивую к изменениям ионной силы и температуры обеспечивая высокую физическую стабильность эмульсий.

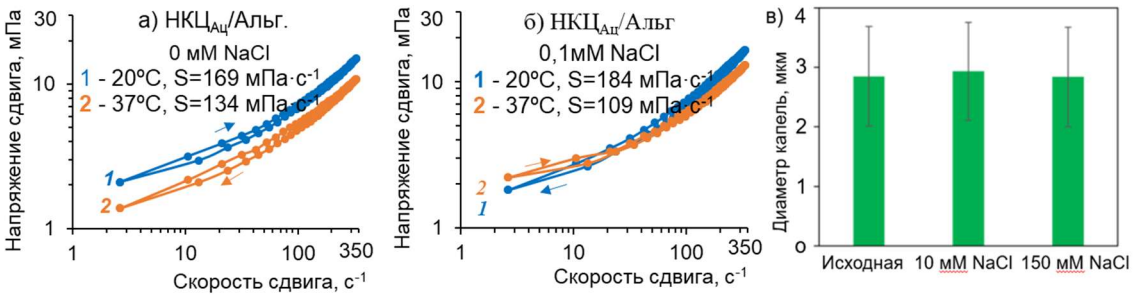


Рисунок 21 – Реологические кривые (а,б) и значения ξ-потенциала (б) для эмульсий растительных масел, стабилизированных комплексом НКЦ$_{Ац}$/Альг., влияние концентрации электролита.

SH-модифицированные нанокристаллы (НКХ-SH) демонстрируют повышенную эффективность как стабилизаторы эмульсий по сравнению с немодифицированными НКХ. При хранении эмульсии с НКХ показывают рост среднего диаметра капель в 1,33 раза ($p < 0,05$), тогда как системы с НКХ$_{TGA}$ сохраняют стабильность размеров ($p < 0,05$), а НКХ$_{NAC}$ проявляют наибольшую устойчивость к расслоению ($p > 0,05$). Значимым отличием SH-модифицированных форм НКХ является наличие предела текучести (τ_0). Кроме того, отмечена более высокая чувствительность таких систем к температуре и влиянии природы SH-заместителя на «показатель тиксотропии» S (Рисунок 22).

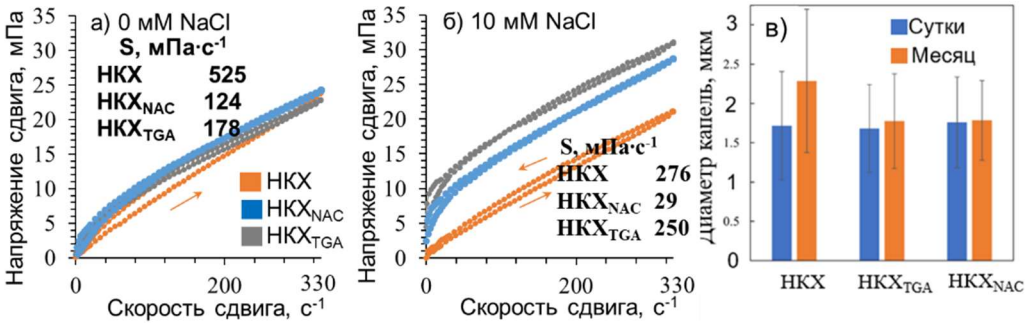


Рисунок 22 – Влияние концентрации NaCl на реологические свойства, 37°C (а, б) и размер капель (в) эмульсий масло-в-воде, стабилизированных НКЦ-SH.

По итогам исследования острой токсичности (мыши, перорально) эмульсии пищевых масел, стабилизированные нанокристаллами отнесены к классу V. Анализ прохождения эмульсиями *in vitro* модельной системы ЖКТ – желудочно-кишечного тракта (температура, pH, состав ионов и ферментов, механическое воздействие) показывает, что стабилизированные капли масла сохраняются в условиях верхних отделов и распадались в среде, имитирующей тонкий кишечник (Рисунок 23).

