

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Привар Юлии Олеговны

«Криогели хитозана, сшитые диглицидиловыми эфирами: получение, свойства, применение», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия (химические науки)

Диссертационная работа Привар Ю.О. представляет собой фундаментальное исследование в области разработки функциональных материалов на основе хитозана, модифицированных диглицидиловыми эфирами (ДЭ), и их применения в сорбционных процессах, катализе и биомедицинских технологиях. Актуальность темы обусловлена необходимостью преодоления ключевых ограничений традиционных материалов на основе хитозана, таких как хрупкость, низкая устойчивость в кислых средах и токсичность применяемых сшивающих агентов, например, глутарового альдегида (ГА). Автор обоснованно акцентирует внимание на преимуществах ДЭ как альтернативы ГА: их высокая биосовместимость, гибкость молекулярной цепи и возможность управления реакционной способностью за счет вариации длины полиэтиленгликолевого фрагмента. Это делает исследование соответствующим мировым тенденциям в области «зеленой» химии, направленной на создание экологически безопасных и биоразлагаемых материалов. Особую значимость работа приобретает в контексте развития тканевой инженерии, где востребованы пористые матрицы для 3D-культивирования клеток, имитирующие структуру внеклеточного матрикса. Криогели с макропорами, разработанные автором, не только обеспечивают эффективный транспорт питательных веществ, но и позволяют регулировать механические свойства под конкретные биологические задачи, что открывает перспективы для моделирования опухолевых микроокружений *in vitro* и тестирования лекарственных препаратов.

Научная новизна исследования проявляется в ряде принципиальных достижений. Во-первых, впервые детально изучены механизмы гелеобразования в системах хитозан-ДЭ в зависимости от природы кислоты (соляная vs уксусная), pH и длины цепи сшивающего агента. Экспериментально доказано, что низкая эффективность сшивки в уксуснокислых растворах связана с конкуренцией целевой реакции (взаимодействие ДЭ с аминогруппами хитозана) и побочного образования

сложных эфиров уксусной кислоты, что ранее не описывалось в литературе. Во-вторых, разработан оригинальный метод криогелирования в частично замороженных растворах, позволяющий контролировать размер пор (до 230 мкм) и проницаемость материалов за счет замедленной кинетики сшивки ДЭ. Это принципиально отличает предложенную технологию от аналогов с использованием ГА, где быстрое гелеобразование ограничивает рост кристаллов льда. В-третьих, установлены количественные корреляции между структурой ДЭ (длиной цепи), степенью сшивки и функциональными свойствами криогелей: механической прочностью, степенью набухания, устойчивостью к ферментативному гидролизу. Например, показано, что увеличение длины цепи ДЭ снижает модуль Юнга с 41 до 10 кПа, но повышает эластичность и биосовместимость, что критически важно для биомедицинских применений. В-четвертых, впервые изучена возможность использования криогелей хитозана в качестве носителей для иммобилизации наночастиц палладия, продемонстрирована их высокая каталитическая активность в реакции восстановления пара-нитрофенола, а также разработаны эффективные сорбенты для удаления ализаринового красного S.

Методологическая база исследования отличается комплексностью и адекватностью поставленным задачам. Для анализа структуры и свойств материалов использованы современные физико-химические методы: ИК-Фурье спектроскопия (идентификация функциональных групп и побочных продуктов), конфокальная лазерная микроскопия (визуализация пористой структуры), осцилляционная реология (изучение кинетики гелеобразования), механические тесты на сжатие (оценка эластичности). Биологические свойства исследованы *in vitro* (цитотоксичность, 3D-культивирование клеток НСТ 116) и *in vivo* (биосовместимость на модели мышей), что соответствует стандартам доклинических исследований.

Публикации охватывают ключевые аспекты исследования: от фундаментальных механизмов гелеобразования (Polysaccharides, 2024) до прикладных испытаний в биомедицине (Biomimetics, 2023) и сорбции (Progress on Chemistry and Application of Chitin and its Derivatives, 2019). Особого внимания заслуживает статья в Biomacromolecules (2019), где детально изучено влияние длины цепи ДЭ на свойства гидрогелей, что стало основой для дальнейшей оптимизации

криогелирования. Высокий уровень журналов свидетельствует о международном признании результатов работы. Практическая значимость работы подтверждается патентованием способа получения пористых материалов на основе хитозана (Патент РФ № 2699562). Апробация результатов проведена на ведущих научных форумах, включая XII и XIII сессии молодых учёных ИХ ДВО РАН, III Зезинскую школу-конференцию, XXII Менделеевский съезд по общей и прикладной химии и конференцию «Современные перспективы в исследовании хитина и хитозана». Доклады охватывают как фундаментальные аспекты (механизмы гелеобразования), так и прикладные (дизайн скаффолдов для 3D-культивирования), что подчеркивает междисциплинарный характер исследования.

Вопросы по диссертационной работе:

1. Почему в качестве альтернативы глутаровому альдегиду (ГА) выбраны именно ДЭ? Были ли рассмотрены другие сшивающие агенты (например, генипин, эпихлоргидрин)? Какие критерии сравнительного анализа использовались?
2. В работе указано, что в уксуснокислых растворах ДЭ частично расходуются на образование сложных эфиров. Какая доля ДЭ участвует в побочных реакциях? Проводились ли количественные измерения (например, методом ЯМР или хроматографии) для оценки соотношения целевых и побочных процессов?
3. Исследование *in vivo* ограничено 14-дневным периодом. Есть ли данные о хронической токсичности, иммунном ответе или деградации криогелей при длительном имплантировании (месяцы)? Как материал ведет себя в условиях хронического воспаления?
4. Почему для оценки устойчивости к гидролизу выбран именно фермент β -глюканаза? Как его активность соотносится с ферментами, присутствующими в организме человека (например, лизоцимом)?
5. Указана высокая ёмкость по ализариновому красному S (983 мг/г). Как это значение соотносится с коммерческими сорбентами (например, активированным углем) или другими материалами из хитозана или полисахаридов?
6. Выявлена зависимость свойств от длины цепи ДЭ. Существует ли оптимальная длина, обеспечивающая баланс между прочностью, эластичностью и биосовместимостью?

7. Сохраняют ли иммобилизованные наночастицы Pd(0) активность при многократном использовании? Есть ли данные о выщелачивании металла или потере каталитической активности после 5–10 циклов?
8. В работе использован хитозан со степенью дезацетилирования 0.9. Как изменение этого параметра (например, до 0.7 или 0.5) повлияет на свойства криогелей?

Эти вопросы направлены на углубление понимания ограничений работы и определение вектора для будущих исследований, что не умаляет значимости уже достигнутых результатов.

Заключение: диссертационная работа Привар Ю.О. соответствует всем критериям, установленным Положением о присуждении учёных степеней. Научные результаты обладают новизной, подтверждены строгим экспериментальным анализом и имеют значительный потенциал для применения в медицине (биосовместимые имплантаты), экологии (сорбенты для очистки вод) и катализе. Диссертационная работа Привар Ю.О. заслуживает высокой оценки, а автор — присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия (химические науки).

кандидат химических наук по специальности 02.00.04 – физическая химия,
доцент по специальности «Неорганическая химия»,
ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией природных полимеров
Филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» - Институт высокомолекулярных соединений
Адрес: 199004, г. Санкт-Петербург, В.О. Большой пр. 31
E-mail: yury_skorik@mail.ru
Тел. +7-812-328-8504

Скорик Юрий Андреевич