

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Деминой Татьяны Сергеевны «Материалы биомедицинского назначения на основе механохимически модифицированного хитозана», представленную на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности

### 1.4.7 – Высокомолекулярные соединения

Диссертационная работа Деминой Татьяны Сергеевны посвящена синтезу и изучению свойств новых биodeградируемых производных и сополимеров хитозана и материалов биомедицинского назначения на их основе. Объектами исследования являются аллилхитозаны различного состава, продукты взаимодействия хитозана с гидроксикарбоновой кислотой и его сополимеры с олиголактидами и высокомолекулярными сложными полиэфирами молочной и гидроксикапроновой кислот. Полученные производные и сополимеры использованы для получения пленочных материалов и покрытий, а также скаффолдов в виде микрочастиц, микроволокон, макропористых гидрогелей и биосовместимых трехмерных структур, формируемых методами микростереолитографии и поверхностно-селективного лазерного спекания.

#### **Актуальность исследования.**

Основной целью исследования является разработка научных подходов к созданию полусинтетических полимерных материалов на основе полисахарида хитозана, способных играть роль скаффолдов – то есть подложек для выращивания живых клеток и тканей организма. Такие материалы призваны выполнять тканезамещающую функцию находясь в контакте с кровью и тканевой жидкостью живых организмов. Использование в работе поликатиона – хитозана оправдано со многих точек зрения, включая его противовоспалительные свойства, а так же способность

удерживать клетки на поверхности подложки за счет ионных взаимодействий с отрицательно заряженными мембранами живых клеток. Выбор направления научных исследований, несомненно, **является весьма актуальным.**

**Научная новизна диссертации** подтверждена многочисленными публикациями автора в высокорейтинговых журналах, количество которых вызывает чувство уважения. В качестве метода синтеза сополимеров диссертант использовала сложный с точки зрения химии ВМС, но относительно простой в экспериментальном исполнении и легко масштабируемый способ твердофазного реакционного смешения в экструдере.

Новизна теоретических исследований диссертанта в области химии ВМС, используемых технических решений и подходов, предложенных в диссертации, заключается в выявленных закономерностях позволяющих регулировать химическое строение производных хитозана и описывающих связь химического строения с основными физическими свойствами, такими как растворимость, гидрофильно-гидрофобный баланс и другими. Например, со свойствами, определяющими способность к самоорганизации в растворе с образованием амфифильных микрочастиц, а так же способность к формированию материалов контролируемой морфологии при переработке с использованием современных технологий. Такие закономерности, а так же взаимосвязи химической природы, состава и соотношения N- и O- замещения в основной цепи, выявлены для синтезированных аллилпроизводных хитозана, продуктов его взаимодействия с гидроксикарбоновой кислотой, и его сополимеров с олиголактидами и сложными полиэфирами молочной и гидроксикапроновой кислот. Кроме того впервые показана возможность использования полученных производных хитозана в современных

аддитивных технологиях, для стабилизаций эмульсий Пикеринга и для создания гидрогелей методом лазерно-индуцированной стереолитографии.

Не умоляя **теоретическую значимость**, очевидную красоту и высокое качество проведенных экспериментальных исследований, хотелось бы отметить, что диссертация в целом имеет ярко выраженную практическую направленность и высокую **практическую значимость**. Полусинтетические скаффолды в высшей степени востребованы в восстановительной хирургии. Это, прежде всего, связано с недавними ограничениями использования биоматериалов введенными в большинстве западных стран. Протезы многих тканей более недоступны на рынке. Анализ регистрационных ограничений введенных в большинстве западных стран включая США показывает, что современная медицина не может обеспечить гарантированно безопасное применение протезов на основе ало- и ксеногенных биотканей. Получить сертификаты отсутствия прионных инфекций для материалов животного, в особенности бычьего происхождения, почти нерешаемая задача. У аллогенных биопротезов аналогичная ситуация с COVID 19. Поэтому разработка подходов к получению эндопротезов и других изделий биомедицинского назначения из полусинтетических материалов, исключающих риск вирусных и прионных инфекций, является весьма важной практически-значимой задачей. Хитозан – полусинтетический полимер, получаемый деацетилированием хитина. Для гидробионтов неизвестны ни прионные, ни вирусные инфекции ассоциированные с человеком, поэтому его можно смело относить к безопасным полимерам не требующим специальной сертификации. Особый интерес представляют исследования по разработке биосовместимых материалов для аддитивных технологий проведенные диссертантом. Эти технологии позволят решать сверхсложные задачи в восстановительной хирургии и краниопластике. Например, изготавливать протезы тонких костей черепа и челюсти методом поверхностно-селективного лазерного