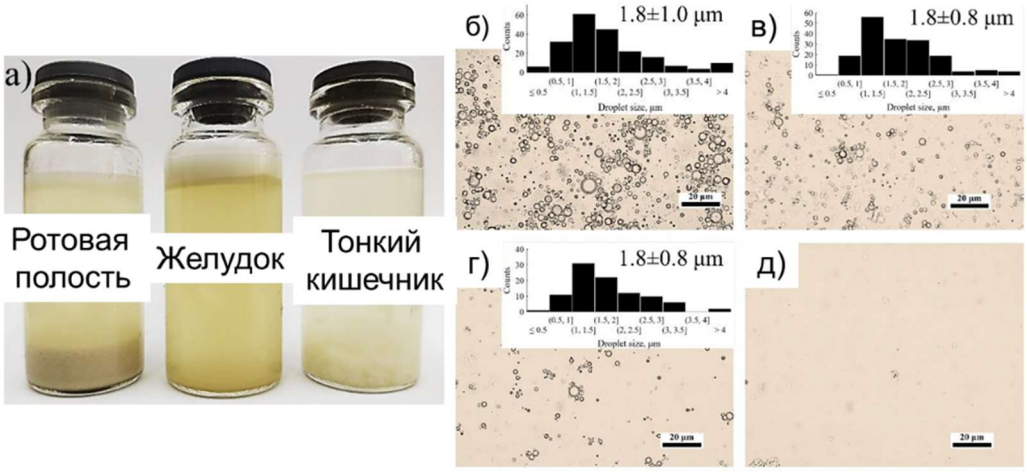


Рисунок 23 – Фотографии эмульсии, стабилизированной НКЦд на этапах модельной системы ЖКТ (а); микрофотографии капель исходной эмульсии (б), после этапа «ротовая полость» (в), «желудок» (г), «тонкий кишечник» (д).

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 значимо 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 обобщены и интерпретированы 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 (Альг), содержащих до 30 мас.% $НКЦ_{Ац}$ или НКХ ($АльгНКЦ_{Ац}$, АльгНКХ).

Тип и концентрация нанокристаллов-наполнителей являются определяющими факторами для формирования текстуры и структуры альгинатных плёнок. Об этом свидетельствует хорошая корреляция между результатами послойной реконструкции на основе оптической микроскопии (Рисунок 24) и результатами сканирующей

электронной (СЭМ) и оптической микроскопии в проходящем свете (Рисунок 25). В альгинатных плёнках с концентрацией $НКЦ_{Ац}$ ≤ 5 мас.% латеральные размеры элементов поверхности составляют 12-20 мкм, а с концентрацией 30 мас.% (АльгНКЦ-30) 4-8 мкм при более высокой плотности их размещения.

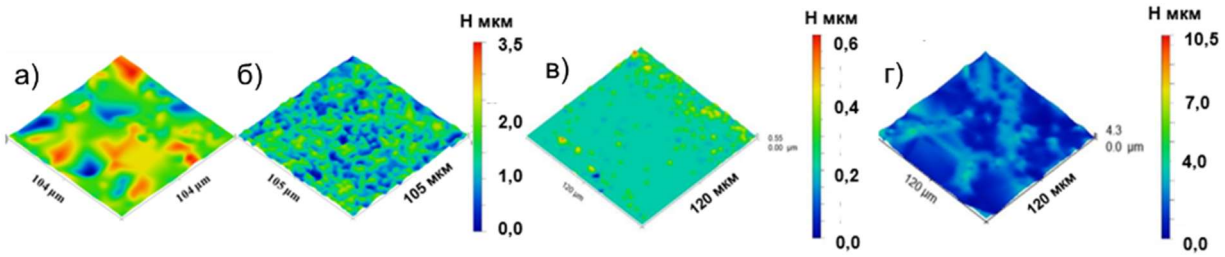


Рисунок 24 – Реконструированная текстура набухших композитных плёнок: а – $АльгНКЦ_{Ац}$-5, б – $АльгНКЦ_{Ац}$-30; а – АльгНКХ-1, б – АльгНКХ-30.

