

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.

В последние 20-30 лет хитозан привлекает большое внимание учёных разных направлений. Это медицина, сельское хозяйство, экология и др. Диссертационная работа Т.С. Деминой представляет собой комплексное исследование подходов к механохимическому модифицированию химической структуры хитозана для создания на основе его производных и сополимеров материалов биомедицинского назначения. Хитозан – производное хитина – является одним из наиболее перспективных полимеров для использования в фармацевтике и медицине. Способность к биодegradации, биосовместимость, наличие первичной аминогруппы определяют интерес к хитозану при создании биологически-активных добавок, новых лекарственных форм, раневых повязок, материалов для регенеративной медицины. Хитозан обладает целым набором биологических свойств, которые значительно варьируются в зависимости от его химической структуры. В диссертации Т.С. Деминой показано не только влияние характеристик немодифицированного хитозана (степени деацетилирования, молекулярной массы), но и его производных и привитых сополимеров, на свойства различных форм материалов (пленки, нетканые материалы, сферические микрочастицы, гидрогели и т.д.). Представленная диссертационная работа является развитием работ по механохимическому модифицированию полисахаридов, в которой получены и описаны новые производные и сополимеры хитозана, но в основном она направлена на разработку новых материалов на основе синтезированных модификаций хитозана и выявление закономерностей между химической структурой полисахарида, особенностями формирования материалов с использованием

широкого набора методов переработки, морфологией и свойствами полученных материалов. Модифицирование хитозана проводилось с применением твердофазного подхода, который можно осуществлять без катализаторов и растворителей. Оптимизация экологически чистых механохимических способов модифицирования хитозана и разработка новых хитозансодержащих биосовместимых биоразлагаемых полимерных материалов являются актуальными задачами в области наук о химии высокомолекулярных соединений, на решение которых направлена диссертационная работа Деминой Т.С.

Практическая важность работы связана как с основным объектом исследования (хитозаном), так и с материалами на его основе. В настоящее время интерес к хитозану растет во всем мире, что связано с его природным происхождением, биodeградацией и расширением применения в пищевой промышленности, косметологии, агрохимии, фармацевтике и медицине. Для применения в биомедицине хитозан необходимо очищать, контролировать и модифицировать его химическую структуру, но из-за неплавкости и растворимости хитозана в лимитированном наборе растворителей модифицировать хитозан и получать на его основе материалы достаточно сложно. Эта проблема решается в диссертационной работе Т.С. Деминой.

Теоретическая важность работы связана с выявленными закономерностями влияния химической структуры хитозана на особенности формирования материалов различной формы на его основе с использованием разных методов: электроспиннинг, испарение растворителя из эмульсий, лиофильная сушка, лазерное спекание, лазерная стереолитография и т.д.

Научная новизна рецензируемой работы заключается в том, что значительно расширен диапазон производных и сополимеров хитозана, полученных с помощью механохимии. Так, впервые синтезированы функциональные производные аллилхитозана с суммарным содержанием заместителей от 5 до 50 на каждые 100 звеньев полимера и регулируемым

соотношением N- и O-замещенных производных. Дополнен ряд привитых сополимеров хитозана со сложными полиэфирами и выявлена взаимосвязь структуры, химической природы и количества заместителей в боковой цепи с гидрофильно-гидрофобным балансом и растворимостью синтезированных механохимически производных и сополимеров хитозана. Основная новизна связана с систематическими исследованиями влияния химической структуры механохимически модифицированного хитозана на способность к формированию материалов различной морфологии с использованием современных технологий, а также на структуру и свойства получаемых материалов. Впервые детально исследовано влияние степени замещения и степени полимеризации на способность производных и привитых сополимеров хитозана к формированию микрочастиц методом испарения растворителя из эмульсий масло/вода. С применением аддитивных технологий на основе синтезированных производных и сополимеров получены и исследованы трехмерные материалы с заданной морфологией.

Выполнен значительный объем экспериментальных исследований, проведенных на высоком уровне. С помощью твердофазного метода синтеза получены путем полимераналогичных превращений получены и исследованы различные модификации хитозана. На основе немодифицированного хитозана, его производных и сополимеров получены различные формы материалов (пленки, нетканые материалы, микрочастицы, гидрогели и т.д.) с использованием таких методов формирования, как электроспиннинг, метод испарения растворителя из эмульсий масло/вода, лиофильная сушка, поверхностно-селективное лазерное спекание, лазерная стереолитография.

