В диссертационный совет Д 999.130.02
на базе Нижегородского государственного
университета им. Н.И. Лобачевского и
Института металлоорганической химии
им. Г.А. Разуваева РАН

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию
Силиной Надежы Евгеньевны «Синтез блок-сополимеров хитозана и D,L-лактида под действием ультразвука. Композиты на основе хитозана и поли(D,L-лактида). Структура и свойства»,
представленную на соискание ученой степени
кандидата химических наук по специальности
02.00.06 –высокомолекулярные соединения

Актуальность темы.

Получение новых гибридных биосовместимых, биологически активных и биоразлагаемых материалов медицинского назначения на основе природных и синтетических полимеров является одним из приоритетных направлений развития химии высокомолекулярных соединений. Модификация природных полимеров синтетическими полимерами и получение композиций таких гибридных полимеров с неорганическими веществами могут придать природным прекурсорам требуемый для практического применения набор свойств.

Хитозан, безусловно, является перспективным для создания медицинских материалов исходным природным полимером, который не случайно в последние десятилетия широко изучается во многих ведущих исследовательских научных центрах. Хитозан имеет многие ценные биологические свойства, но из-за своих физических свойств не может быть применен. Поэтому разработка новых простых и эффективных методов

химической модификации хитозана с дальнейшим получением ценных медицинских материалов является актуальной задачей.

Научная новизна работы, степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Комплексный подход к решению поставленных задач безусловно можно считать большим достоинством кандидатской диссертации Силиной Н.Е. В работе предложены новые оригинальные подходы к решению сложных экспериментальных задач, что позволило получить интересные результаты. Первым направлением исследований стала разработка методов синтеза композиций с хорошей совместимостью хитозана и полилактида.

На первом этапе работы были впервые получены теоретически обоснованные (с помощью параметра растворимости Гильдебранда) и практически подтвержденные выводы о принципиальной возможности совмещения (при определенных условиях) хитозана и полилактида. Однако условия этого совмещения оказались недостаточными для получения гибридных композиций с заданными свойствами. Поэтому на следующем этапе были разработаны способы улучшения совместимости.

Для этого были применены аминные добавки. Однако более эффективным и потенциально перспективным методом совмещения хитозана и полилактида стало введение компатибилизатора – блок-сополимера, полученного на основе указанных гомополимеров. Именно разработка синтеза, исследование структуры и свойств таких блок-сополимеров я считаю основным научным достижением диссертации Силиной Н.Е. Автором предложен эффективный и простой в исполнении вариант синтеза блок-сополимеров путем ультразвуковой обработки в определенных подобранных условиях смесей гомополимеров хитозана и полилактида в присутствии аминных модификаторов (обеспечивающих первичное улучшение совместимости исходных полимеров).

Показано, что образующиеся при расщеплении олигомерные радикалы формируют полиблочные структуры с высоким выходом (93-96 %).

Предложены методы очистки сополимера от примесей гомополимеров, определена молекулярная масса полилактидных блоков (от 1 до 10 КДа при различном соотношении исходных гомополимеров. Важно, что предложенный метод позволяет получать полиблочные структуры и при использовании в качестве исходных реагентов хитозана и полиакриламида. Такие полиблочные легко синтезируемые полимеры могут иметь интересные свойства, поэтому работа имеет перспективы развития и в сторону расширения метода на другие полимерные объекты.

Вторым направлением работы стало исследование структуры и физико-механических свойств композиций на основе хитозана и полилактида. Это является необходимой основой для выбора перспективных вариантов практического применения полученных новых материалов. В диссетации показаны условия формирования аморфных и кристаллических структур в полученных композициях, определены теплофизические характеристики композиций, найдены составы композиций, из которых можно сформировать пленки с наиболее высокими (по сравнению с другими полученными образцами) прочностными показателями – значениями разрушающего напряжения до 50 МПа и предельной деформации до 10 %.

Были также получены композиты блок-сополимеров хитозана, модифицированные гидроксиапатитом, и исследовано влияние этоготкомпонента на физико-механические показатели формируемых композитных пленок. Этот вариант был выбран с целью разработки перспективных материалов для тканевой инженерии.