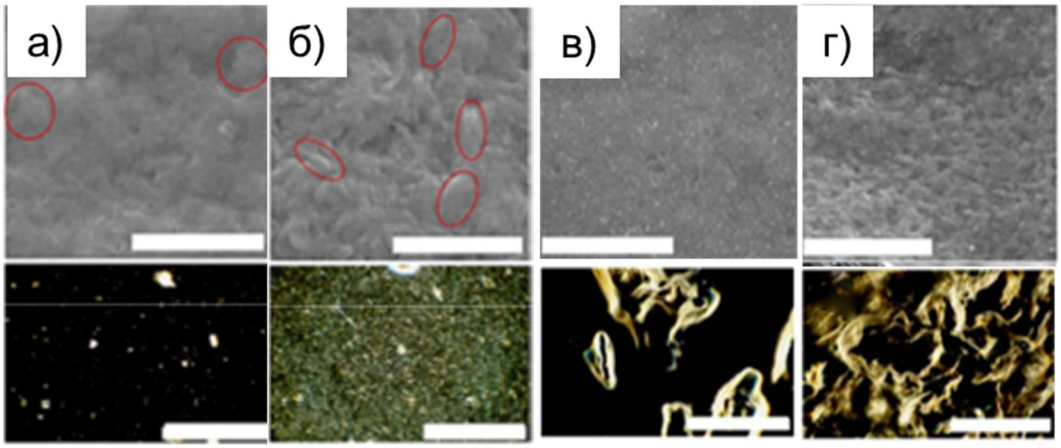


Рисунок 25 – Микрофотографии сухих пленок: СЭМ (метка 5 мкм); нижний ряд: оптическая микроскопия (100 мкм) а – $АльгНКЦ_{Ац}$-5, б – $АльгНКЦ_{Ац}$-30, в – АльгНКХ-5, г – АльгНКХ-30. Красным выделены элементы рельефа (выпуклости).

Для плёнок наполненных НКХ наблюдается обратная тенденция: при малом наполнении размер элементов составляет 2-4 мкм, с перепадом высот до 0,6 мкм, а с ростом концентрации, в плёнке АльгНКХ-30% элементы имеют размеры от 4 до десятков мкм, с перепадом высот ~10 мкм. Данные метода оптической микроскопии в проходящем свете однозначно доказывают, что увеличение концентрации нанокристаллов приводит к появлению и росту новой фазы, тогда как исходная пленка альгината имеет однородную структуру.

УФ-вид спектры всех образцов демонстрируют плечо при 250 нм, соотносимое с карбонильными группами альгината (Рисунок 26).

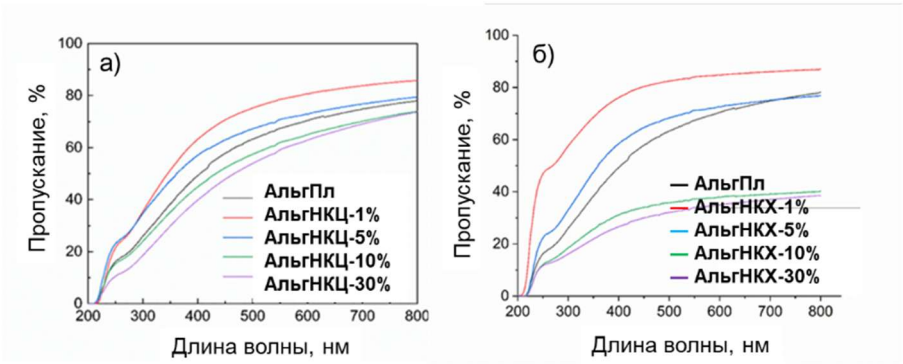


Рисунок 26 – УФ-вид спектры композитных альгинатных плёнок.

Пленки, содержащие 1,0 и 5,0 мас.% частиц-наполнителей, продемонстрировали бо̀льшую оптическую прозрачность по сравнению с ненаполненной пленкой альгината. Причем наиболее выраженный просветляющий эффект наблюдался при 1,0 мас.% НКХ. Дальнейшее увеличение содержания НКЦ$_{Ац}$/НКХ в пленках до 10 и 30 мас.% привело к снижению прозрачности, что согласуется с увеличением количества и размеров неоднородностей в образцах, а также их шероховатости (Рисунки 24, 25).

Данные ИК-спектроскопии и термогравиметрии указывают на отсутствие химического взаимодействия нанокристаллов с альгинатной матрицей. Установлена низкая растворимость всех типов изученных плёнок в воде. Коэффициент набухания для плёнок из чистого альгината прямо зависит от pH системы (pH 5,5 – воспаленная рана, 8,0 – заживающая рана) – чем выше значение pH раствора Хэнкса, тем больше коэффициент набухания, с максимумом ~500% при pH = 8,0 (Рисунок 27).

