

## Отзыв

официального оппонента на диссертационную работу Левитина Сергея Вадимовича «Разработка методов получения и исследование структуры и свойств наночастиц хитозана», представленную на соискание ученой степени кандидата технических наук по специальности 05.17.06 – «Технология и переработка полимеров и композитов».

### Актуальность темы диссертационной работы.

Одной из характерных черт развития науки и технологий за последние десятилетия является бурный рост исследований свойств наноразмерных объектов и разработка различных вариантов их практического применения.

В данной диссертации объектом изучения стал природный биополимер-полисахарид хитозан, по отношению к которому предпринимается попытка изменить его свойства за счет деструкции с целью получения низкомолекулярных препаратов со структурой нанокристаллитов. Уникальные свойства хитозана используются давно в различных областях промышленности (в т.ч. пищевой и медицинской), изучаются учеными всего мира, публикуемыми на эти темы большое количество научных трудов. Автор работы, связывая свойства хитозана с его надмолекулярной структурой, молекулярной массой и т.д. делает попытку видоизменить кристаллическую структуру хитозана за счет использования новых вариантов его деструкции, предполагая получить низкомолекулярный хитозан, нанокристаллическая структура которого может использоваться при получении волокнистых и пленочных материалов, обладать повышенной биологической и другими нужными новыми и интересными свойствами. Такой подход следует приветствовать и поддерживать, он многообещающий, современный, актуальный, причем актуальность подтверждает включение этой проблемы в план работ Минобрнауки РФ по теме «Разработка принципов получения наноструктурированных функционально-активных полимерных материалов».

Цель работы – разработка методов снижения молекулярной массы хитозана, получение полимера с высокой степенью кристалличности, изучение его свойств, что позволяет в дальнейшем использовать его для практических целей, в том числе для электроформования пленок и волокон и получения на их основе лечебных аппликационных материалов, применяемых в медицине.

Научная новизна заключается в изучении и установлении закономерности и количественных характеристик кислотного гидролиза хитозана в растворах серной кислоты, в нахождении способа получения низкомолекулярного хитозана высокой степени кристалличности при проведении гомогенного гидролиза в растворах серной кислоты определенной концентрации, определении основных характеристик получаемого низкомолекулярного хитозана и изучении особенностей реологического поведения растворов. Следовало бы автору для данного

случая уточнить термин «гомогенный». Если объект твердый, а реакция идет в растворе, то это гетерогенная химическая реакция со всеми особенностями гетерогенной кинетики.

Практическая значимость заключается в создании технологии получения методом электроформования нановолокнистых материалов из смесей низкомолекулярного хитозана и поливинилового спирта в водных растворах уксусной кислоты пониженной (40%) концентрации, т.е. с использованием формовочного раствора, разработанного и научно обоснованного диссертантом, а так же в обосновании использования низкомолекулярного хитозана высокой степени кристалличности для получения лечебных аппликаций и нахождение путей управления массопереносом во внешнюю среду лекарственных препаратов, введенных в формовочный раствор при электроформовании.

Краткий анализ содержания работы. Текст диссертации изложен на 131 странице, содержит 63 рисунка, 6 таблиц и 170 библиографических ссылок, имеются приложения к работе (лабораторный регламент).

Литературный обзор написан интересно, хорошим литературным языком, опирается на большое число литературных источников, в том числе иностранных авторов. Несмотря на то, что литобзор освещает основные вопросы диссертации, его подглавы порой не соединены друг с другом, из результатов одного раздела не вытекает постановка задачи другого, т.е. отсутствует целостность, которой автор с его бесспорной эрудицией мог бы добиться. Это позволило бы так же отказаться от описания некоторых «классических», «академических» формулировок, например, в разделе по реологии, сделав обзор более динамичным и менее фрагментарным.

Методический раздел, написанный в традиционном стиле, приятно удивляет обилием современных методов исследований, сложных, точных, многообразных. Именно их наличие (УФ- и ИК-спектрофотометрия, ЯМР и т.д.) позволило диссертанту провести глубокие исследования и получить убедительную доказательную базу. Знание использованных методов и умение ими пользоваться бесспорно характеризуют научную зрелость и эрудицию диссертанта.

Основные результаты и их обсуждение. Цель первого раздела экспериментальной части связана с необходимостью нахождения оптимальных параметров гидролиза для обеспечения нужной (для получения нанокристаллитов) низкой молекулярной массы хитозана и сохранения его структуры.