спекания из плавких полисахарид-содержащих сополимеров предложенных автором. Такие протезы невозможно формовать другими методами. В последние годы этот метод используют люди, профессии которых сопряжены с высоким риском травм челюстно-лицевой области. К ним относятся хоккеисты, единоборцы, гонщики, военные и тд. При этом рентгеновские сканы костей лица готовят заранее и сохраняют в базе данных. Это позволяет успешно восстановить облик даже в случае тяжелых челюстно лицевых травм. Следует особо отметить, что в качестве способа синтеза сополимеров диссертант использовала весьма технологичный одностадийный метод твердофазного реакционного смешения в экструдере. Выявлены основные закономерности механохимического синтеза функциональных производных хитозана и привитых сополимеров, использованных в дальнейшем для переработки полимеров в изделия из раствора, и, что особенно важно, с использованием расплавных технологий. Как известно, высокие температуры стеклования большинства полисахаридов не позволяют их перерабатывать горячим прессованием. Они разлагаются раньше чем плавятся, однако диссертанту удалось найти условия переработки производных хитозана не только в пленки, но и в нетканые материалы методом электропрядения, микрочастицы для трехмерного лазерного спекания и макропористые гели регулируемого состава и морфологии. Это позволяет надеяться на легкое и быстрое масштабирование в случае внедрения результатов исследования в практику. **В этом, и не только в этом заключается несомненная практическая значимость диссертации.**

Диссертационная работа Деминой Т.С. изложена на 307 страницах, включает 82 рисунка и 28 таблиц, построена традиционно, состоит из введения, обзора литературы (глава 1), обсуждения результатов (глава 2), экспериментальной части (глава 3), заключения, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы объемом 398 наименований,

благодарностей и приложения, содержащего отчет о гистологических исследованиях и биосовместимости матриц из привитых сополимеров хитозана с полилактидом, проведенных на модели подкожной имплантации крысам. Диссертация является законченным научным исследованием, выполненным автором самостоятельно от обозначения цели и задач до разработки методик проведения экспериментов, их реализации, интерпретации данных, написания научных трудов, обсуждения полученных результатов и формулирования выводов. Автореферат диссертации полно отражает содержание диссертационной работы.

**Во введении** дана общая характеристика работы, отмечена и обоснована актуальность темы и степень ее разработанности. Сформулированы цели и задачи исследования, а так же пути решения поставленных задач, методы и методология исследования. Обоснованы научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, указаны основные положения, выносимые на защиту, приведены сведения о достоверности и апробации результатов исследования, личном вкладе автора, структуре работы и публикациях по теме диссертации.

**В главе 1 содержащей обзор литературы** по теме диссертации проведен глубокий критический анализ публикаций в области синтеза производных хитозана и привитых сополимеров на его основе, рассмотрены имеющиеся в литературе сведения о влиянии его химической структуры на физические свойства полимеров и сополимеров. Особое внимание уделено привитым сополимерам хитозана с олиго- и полилактидами. Сделан аналитический обзор использования механохимического метода синтеза производных и привитых сополимеров хитозана. Отдельный раздел посвящен их применению в материалах для регенеративной медицины и в особенности способам формирования матриц на его основе. Подробно рассмотрены пленки и покрытия на

основе сополимеров и производных хитозана, а так же нетканые материалы, нано- и микрочастицы, гидрогели и использование аддитивных технологий при создании изделий из хитозансодержащих материалов. По охвату литературы обзор является достаточно широким и отражает уровень современных достижений в рассмотренных областях. Обзор завершается краткими выводами и обоснованием постановки задач исследования.

Глава 2, содержащая **результаты исследования и их обсуждение**, содержит два раздела.