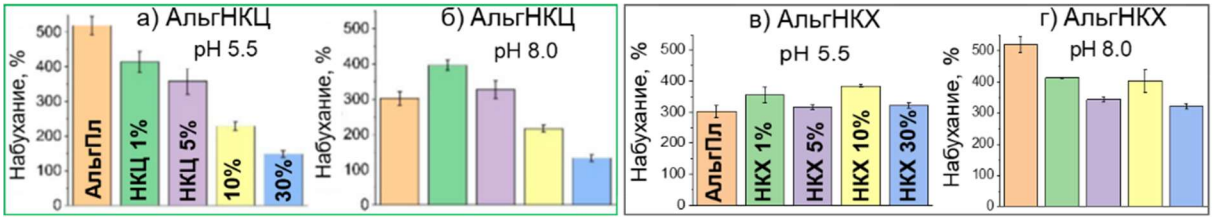


Рисунок 27 – Зависимость коэффициента набухания пленок от содержания частиц-наполнителей в растворах Хэнкса с различным pH.

Набухание композитных плёнок зависит от содержания в полимерной матрице нанокристаллов и в целом снижается по мере увеличения содержания НКЦ$_{Ац}$/НКХ. Исключением из этой тенденции являются плёнки АльгНКХ-10%: их коэффициент набухания возрастает из-за разрыхления структуры, вызванного высокой концентрацией наполнителя. Этот вывод согласуется с результатами механических испытаний (Рисунок 28).

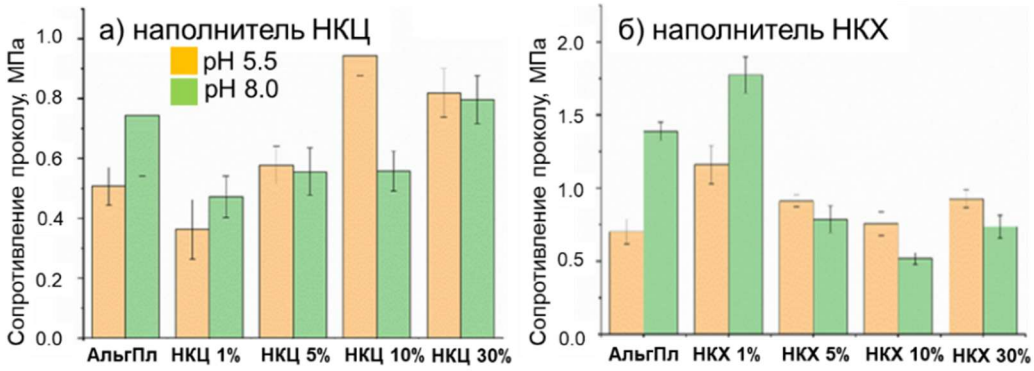


Рисунок 28 – Механические характеристики композитных плёнок.

Введение в альгинатную матрицу 1 мас.% одноимённо (отрицательно) заряженных НКЦ$_{Ац}$ приводит к ослаблению водородных связей и распаду сети зацеплений альгинатных макромолекул с первоначальным ослаблением механических свойств материала. С увеличением концентрации частиц и формированием новой пространственной сети механические характеристики набухших при различных pH плёнок возрастают (Рисунок 28 а). Механические свойства плёнок с НКХ с разной концентрацией имеют близкие характеристики. Экстремумом в области малонаполненных (1 мас. %) композитов соответствует модели уплотнения сети альгинатных макромолекул противоположно заряженными НКХ.

Уже после добавления 1 мас. % нанокристаллов гидрофильность плёнок резко возрастает (Таблица 8), тогда как относительная высокая гидрофобность ненаполненных плёнок связана со сшивкой гидрофильных доменов альгинатной матрицы ионами Ca^{2+}.

Таблица 8 – Значения краевых углов смачивания и компонент поверхностной свободной энергии для композитных плёнок

Мас.%	**Наполнитель НКЦ$_{Ац}$**			
	Вода, °	γ_s^{LW}, мДж/м^2	γ_s^+, мДж/м^2	γ_s^-, мДж/м^2
0	51,9±0,4	42,94	0,45	24,64
1	32,2±0,4	42,76	0,15	31,42
5	38,5±0,4	43,85	0,07	41,66
10	29,2±0,4	42,17	0,05	44,13
30	36,4±0,4	41,98	0,03	47,53
	Наполнитель НКХ			
Мас.%	Вода, °	γ_s^{LW}, мДж/м^2	γ_s^+, мДж/м^2	γ_s^-, мДж/м^2
0	51,9±0,4	42,94	0,45	24,64
1	31,9±1,0	40,05	0,38	48,88
5	30,1±1,0	38,18	0,27	54,97
10	30,9±0,6	36,78	0,48	54,50
30	27,0±2,9	41,74	0,76	48,44