Исследовав возможность применения в качестве кислотного катализатора известной для этой цели уксусной кислоты и не достигнув нужного результата (что было для самого диссертанта, скорее всего, очевидным), он перешел к использованию для деструкции при гидролизе хитозана серной кислоты и повышенной (115 °С) температуры. Несмотря на отрицательный результат с точки зрения получения нанокристаллитов хитозана, интересным является получение нерастворимой тонкодисперсной

фракции хитозана, что автор объясняет формированием сетки межмолекулярных связей за счет взаимодействия групп серной кислоты и аминок групп хитозана; свое предположение он убедительно подтверждает ИК-спектроскопией. Однако в дальнейшем ему удастся получить растворимые образцы хитозана (высаживанием из сернокислого раствора 10% гидроксидом натрия) и исследовать кинетику их деструкции, а так же сравнить скорость гидролиза в изучаемых условиях со скоростью этанолиза, проведенного по методике, описанной в литературе; это позволило подтвердить экспериментально, что скорость этанолиза ниже, чем гидролиза. Интересны экспериментальные данные по сравнению скоростей деструкции целлюлозы и хитозана, подтверждающие факт повышенной устойчивости хитозана к кислотному гидролизу за счет наличия аминок группы в альфа-положении к гликозидной связи. Привлекает стремление диссертанта сравнивать и оценивать получаемые им результаты с имеющимися по близким вопросам в литературе; это говорит и о хорошем знании литературы в рассматриваемой области, и о желании критически осмысливать получаемые результаты, то есть о качествах, характеризующих его как вдумчивого исследователя. В то же время результаты аппроксимации кинетических кривых, характеризующих деструкцию хитозана при гидролизе и этанолизе, описание кинетических зависимостей носят скорее имперический характер, не столь информативны и интересны.

Важно, что диссертант подошел к решению поставленной задачи, показав, что сернокислый гидролиз является (например, по сравнению уксусно-кислотным) эффективным способом снижения молекулярной массы хитозанов (термин «коммерческий хитозан», с.69, нельзя считать удачным). Эти результаты нашли практический выход, т.к. легли в основу разработке технологического регламента. К сожалению, диссертант только указывает на целесообразность дополнительного применения для снижения ММ и аморфизации продукта ультразвука, не развивая это направление (возможно, это вопрос дальнейших исследований).

Экспериментальная часть работы, посвященная изучению структуры продуктов кислотно-каталитической деструкции и их свойства, выполнена на высоком академическом уровне, с привлечением современных методов исследования, приборов с высокой разрешающей способностью, хорошо, грамотно написана.

Интересно сравнение структуры продуктов, полученных в результате сернокислотного гидролиза и этанолиза хитозана и целлюлозы, сравнительные данные о степени кристалличности, что позволило доказать наличие процесса кристаллизации хитозана при сернокислотном гидролизе (увеличение размеров кристаллитов) и о получении нанокристаллитов, определить средний размер наночастиц хитозана, количество кристаллитов в агрегатах, входящих в наночастицы. Очень интересен раздел, посвященный изучению кристалличности и влиянию надмолекулярной структуры

гидролизованного по разработанному способу хитозана на его сорбционные свойства.

Эксперименты и расчеты выполнены на высоком научном уровне, а объяснения и выводы, сделанные диссертантом, характеризуют его глубокие знания в этих вопросах.

Следует подчеркнуть, что получение нанокристаллитов хитозана можно рассматривать как самостоятельную научно-практическую задачу, решенную в диссертации, так как эти полупродукты являются прекурсорами для пленок и волокон.

Отдельная глава экспериментальной части посвящена исследованию реологических характеристик растворов низкомолекулярного хитозана, чтобы в дальнейшем их использовать для электроформования, так как именно реологические свойства растворов (в том числе после кислотного гидролиза) являются одним из основных факторов, определяющих диаметр и морфологию получаемых волокон. Для снижения вязкости формовочных растворов диссертант использует известный прием – введение в раствор жесткоцепного (хитозан) полимера гибкоцепного, в данном случае поливинилового спирта. Этот выбор удачен еще с точки зрения широкого использования ПВС в медицине, в частности, при создании лечебных перевязочных материалов, а именно такие материалы собирается создавать автор работы.

Детальное изучение изменения вязкости растворов хитозана, его смесей с ПВС в широком интервале скоростей сдвига показало наличие не только ожидаемых результатов, но, что особенно интересно, необычного изменения вязкости растворов хитозана с различной молекулярной массой и ПВС от концентрации, наличия пиковых значений при использовании хитозана с ММ 25 кДа (Х-25). Диссертант пытается объяснить полученные результаты на основании литературных данных и своих представлений о формировании структуры растворов Х-25-поливиниловый спирт, что, конечно похвально. Вероятно, еще один практический вывод из этих результатов, который следует учитывать при разработке технологии электроформования – очень большие сложности и трудности, ожидающие технологов, и необходимость точнейшего соблюдения концентрационных и температурных параметров формовочного раствора. Понимая, что использование в качестве «классического» для хитозана растворителя уксусной кислоты увеличивает сложность (и стоимость) производства, диссертант изучает реологические характеристики хитозана в менее токсичном растворителе – водном растворе олигоэтиленсульфокислоты (торговое название Огсафол). К сожалению, он не приводит данных о разрешении применения этого препарата в медицине, то есть наличия у него токсикологических заключений. Показано, что вязкость растворов хитозана в растворителе Огсафоле соответствует его вязкости в уксусной кислоте и ацетатном буфере, хотя позволяет получать растворы с низкой (ограниченной) концентрацией хитозана. Однако дальнейшие исследования