Еще одним вариантом стала разработка композиций полилактида и хитозана с наноразмерным оксидом титана (обладающего бактерицидным действием), которые могут найти применение в качестве прозрачных ранозаживляющих покрытий, позволяющих наблюдать за состоянием раны и обойтись в некоторых случаях без применения антибиотиков. Можно отметить интересный подход и в данном случае, связанный с использованием

титансодержащего катализатора для полимеризации лактида и формированием in situ оксида титана.

Третье направление исследований в диссертации посвящено изучению биоразлагаемости, биосовместимости, бактерицидных свойств, грибостойкости, гипераллергенности лучших образцов полученных композиционных пленок разного состава. Испытания проведены как на культурах бактерий, так и на экспериментальных животных. Показаны, в частности, хорошая биоразлагаемость и эффективное бактерицидное действие ряда образцов. Композиты, содержащие наночастицы поли(титаноксида), безусловно можно считать перспективными в травматологии в качестве основы тканезамещающих матриц.

Таким образом, Силиной Н.Е. получен и описан целый ряд результатов, которые важны в научном плане и создают основу для дальнейших исследований, которые вполне могут в перспективе привести к практическому применению разработанных композиционных материалов на основе хитозана, полилактида и их блок-сполимеров (выстуающих в качестве компатибилизаторов).

Достоверность полученных результатов.

Достоверность результатов, описанных в диссертации Силиной Н.Е., не вызывает сомнений. Автором использован большой ассортимент методов исследований современного уровня – масс-спектрометрия с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI-TOF), гель-проникающая хроматография, ИК-спектроскопия, спектрофотометрия в УФ и видимой области, рентгенофазовый анализ, рентгеновская дифрактометрия, атомно-силовая микроскопия, дифференциальная сканирующая калориметрия, термогравиметрический анализ, элементный анализ, стандартные методики изучения биодеградации полимеров, их биологической активности и бактерицидных свойств.

Замечания по работе.

1. В литературном обзоре, в целом выполненном на хорошем уровне, необходимо было более подробно описать свойства предложенных ранее скаффолдов на основе хитозана и полилактида, полилактида и гидроксиапатита, хитозана в сочетании с полилактидом и гидроксиапатитом. На с. 35 диссертации всему этому посвящено лишь одно констатирующее предложение, в котором дано 30 ссылок на опубликованные источники. Это затрудняет сравнение свойств полученных в данной работе композитов с описанными ранее материалами аналогичного назначения и родственными по составу.

2. Аналогичное замечание касается метода синтеза привитых сополимеров методом ультразвуковой обработки смесей двух гомополимеров. На с.51 со ссылками указано, что такой метод описан в литературе (вероятно, для других объектов), и что он позволяет получать ди-, три- и полиблочные полимеры. С учетом полученных в данной работе полиблочных продуктов, следовало подробнее описать – для каких конкретно объектов, в каких условиях и какие макромолекулярные структуры были ранее получены. Это важно и для более адекватной оценки научной новизны, и для обобщения полученных результатов в контексте общих закономерностей метода, и для предложений по его более широкому распространению.

3. При получении гомогенных растворов двух гомополимеров (хитозана и полилактида) за счет введения аминных модификаторов, автор объясняет их действие «блокировкой карбонильных групп ПЛА» (видимо, под блокировкой имеется в виду образование водородных связей). При этом показано, что достаточно введения амина в количестве 1:50 по отношению к звеньям полилактида. Вряд ли связывание 2 % карбонильных звеньев водородными связями можно считать эффективной блокировкой. Более вероятным, на мой взгляд, является связывания амином концевых карбоксильных групп полилактида, в результате которого эти группы теряют возможность взаимодействовать с аминогруппами хитозана. Поскольку

степень полимеризации в исходном ПЛА была достаточно высокая, то аминогруппы модификатора по отношению к концевым карбоксильным группам брались в избытке. Вероятно, в связи с более высокой подвижностью и стерической доступностью по сравнению с аминогруппами хитозана, аминогруппы модификатора легче связываются с карбоксильными группами полилактида, что и предотвращало образование нерастворимых полиэлектролитных комплексов полилактида и хитозана.