Как видно из представленных данных, значения неполярной компоненты поверхностной энергии (γ_s^{LW}) плёнок с увеличением содержания нанокристаллов обоих типов изменялись слабо. Поскольку на поверхности НКЦ$_{Ац}$ в качестве активных кислотно-основных центров идентифицированы гидроксильные группы и карбоксилат-анионы (электронодонорные центры с неподелённой электронной парой на атоме кислорода), то увеличение концентрации НКЦ$_{Ац}$ в матрице приводит к прогнозируемому росту донорной (γ_s^-) и падению акцепторной (γ_s^+) составляющей поверхностной энергии. На поверхности НКХ выявлены значения pK_a, характерные для электродонорных центров амино- (атом азота с неподелённой электронной парой) и гидроксильных групп. В целом, при взаимодействии альгината с НКХ акцепторная компонента поверхностной энергии первоначально снижается из-за депротонирования электроноакцепторных $–NH_3^+$ групп и роста электронодонорных свойств (группы $–NH_2$, –OH, $–COO^-$), достигая экстремумов для состава с долей НКХ 5 мас.%. Увеличение доли НКХ (≥ 10 мас.%) приводит к формированию флокул, росту γ_s^+ и снижению γ_s^-, что связано с преобладанием ионизированных $–NH_3^+$ на поверхности флокул и экранированием гидроксильных групп внутри.

С увеличением концентрации нанокристаллов в плёнках наблюдается возрастание как адгезии, так и выживаемости фибробластов (Рисунок 29).

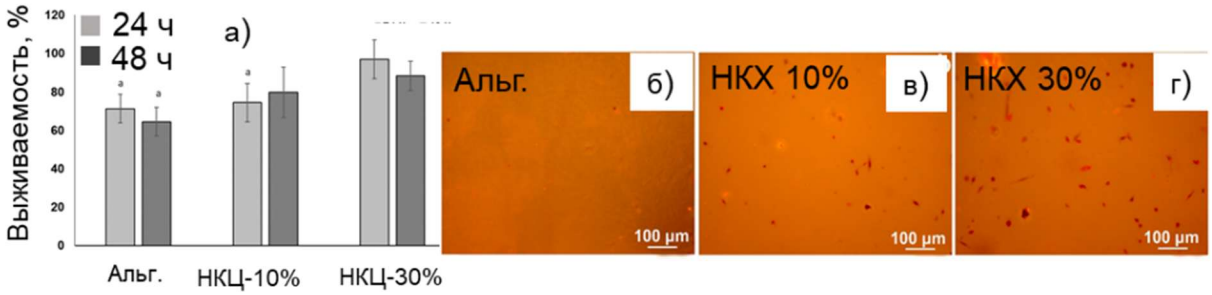


Рисунок 29 – (а) выживаемость фибробластов на плёнках НКЦ$_{Ац}$. (б, в, г) – микрофотографии поверхности плёнок АльгНКХ с адгезированными фибробластами (×100, окраска родамином).

Высокая гемосовместимость композитных плёнок и усиление прокоагулянтных свойств при повышении концентрации нанокристаллов делают их перспективными для разработки ранозаживляющих покрытий.

На основе полученных данных выявлены две основные закономерности формирования микроструктуры композитов альгинат-нанокристаллы: (1) в системах с низким содержанием наполнителя (≤5 мас.%) наблюдается слабая агломерация частиц – НКЦ$_{Ац}$ вызывают разрыхление матрицы за счёт электростатического отталкивания, тогда как НКХ уплотняют структуру, образуя поперечные сшивки с альгинатными макромолекулами; (2) В высоконаполненных композитах (≥10 мас.%) формируется

жёсткий каркас из агрегированных частиц, связанных разветвлённой сетью, с кислотно-основными центрами на поверхности таких агрегатов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведённых исследований разработаны теоретические положения и методологии целенаправленного выделения, модификации и применения нанокристаллов целлюлозы и хитина для создания биосовместимых наноматериалов. Экспериментально установлены и объяснены закономерности влияния физико-химических параметров нанокристаллов на микроструктуру сложных водных дисперсий, функциональные свойства композитов и их биологическую совместимость.