показали нецелесообразность его применения: это связано с невозможностью использования низкомолекулярного хитозана для получения формовочного раствора и необходимостью введения в раствор ПВС. Присутствие ПВС и его несовместимость с Огсафолом, резко снижает структурированность системы. Следует отметить честность автора эксперимента: он описывает все шаги, которые сделал для достижения результата, не боясь признаваться в некоторых неудачах, ведь отрицательный результат – тоже результат! Это делает работу только более интересной и объективной, а ее автора характеризует как пытливую, честного исследователя. Таким образом, шаг за шагом, двигаясь к одной из целей работы, а именно к разработке технологии формования нановолокон и пленок из смеси хитозан-ПВС, диссертант останавливается на созданном им формовочном составе, чему посвящает следующую главу экспериментальной части (2.3.4) (излишне перегруженную, на наш взгляд, литературными данными и уже описанными в литобзоре сведениями). Экспериментальным образом им установлены параметры раствора для бескапиллярного электроформования на лабораторной установке «Наноспайдер»: концентрация низкомолекулярного хитозана 3%, ПВС – 3% в 40% уксусной кислоте (хитозан смешивали с 80% кислотой, ПВС – с водой в соотношении 1:1, что позволило получить указанное выше более экологичное соотношение, это большой плюс работы).

При таком разработанном диссертантом составе под действием магнитного поля происходит формирование сетки зацеплений и образование нитей. Важный результат диссертации – формирование при указанном составе за счет снижения его поверхностного натяжения нитей устойчивой структуры с диаметром 300-400 нм. Следует отметить, что интервал 300-400 нм строго не позволяет отнести полученные волокна к наноразмерным (10-100 нм). Большое количество приведенных в работе качественных микрофотографий на которых представлены нановолокна и отображение морфологии поверхности получаемых бесфильтрованным электроформованием материалов, позволяет оценить результат исследования как положительный.

Интересно, что и здесь диссертант не отказывается от возможности попробовать применить Огсафол, однако достигнуть желаемых результатов все же ему не удается. Такое «научное упрямство», бесспорно, положительно и обнадеживающе, так как автор все более глубоко погружается в проблему и особенности использования этого интересного экологичного продукта и, возможно, добьется в дальнейшем нужного результата.

Рассматривая прикладной аспект диссертации и определяя области использования разработанного состава для электроформования на основе низкомолекулярного хитозана и ПВС, автор выбирает медицину, чтобы создать на основе получаемых пленок, обладающих бесспорной биологической активностью (о чем имеется очень много литературных данных), перевязочный материал с большей биологической активностью, для чего в формовочный раствор вводит лекарственный препарат мирамистин, антисептик с широким спектром антимикробного действия. Выбор препарата

диссертантом не достаточно обоснован, особенно учитывая особенности фармакокинетики мирамистина, а именно неспособность всасываться через кожу и слизистые оболочки (нужный факт для перевязочных материалов местного аппликационного применения). Автор выбрал для оценки свойств получаемого лечебного нановолокнистого материала цитотоксичность и антимикробную активность. Антимикробная активность – объяснимый для данного препарата, а также для хитозана и ПВС показатель, его оценка абсолютно оправдана, но цитотоксичность характеризует препараты, способные запустить процесс некроза внутри злокачественной клетки, что приведет к повреждению ее оболочки, ядра и к смерти клетки. Каково в этом случае действие антисептика мирамистина. Вероятно, автор имеет в виду противовирусную активность?