При выполнении диссертационной работы Деминой Т.С. использован широкий ряд методов анализа: УФ-, ЯМР- и ИК-спектроскопия; калориметрические методы анализа; светорассеяние; световая, флуоресцентная, электронная и атомно-силовая микроскопия; химические методы анализа; оценена биосовместимость по отношению к различным

клеточным линиям *in vitro* и в приложении приведены результаты исследований биосовместимости полученных материалов *in vivo*. Совокупность результатов, полученных с использованием комплекса современных физических и физико-химических методов, дает основания считать их достоверными и сделанные автором выводы обоснованными. Достоверность результатов подкреплена публикациями автора в высокорейтинговых журналах.

Диссертационная работа включает в себя введение; литературный обзор (1-я глава диссертации); основную часть, состоящую из 2-х разделов, посвященных полимераналогичным превращениям хитозана и формирования материалов на их основе; экспериментальную главу, где представлены основные характеристики исходных веществ, условия проведения синтеза, основные методы анализа продуктов реакции, методы формирования и исследования материалов; заключение с основными выводами; список сокращений и условных обозначений; список использованной литературы (398 наименований); благодарностей и приложения.

Литературный обзор (1-я глава) оставляет хорошее впечатление, выстроен с учетом цели и задач диссертационной работы. Даны основные сведения о хитозане, методах синтеза его производных и сополимеров (с упором на механохимический подход и сополимеры с полиэфирами). Значительная часть литературного обзора посвящена получению материалов для регенеративной медицины на основе хитозана, описано, что в данной области уже опубликовано, основные принципы получения хитозансодержащих материалов и проблемы, возникающие при их создании. Хорошо обозначена степень разработанности тематики, по литературному обзору сделаны краткие выводы и четко обрисован круг решаемых задач.

Вторая глава состоит из 2 крупных разделов. В первом разделе описан механохимический синтез производных, привитых сополимеров и многокомпонентных систем на основе хитозана. Описаны и исследованы как

абсолютно новые продукты синтеза (например, аллилхитозан), так и расширен диапазон привитых сополимеров хитозана со сложными полиэфирами. Все системы хорошо охарактеризованы с точки зрения химической структуры и физико-химических свойств.

Второй раздел 2-ой главы является основным и посвящен детальным и систематическим исследованиям влияния химической структуры хитозана и его модификаций на способность к формированию материалов с использованием различных методик (полив из раствора, электроспиннинг, аддитивные технологии и т.д.), их морфологию и свойства. На примере пленок из хитозана с различными СД и ММ показано, что характеристики немодифицированного хитозана влияют на морфологию, химический состав и свойства пленок, полученных по единой методике. Приведены данные по биосовместимости таких пленок. Также исследованы различные методы создания тонких пленок-покрытий из хитозана на подложки из сложных полиэфиры. В случае с хитозаном модифицированным механохимически показано, что введение функциональных заместителей в структуру хитозана позволяет регулировать морфологию и деформационно-прочностные свойства материалов на его основе, а также можно получать пленки с использованием методов, которые для немодифицированного хитозана использовать невозможно. Например, расплавные технологии или из растворов (дисперсий) привитых сополимеров хитозана с полиэфирами в дихлорметане или хлороформе. Из таких дисперсий методом электроспиннинга были получены и исследованы различные нетканые волокнистые материалы. Очень интересна возможность создания новых амфифильных многокомпонентных систем, в т.ч. обогащенных белками, которые можно использовать для получения нетканых микро-/нановолокнистых материалов, перспективность которых для биомедицины тоже показана. Значительная часть этого раздела посвящена получению микрочастиц с применением производных и сополимеров хитозана в