Основные результаты и выводы

1. Показано, что новые каталитические системы с окислительной функцией обеспечивают управляемое топохимическое расщепление целлюлозы с сохранением её надмолекулярной структуры и направленным формированием нанокристаллов заданной морфологии и геометрии. В процессе расщепления происходит *in situ* ацетилирование и формирование на поверхности нанокристаллов двух типов активных кислотно-основных центров с константами ионизации ($pK_{COOH} \approx 4{,}0$ и $pK_{OH} \approx 6{,}5$) и общей концентрацией до 350 ммоль/г. Размеры и свойства получаемых частиц зависят от типа исходной целлюлозы.
2. Разработан подход к модификации поверхности полисахаридных нанокристаллов введением различных функциональных групп (включая тозил-, тиол-, нитрил-), основанный на проведении реакций в исходных водных дисперсиях, что предотвращает необратимую агломерацию. В рамках этого подхода установлена корреляция реакционной способности в реакциях *O*-функционализации нанокристаллов с концентрацией активных центров, а также доказана возможность управления свойствами дисперсий через направленное изменение характеристик кислотно-основных центров поверхности (pK_a и их количество) частиц.
3. 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.
4. Доказано, что направленная модификация морфологии и поверхности полисахаридных нанокристаллов, а также их использование в качестве стабилизаторов

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.

5. Установлено, что структура адсорбционного слоя и микроструктура эмульсий определяются кислотно-основными характеристиками поверхности нанокристаллов. У стержневидных НКЦ и НКХ в присутствии электролитов наблюдаются противоположно направленные сдвиги pK_a (изменение на 1-1,5 ед.) и уменьшение количества активных центров, коррелирующие с ростом вязкости эмульсий в присутствии электролитов, тогда как дисковидные НКЦ демонстрируют обратную зависимость. Изменения кислотно-основных характеристик поверхности при взаимодействии нанокристаллов с противоположно заряженными полиэлектролитами приводят к увеличению стабильности микроструктуры. Созданы полиэлектролитные системы, устойчивые в желудочно-кишечном тракте и эффективные для доставки и повышения активности лекарственных средств.

6. Показано, что концентрационно-управляемая агломерация полисахаридных нанокристаллов выступает решающим инструментом направленного дизайна альгинатных композитов и позволяет управлять размером агломератов, текстурой и донорно-акцепторным балансом композита, что и 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. Тип нанокристаллов служит дополнительным параметром тонкой настройки свойств поверхности.

Рекомендации по использованию результатов диссертации. Результаты диссертационного исследования создают основу для промышленного получения наночастиц из целлюлозы и хитина с заданными характеристиками. Установленные закономерности связи «структура–свойство» применимы для создания носителей лекарств, плёнок и стабильных пищевых или фармацевтических эмульсий. Для доклинической оценки безопасности новых материалов предлагается использовать разработанные протоколы тестирования и корреляции между физико-химическими параметрами частиц и их токсичностью. Полученные результаты соответствуют

приоритетным направлениям развития РФ в области превентивной медицины и сохранения природных ресурсов, внося вклад в развитие сквозных биотехнологий и технологий создания новых материалов.

Перспективы разработки темы связаны с четырьмя направлениями. Во-первых, это разработка новых каталитических и гибридных методов выделения нанокристаллов, включая комбинацию химических подходов с плазмохимией и радиолизом, а также использование биотехнологических прекурсоров. Во-вторых, расширение библиотеки модифицированных нанокристаллов, в особенности тиол-содержащих производных с нестандартной морфологией частиц для управления их поверхностными свойствами. В-третьих, фундаментальное исследование межфазных взаимодействий на границе «нанокристалл – водная среда – полимерная матрица» методами компьютерного моделирования и высокоразрешающей спектроскопии. В-четвёртых, конструирование сложных органо-неорганических и биогибридных материалов путём введения на поверхность нанокристаллов биоактивных лигандов и изучения их взаимодействия с магнитными частицами, квантовыми точками и биополимерами.

Основные публикации

Статьи:

1. Martakov, I.S. Study on the stability of hybrid dispersions of cellulose nanocrystals and aluminum oxide / I.S. Martakov, P.V. Krivoshapkin, **M.A. Torlopov** et al. // Glass Physics and Chemistry. – 2016. – V. 42. – N. 6. – P. 590-596.

2. Удоратина, Е.В. Частичная деструкция целлюлозы в воде и в уксусной кислоте в присутствии гетерополикислот / Е.В. Удоратина, **М.А. Торлопов** // Известия высших учебных заведений. Серия: Химия и химическая технология. – 2013. – Т. 56, № 6. – С. 69-75.

3. Drozd, N. N. Effect of nanocrystalline particles of chitin on blood components in humans and experimental animals / N.N. Drozd, M.A. Torlopov, E.V. Udoratina, Y.S. Logvinova // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2018. – V. 164. – N. 6. – P. 766-769.