**В первом разделе рассмотрены полимераналогичные превращения хитозана** и синтез привитых сополимеров на его основе. Для синтеза использован метод реакционного смешения в экструдере. Рассмотрены закономерности синтеза аллилхитозана, хитозана N-ацелированного гидроксирбонной кислотой, синтез привитых сополимеров хитозана с олиго- и полилактидами с различной длиной боковой цепи на примерах сополимеров с короткими привитыми цепями олиго(L,D)лактида), сополимеров со средней степенью полимеризации привитых цепей олиголактида, сополимеров хитозана с высокомолекулярными полиэфирами и привитых сополимеров, наполненных коллагеном и желатином. Этот раздел главы 2 занимает важное положение в структуре обсуждения результатов, отражая возможности регулирования свойств сополимеров хитозана при изменении длины и природы привитой цепи, что требуется для последующего рассмотрения закономерностей формования материалов из этих полимеров во втором разделе обсуждения результатов.

Самый большой по объему второй раздел второй главы является ключевым и затрагивает комплекс вопросов, связанных с изучением свойств и формованием материалов на основе хитина, хитозана, его производных и привитых сополимеров, синтез которых описан в первом

разделе. Материал сгруппирован в соответствии с типом получаемых полимерных материалов и используемых методов формования. Подробно описано формирование шести типов материалов:

- пленочных материалов;
- нетканых нано-/микроволокнистых материалов,
- сферических микрочастиц, содержащих хитин, хитозан, его производные и сополимеры с олиго/полиэфирами;
- трехмерных структур, сформированных методом поверхностно-селективного лазерного спекания из полимерных микрочастиц, стабилизированных хитозаном и его сополимерами;
- макропористых гидрогелей;
- гидрогелей с заданной архитектурой, полученных методом лазерно-индуцированной стереолитографии.

Особое внимание уделено способам получения этих материалов из сополимеров, закономерностям и свойствам получаемых продуктов. Показана возможность регулирования желаемых свойств и перерабатываемости в широких интервалах путем модификации состава и химического строения сополимеров. Второй раздел Главы 2 устанавливают ценные взаимосвязи между строением, структурой, свойствами, составом сополимеров описанных в разделе 1 с их перерабатываемостью. Описанные в этих разделах закономерности представляют значительный интерес в качестве рекомендаций для последующей разработки нового поколения скаффолдов и полимерных композиционных материалов на основе производных хитозана и сополимеров с полиэфирами за счет реализации синергетического подхода к оптимизации свойств.

Описанию свойств исходных соединений, особенностей использованных методов исследования и существа экспериментальных методик, посвящена глава 3 (экспериментальная часть). Методики описаны корректно и достаточно подробно для надежного повторного воспроизведения экспериментов.

**Выводы по диссертационной работе Т.С. Деминой, сформулированные в разделе заключение, подтверждены использованием комплекса современных физико-химических методов адекватных поставленным задачам, согласуются с экспериментальными данными и сведениями из оригинальной и обзорной литературы, внутренне непротиворечивы и достоверны.**

Характеризуя диссертацию в целом, необходимо отметить ее комплексный характер, логическую целостность, завершенность с позиции соответствия обозначенной цели, полученных результатов и сформулированных выводов. Таким образом, Т.С. Деминой удалось не только описать принципы получения, основные свойства и направления применения новых композитов, но и установить ряд ценных взаимосвязей, позволяющих прогнозировать и направленно регулировать структуру и свойства целого класса биосовместимых материалов.

Диссертационная работа выполнена на высоком методологическом уровне с привлечением современных методов физико-химического анализа. Объем и количество проведенных экспериментов достаточны для проведения корректных исследований и получения результатов, достоверность которых подтверждается воспроизводимостью и согласованностью полученных результатов с использованием различных методов.

Соискателем был выполнен большой объем исследований, представляющих теоретический и прикладной интерес в области химии



высокомолекулярных соединений. Полученные результаты являются достоверными, а выводы – обоснованными.

Результаты диссертационной работы Деминой Т.С. широко обсуждались на международных и всероссийских научных конференциях и симпозиумах. **Результаты диссертационной работы Т.С. Деминой опубликованы в 32 статьях в журналах перечня ВАК, в том числе входящих в базы данных Scopus и Web of Science и из них 16 статей в журналах первого и второго квартилей, что значительно превосходит минимальные требования, установленные для докторских диссертаций. Диссертация прошла апробацию, а материалы были обсуждены на многочисленных всероссийских и международных конференциях и симпозиумах.**

**По содержанию и оформлению диссертации можно сделать следующие замечания и рекомендации:**

1. автор широко использует терминологию, которую редко применяют в академических работах. Например, метод механохимического смешения в разных частях диссертации называется тремя разными способами «метод реакционного смешения», «механохимический метод», «смешение в экструдере». Хотелось бы во избежании путаницы выбрать один термин. Кроме этого, автор использует уменьшительно-ласкательные термины. Например, «частички».