качестве компонентов дисперсной фазы или дисперсионной среды при их формировании методом испарения растворителя из эмульсий масло/вода. Приведены результаты детальных исследований по влиянию степени замещения в производных хитозана, степени полимеризации и стереохимии привитых цепей в сополимерах хитозана на выход микрочастиц, их распределение по размерам и морфологию. Выявлено, что при использовании производных и сополимеров хитозана в качестве эмульгаторов в дисперсионной среде их способность стабилизировать границу раздела фаз возрастает с увеличением степени замещения функциональных групп хитозана гидрофобными заместителями и степени полимеризации олиголактоида в сополимерах. Показано, что состав и свойства поверхности полученных микрочастиц позволяют использовать их в качестве исходных материалов при получении трехмерных структур с помощью аддитивных технологий, т.е. методом поверхностно-селективного лазерного спекания. С помощью другой аддитивной технологии – лазерной стереолитографии – получены гидрогели из производных и сополимеров хитозана, исследовано влияние их химической структуры на способность к получению материалов с помощью такого метода, который для исходного хитозана не позволяет получить гидрогели с достаточными для применения характеристиками. С другой стороны, приведены результаты по получению гидрогелей с помощью более традиционной методики – лиофильной сушки. Изучение взаимосвязи структуры, физико-химических и биологических свойств макропористых гидрогелей показало, что степень влагопоглощения, скорость ферментативного гидролиза и цитосовместимость гидрогелей, определяются природой и строением заместителей в боковой цепи хитозана.

В экспериментальной части приведена информация об исходных компонентах, методике механохимического синтеза производных и сополимеров хитозана, методах их анализа, а также методах формирования и

исследования различных материалов. Информация представлена кратко, но достаточно для воспроизведения экспериментов.

Однако, несмотря на безусловно положительное впечатление от работы хотелось высказать ряд критических замечаний:

- 1. В работе использован широкий спектр хитозанов от различных производителей и приведены их основные характеристики (ММ и СА). На мой взгляд желательно приведение индекса полидисперсности хитозанов по данным ВЭЖХ, что позволит шире обсуждать полученные результаты.*
- 2. На стр. 62 диссертант упомянул способность хитозана к биодegradации под действием не совсем специфического фермента лизоцима. Однако в последнее время была показана способность гидролизовать хитозан даже ферментом совсем другого класса - протеазой папаином.*
- 3. Не на всех рисунках указаны доверительные интервалы значений. Например рис.37,38 на гистограммах распределения волокон по размеру.*

Сделанные замечания несколько не снижают благоприятного впечатления от работы в целом и носят в большей степени характер пожеланий на будущее.

В целом, диссертационная работа Т.С. Деминой выполнена на современном научном уровне, автором лично выполнен большой объем экспериментальных исследований, разработан ряд теоретических положений и практических подходов к созданию широкого ряда хитозансодержащих материалов (пленки, нетканые нано-/микроволокнистые материалы, микрочастицы и трехмерные структуры, сформированные с использованием, в том числе аддитивных технологий). Совокупность установленных закономерностей можно квалифицировать как новый существенный вклад в разработку новых биодegradируемых и биосовместимых материалов с высоким потенциалом применения в медицине. Работа по уровню и объему

излагаемого материала полностью соответствует квалификационным требованиям и уровню докторской диссертации по заявленной специальности и представляет собой целостную научно-квалификационную работу. Автореферат достаточно полно отображает основные выводы и содержание диссертации, а список опубликованных работ, в том числе 37 статей в реферируемых научных журналах, рекомендованных ВАК РФ и/или включенных в базы данных Scopus и/или Web of Science, включает практически весь рассмотренный в диссертации материал и с избытком перекрывает требования, предъявляемые к докторским диссертациям.

Считаю, что работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук согласно «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. (ранее 02.00.06) – «Высокомолекулярные соединения».**

Официальный оппонент
 доктор химических наук, Варламов Валерий Петрович Варламов
 профессор, главный научный сотрудник
 заведующий лабораторией инженерии биополимеров
 Института биоинженерии им. академика К.Г. Скрыбина
 ФИЦ Биотехнологии РАН).

117312 Российская Федерация, г. Москва, пр-т 60-летия Октября д. 7, корп. 1
 e-mail: varlamov@biengi.ac.ru
 телефон: +7(499)135-65-56, +7(916)636-70-17 (моб.)

18 октября 2021 г.

Подпись В.П. Варламова заверяю
 Учёный Секретарь ФИЦ Биотехнологии РАН



А.Ф.Орловский