Автор справедливо отмечает и экспериментально подтверждает, что нановолокнистые материалы, полученные по разработанной им технологии и содержащие хитозан и ПВС, обладают антимикробной активностью. Выше отмечалось, что это свойство хитозана хорошо и давно описано в литературе. Незначительное (без указания ошибки эксперимента сложно оценить) повышение антимикробной активности за счет применения мирамистина говорит лишь о спорности использования именно этого препарата. Кроме того, не ясно, как на лекарственный препарат влияют рекомендованная (для повышения пролонгации его действия) температурная обработка пленок при 100 °С и температура формования, не меняется ли подлинность препарата и кинетика его высвобождения во внешнюю среду. К сожалению, влияние концентрации хитозана и температуры (термообработки, формования) на скорость выделения (массопереноса) мирамистина во внешнюю среду (физиологический раствор) оценить трудно без знания модуля ванны (внешней среды), большой ( $M=100-200$  и более) он или малый ( $M=2-10$ ), приближенный к реальности. По приведенным данным можно говорить лишь о близком (?) времени выхода концентрационных кривых на равновесие и увеличение полноты массопереноса при росте концентрации низкомолекулярного хитозана, что справедливо связывается автором с дефектностью структуры полимерной пленки и скоростью ее набухания. Было бы уместно привести экспериментальные данные по набуханию пленок с различным содержанием в образцах полимера. Если бы в этой части нашло свое место сравнение массопереноса лекарства из сформованных электроформованием пленок и его же из других вариантов перевязочных материалов, например, не на основе низкомолекулярного хитозана, а на основе его растворимых солей (например, солей янтарной кислоты), осуществляемых в одинаковых (близких) условиях, то вывод о целесообразности использования получаемых на основе наночастиц хитозана перевязочных аппликационных средств был бы более убедителен.

Делая замечания по этой (последней) части эксперимента, следует указать на ее прикладной характер. Автор, научная задача которого состояла в разработке методов получения наночастиц низкомолекулярного хитозана,

блестяще справился с ней на высоком научном уровне (это первая основная часть эксперимента; вторая, практическая, технологическая часть эксперимента так же убедительна и достойна высокой оценки – это разработка способов, технологии формования волокон и пленок на основе низкомолекулярного хитозана с использованием научных принципов и решений, изложенных ранее. Часть, касающаяся применения пленок из низкомолекулярного хитозана с лекарствами, указывает лишь на один из многочисленных способов их применения. Возможность получения нановолокон из низкомолекулярного хитозана открывает очень большие перспективы для их использования в различных областях промышленности, в военной области, а не только в медицине. Очевидно, что результаты этой диссертации еще найдут свое широкое применение.

Положительно оценивая диссертацию, хотелось бы остановиться на некоторых вопросах, выяснение которых, возможно, поможет при дальнейшем развитии работы.

- Желательно более четко сформулировать, как автор представляет дальнейшее воплощение работы, в чем преимущества и перспективы использования наночастиц хитозана, в каких областях и на основе использования каких его свойств. Учитывая сегодняшнюю широту применения хитозана и, вероятно, высокую стоимость его деструкции для получения нанокристаллитов, этот вопрос следует осветить подробнее.

- Рассматривая применение низкомолекулярного хитозана для медицины, желательно более четко сформулировать область медицинского использования (аппликации? нити? пленки?), что приведет к необходимости определения желаемых лечебных свойств получаемых изделий и препаратов, которые в них следует вводить.

- При создании лечебных материалов, контактирующих с раневой поверхностью, неизбежно встает вопрос об их стерилизации. Автор не уточняет, как собирается решать этот вопрос (возможно, это будет в дальнейших исследованиях), им не обсуждается вопрос о токсикологических особенностях материалов, получаемых после гидролиза хитозана.

Вместе с тем следует отметить, что высказанные замечания, как и вопросы, возникшие при прочтении и анализе диссертации, не умаляют обоснованность, научную новизну и практическую значимость работы, не снижают общего положительного заключения. В целом рассматриваемая диссертационная работа содержит решение большого числа научных и прикладных задач, актуальных и значимых, материал тщательно проработан, обоснован и является завершенным трудом как в научном, так и в практическом плане.

Автореферат адекватно отражает данные, представленные в диссертационной работе.

Научные публикации по теме диссертации позволяют сделать вывод о полноте и завершенности исследования, выполненного Сергеем Вадимовичем Левитиным.

Диссертация и автореферат оформлены в соответствии с ГОСТ Р 7.0.11-2011 «Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Диссертация и автореферат диссертации. Структура и правила оформления».

Диссертационная работа С.В. Левитина «Разработка методов получения и исследования структуры и свойств наночастиц хитозана» является логически завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором теоретических и практических исследований изложены научно-обоснованные технологические решения. По актуальности, объему исследований, научной новизне и практической значимости результатов диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Левитин Сергей Вадимович заслуживает присуждения ученой степени кандидата технических наук по специальности 05.17.06 – Технология и переработка полимеров и композитов.

доктор технических наук,  
профессор, генеральный  
директор ООО «Колетекс»

 Олтаржевская Н.Д.

Россия, Москва, ул.  
Павловская д. 21  
телефон: 8 495 730 56 45  
email: koletex@list.ru

Подпись руки Олтаржевской Наталии Дмитриевны заверяю  
начальник отдела кадров Сапожникова И.В.