4. Tsvetkov, N.V. Hydrodynamic and optical characteristics of hydrosols of cellulose nanocrystals / N.V. Tsvetkov, E.V. Lebedeva, A.A. Lezov, I. Perevyazko, M. P. Petrov, M. E. Mikhailova, A.A. Lezova, **M.A. Torlopov**, P.V. Krivoshapkin // Colloid and Polymer Science. - 2017. - V. 295. – N. 1. – P. 13-24.

5. Михайлов, В.И. Устойчивость нанокристаллической целлюлозы в водных растворах KCl / В.И. Михайлов, **М.А. Торлопов**, И.С. Мартаков, П.В. Кривошапкин // Коллоидный журнал. – 2017. – Т. 79, № 2. – С. 174-181.

6. Torlopov, M.A. Cellulose nanocrystals prepared in $H_3PW_{12}O_{40}$/acetic acid system / **M.A. Torlopov**, E.V. Udoratina, I.S. Martakov et al. // Cellulose. – 2017. – V. 24. – N. 5. – P. 2153–2162.

7. Torlopov, M.A. Regulation of structure, rheological and surface properties of chitin nanocrystal dispersions / **M.A. Torlopov**, I.S. Martakov, V.I. Mikhaylov et al. // Carbohydrate Polymers. – 2017. – V. 174. – P. 1164–1171.

8. Torlopov, M.A. Cellulose nanocrystals with different length-to-diameter ratios extracted from various plants using novel system acetic acid/phosphotungstic acid/octanol-1 / **M.A. Torlopov**, V.I. Mikhaylov, E.V. Udoratina et al. // Cellulose. – 2018. – V. 25. – N. 2. – P. 1031–1046.

9. Torlopov, M.A. Disk–like nanocrystals prepared by solvolysis from regenerated cellulose and colloid properties of their hydrosols / **M.A. Torlopov**, I.S. Martakov, V.I. Mikhaylov et al. // Carbohydrate Polymers. – 2018. – V. 200. – P. 162–172.

10. Torlopov, M. A. A Fenton-like system (Cu (II)/H_2O_2) for the preparation of cellulose nanocrystals with a slightly modified surface / **M.A. Torlopov**, I.S. Martakov, V.I. Mikhaylov, Y.A. Golubev, P.A. Sitnikov, E.V. Udoratina // Industrial & Engineering Chemistry Research. – 2019. – V. 58. – N. 44. – P. 20282-20290. Doi: 10.1021/acs.iecr.9b03226

11. Torlopov, M.A. Manipulating the colloidal properties of (non-) sulfated cellulose nanocrystals via stepwise surface cyanoethylation/carboxylation / **M.A. Torlopov**, I.S. Martakov, V.I. Mikhaylov, P.V. Legki, Y.A. Golubev, E.F. Krivoshapkina, E.V. Udoratina // European Polymer Journal. – 2019. – V. 115. – P. 225–233.

12. Krivoshapkin, P.V. Nanochitin/manganese oxide-biodegradable hybrid sorbent for heavy metal ions / P.V. Krivoshapkin, A.I. Ivanets, **M.A. Torlopov** et al. // Carbohydrate Polymers. – 2019. – N. 210. – P. 135-143.

13. Koroleva, M. Environmentally friendly Au@CNC hybrid systems as prospective humidity sensors / M. Koroleva, C. Tracey, Y. Sidunets, **M.A. Torlopov** et al. // RSC Advances. – 2020. – V. 10. – P. 35031-35038.

14. Torlopov, M.A. Pickering emulsions stabilized by partially acetylated cellulose nanocrystals for oral administration: oils effect and in vivo toxicity / **M.A. Torlopov**, I.N. Vaseneva, V.I. Mikhaylov et al. // Cellulose. – 2021. – V. 28. – N. 4. – P. 2365–2385.

15. Torlopov, M.A. Hemocompatibility, biodegradability and acute toxicity of acetylated cellulose nanocrystals of different types in comparison / **M.A. Torlopov**, N.N. Drozd, N.M. Paderin et al. // Carbohydrate Polymers. – 2021. – V. 269. – P. 118307.

16. Mikhaylov, V.I. Effect of Fe_3O_4/CNC ratio on properties of olive oil–in–water Pickering emulsions / V.I. Mikhaylov, **M.A. Torlopov**, I.N. Vaseneva et al. // Colloid and Polymer Science. – 2022. – V. 300. – N. 2. – P. 139-152.