4 Автором была исследована кинетика ультразвукового разложения хитозана для определения оптимальных условий синтеза блок-сополимеров с использованием ультразвуковго разложения. Логично было бы исследовать и кинетику ультразвукового разложения полилактида (в том числе, для образцов с различной молекулярной массой), которая, вероятно, отличается от кинетики распада хитозана. Регулирование времени или мощности ультразвуковой обработки, а также молекулярной массы исходного полилактида, возможно, позволило бы регулировать длину блоков хитозана и олиголактида в получаемых продуктах. И было бы интересно выявить влияние этого параметра на свойства получаемых продуктов.

5. Не все полученные интересные экспериментальные данные автору удалось объяснить. Например, в табл. 4 на с. 62 для образца с промежуточной массовой долей ПЛА (16 %) получена молекулярная масса блоков ПЛА, гораздо превышающая значения для образцов с меньшей или большей массовой долей ПЛА в блок-сополимере. Не понятно – случайность это, ошибка эксперимента или некая закономерность.

6. Как и в любой большой работе, не обошлось без описок и спорных формулировок и в данной диссертации, хотя их количество явно не достигло критического уровня. Тем не менее, приведу пару примеров:

- непонятно, зачем в разделе 3.6 был выделен подраздел 3.6.1, который и составляет полностью весь указанный раздел;

- неудачна формулировка в научной новизне: «… выявлены два принципиальных подхода для получения однородных смесей …». Выявить

можно то, что уже существует, а подходы можно или разработать новые, или развить или просто использовать ранее кем-то разработанные. Именно при формулировке научной новизны такая двусмысленность нежелательна.

Однако указанные замечания являются вполне «рабочими» и не снижают ценность основных результатов и научных положений представленной диссертации. В работе представлены и грамотно описаны и интерпретированы новые данные, имеющие научную новизну и практические перспективы. Результаты этой работы имеют существенное значение для таких отраслей знаний, как химия высокомолекулярных соединений и медицина.

Полученные автором результаты достаточно широко представлены в научной литературе, по теме диссертации Силиной Н.Е. опубликовано (в соавторстве) 4 статьи в журналах, индексируемых в базах данных «Web of Science» и «Scopus», 12 тезисов в материалах международных, российских и региональных научных конференций, получен патент на способ получения композиционных рассасывающихся материалов на основе хитозана и полилактида. Автореферат диссертации полностью отражает ее содержание.

Считаю, что диссертация Силиной Н.Е. по всем критериям (цельность и законченность работы, ее значение для научного направления, актуальность, уровень достигнутых научных и практических результатов, обоснованность научных положений и выводов) соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям пунктами 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. №335), а ее автор, Силина Надежда Евгеньевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.06 – высокомолекулярные соединения.

Согласен на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных (в соответствии с требованиями

приказа Минобрнауки России № 662 от 01.07.2015 г.), необходимых для работы Диссертационного совета Д 999.130.02.

Официальный оппонент, д.х.н., профессор О.А. Казанцев

«07» апреля 2020 г.

Информация об официальном оппоненте:

Казанцев Олег Анатольевич, доктор химических наук (1998 г., специальность 05.17.04 – Технология продуктов тяжелого (или основного) органического синтеза), профессор, работает директором и заведующим кафедрой «Химические и пищевые технологии» Дзержинского политехнического института (филиала) Нижегородского государственного технического университета им. Р.Е. Алексеева (ДПИ НГТУ). Почтовый адрес: 606026, Нижегородская обл., г. Дзержинск, ул. Гайдара, 49, ДПИ НГТУ; (8313)34-47-30; e-mail: kazantsev@dpingtu.ru

Подпись Казанцева О.А. заверяю

Начальник отдела кадров ДПИ НГТУ С.А. Воронин