2. при изучении химического строения сополимеров хитозана автор сэкономил на спектральных исследованиях, которые сделаны не для всех полученных продуктов. Хотелось бы видеть дальнейшую работу по более тщательному изучению полимеров, их фазовых переходов и химического строения. Желательно изучить полученные вещества с использованием ЯМР-спектроскопии, в т.ч. ЯМР-экспериментов. Отдавая себе отчет, что многие из полученных продуктов представляют собой трехмерные нерастворимые полимеры, в настоящее время известно достаточное

количество методов ферментативного гидролиза, позволяющих получать продукты в растворимой форме, пригодные для дальнейшего изучения. По непонятным причинам диссертант пренебрегает MALDI-TOFF масс-спектроскопией, которая могла бы дать ценную информацию, несмотря на то, что макромолекулы полисахаридов, как правило, фрагментируются. Однако можно было бы получить данные по молекулярной массе продуктов присоединения к циклам глюкозамина.

3. Недостаточно подробно описано получение композиционных материалов при смешении хитозана с белками (желатиной и коллагеном). Условия проведения реакции вряд ли способствуют сохранению ламеллярной структуры коллагена, поэтому правильнее было бы называть эти продукты композитами, содержащими белки неуставленной конформации. Особенно учитывая, что такие исследования не проводились. Однако следует заметить что эта работа имеет вспомогательное (проходное) значение в диссертации и по понятным причинам не привлекла внимание диссертанта.

4. Отдельно хотелось бы остановиться на перспективах использования производных и сополимеров хитозана в медицинских изделиях. К сожалению, в России до сих пор не создана технология, позволяющая воспроизводимо получать полностью охарактеризованных хитозан. Надеюсь, что в дальнейшем эта проблема будет преодолена. Однако на сегодняшний день прошло уже более 30 лет с начала работ по стандартизации хитозана в России, которые не увенчались успехом, поэтому проблема сырьевого обеспечения производства изделий медицинской техники с использованием хитозана остается открытой.

Указанные замечания не носят принципиального характера и не влияют на общую положительную оценку работы. Диссертационная работа оставляет хорошее впечатление, а сделанные соискателем выводы не вызывают сомнений.

## Заключение

Диссертационную работу Деминой Т.С. можно считать законченной научно-исследовательской работой, в которой решается задача, имеющая существенное значение в одной из самых динамично развивающихся областей высокомолекулярных соединений – механохимическому модифицированию полимеров и изучению влияния их химической структуры на особенности формирования материалов на их основе, их морфологию и свойства. Результаты исследования представлены доступно, последовательно и содержательно. Соискатель продемонстрировал хорошее знание состояния рассматриваемой проблемы, что позволило ей обоснованно сформулировать цель и задачи исследования.

Диссертационная работа полностью соответствует специальности 1.4.7. – «Высокомолекулярные соединения» (ранее специальность 02.00.06 – Высокомолекулярные соединения).

Можно сделать заключение, что работа «Материалы биомедицинского назначения на основе механохимически модифицированного хитозана» по актуальности, научной новизне и практической значимости полученных результатов соответствует критериям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, «Положению о присуждении ученых степеней» утвержденному постановлением № 842 Правительства РФ от 24.09. 2013 г., а ее автор – Демина Татьяна Сергеевна – заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.7. – «Высокомолекулярные соединения» (ранее специальность 02.00.06 – Высокомолекулярные соединения).

Официальный оппонент:

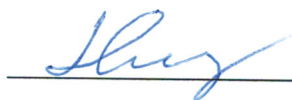
доктор химических наук (02.00.06 – Высокомолекулярные соединения), профессор кафедры химической технологии пластических масс Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения

высшего образования "Российский химико-технологический университет  
имени Д.И. Менделеева"

125047, Российская Федерация, Москва, Миусская пл., 9

Тел.: +79104081758

e-mail: dyatlov.va@mail.ru



/ Дятлов Валерий Александрович /

30 сентября 2021 г.

Подпись Дятлова В.А. заверяю

*ученый секретарь*



*(Н.К. Кошкин)*