17. Torlopov, M.A. Surface, rheopexy, digestive stability and toxicity of olive oil emulsions stabilized by chitin nanocrystals for vitamin D3 delivery / **M.A. Torlopov**, I.N. Vaseneva, V.I. Mikhaylov et al. // Carbohydrate Polymers. – 2022. – V. 284. – P. 119162.
18. Martakov, I.S. Biocompatible nanoparticle heteroaggregates as stabilizers of Pickering emulsions for vitamin D3 efficient delivery / I.S. Martakov, I.N. Vaseneva, **M.A. Torlopov**, P.V. Legki, N.M. Paderin, S.A. Patov, P.A. Sitnikov // ACS Applied Bio Materials. – 2022. – V. 5. – N. 9. – P. 4342–4353.
19. Torlopov, M.A. Synthesis and properties of thiol–modified CNC via surface tosylation / **M.A. Torlopov,** I.S. Martakov, V.I. Mikhaylov et al. // Carbohydrate Polymers. – 2023. – V. 319. – P. 121-169.
20. Mikhaylov, V.I. Anti–Alzheimer Drug Delivery via Pickering Emulsions Stabilized by Plate–like Cellulose Nanocrystals / V.I. Mikhaylov, **M.A. Torlopov**, I.N. Vaseneva et al. // Langmuir. – 2023. – V. 39. – N. 33. – P. 11769–11781.
21. Sitnikov, P.V. Efficient (Bio)emulsification/Degradation of Crude Oil Using Cellulose Nanocrystals / P. Sitnikov, P. Legki, **M. A. Torlopov** et al. // Polysaccharides. – 2023.– V. 4. – N. 4. – P. 402–420.
22. Torlopov, M.A. Chitin nanocrystals/alginate complex for tuning stability, rheology and bioavailability of cholecalciferol in Pickering emulsions / **M.A. Torlopov**, I.N. Vaseneva, V.I. Mikhaylov et al. // International Journal of Biological Macromolecules. – 2024. – V. 264. – Part 2. – P. 130671.
23. Mikhaylov, V.I. Cellulose nanocrystal/chitosan ratio in Pickering stabilizers regulates vitamin D_3 release / V.I. Mikhaylov, **M.A. Torlopov**, I.N. Vaseneva et al. // Colloid and Polymer Science. – 2024. – V. 302. – P. 1353–1372.
24. Torlopov, M.A. "Revitalizing" Alginate Films: Control of Texture, Hemo– and Cellular Compatibility via Addition of Cellulose Nanocrystals / **M.A. Torlopov**, I.S. Martakov, V.I. Mikhaylov, et al. // Polysaccharides. – 2025. – V. 6. – N. 6. – P. 43.
25. Torlopov, M.A. Thiolated chitin nanocrystals: Colloidal–chemical properties, toxicity, emulsion stabilization and UV sensitivity / **M.A. Torlopov**, V.I. Mikhaylov, I.S. Martakov et al. // Carbohydrate Polymers. – 2025. – V. 366. – P. 123828.

Патенты

1. **Торлопов М.А.,** Удоратина Е.В. Способ получения водной дисперсии нанокристаллической целлюлозы // Патент России № 2016117875. Бюл. № 15. Опубликовано 25.05.2017
2. **Торлопов М.А.,** Удоратина Е.В., Легкий Ф.В. Способ получения нанокристаллических частиц целлюлозы каталитическим сольволизом в органической среде // Патент России № 2682625. Бюл. № 8. Опубликовано 19.03.2019

3. Торлопов М.А., Удоратина Е.В., Володин А.А. Способ получения нанокристаллической целлюлозы с использованием Cu(II) катализатора // Патент России № 2705957. Бюл. № 16. Опубликовано 12.11.2019

4. **Торлопов М.А.,** Удоратина Е.В. Нанокристалл, гидрозоль нанокристаллической целлюлозы и способ его получения // Патент России № 2689753. Бюл. № 16. Опубликовано 28.05.2019

5. Васенёва И., **Торлопов М.А.**, Ситников П.А., Легкий Ф.В., Падерин Н.М., Мартаков И.С. Устойчивая эмульсия Пикеринга, стабилизированная нанокристаллами ацетилированной целлюлозы, способ её получения и применения // Патент России № 2767247. Бюл. № 8. Опубликовано 17.03.2022