

ОТЗЫВ

**официального оппонента на диссертацию Беляевой Анастасии Александровны
«Мультистимул-чувствительные материалы на основе поли(N-
изопропилакриламида) для клеточных скаффолдов и актюаторов», представленной
к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности
1.4.7 – «Высокомолекулярные соединения»**

Развитие современных медицинских технологий невозможно без разработки новых материалов, в том числе «умных», способных изменять свои свойства под воздействием внешних стимулов, таких как температура и магнитное поле, является одним из ключевых направлений современной науки. Важным направлением в этой области является создание термочувствительных гелеобразных полимерных систем, в том числе инъектируемых. Среди термочувствительных полимеров наиболее интересными являются гидрогели на основе поли-N-изопропилакриламида (ПНИПА), которые биосовместимы, а нижняя критическая температура растворения (НКТР) находится ниже физиологической температуры человека. При комнатной температуре ПНИПА - водный гомогенный и маловязкий раствор, который можно ввести через шприц, но при температуре 32°C он становится плотным гелем. Однако регулирование механических и теплофизических свойств гидрогелей ПНИПА по-прежнему является важной, но непростой задачей. Поэтому предложенный соискателем подход с использованием нанокристаллической целлюлозы для наполнения поли(N-изопропилакриламида) является достаточно оригинальным и перспективным, так как оба компонента безопасны для человека. Создание стимул-чувствительных клеточных скаффолдов и актюаторов методами 3D-печати необходимо для развития регенеративной медицины и мягкой робототехники.

Научная и практическая значимость выполненного исследования не вызывает сомнения. Автором впервые получены и охарактеризованы физические гели на основе ПНИПАМ/НКЦ в биологически подходящем диапазоне температур (25–37°C), что позволило выделить составы, обладающие свойствами геля при температуре тела человека, оставаясь жидкостью при комнатной температуре. Были получены гелевые материалы на основе НКЦ-графт-ПНИПАМ имитирующие биологические ткани, например, различные отделы головного мозга, представляющее интерес для создания мозговых имплантов и моделей «мозг-на-чипе». Впервые был разработан и изготовлен однослойный мультистимул чувствительный актюатор, способный выполнять запрограммированные сложные деформации под действием температуры и перемещаться в магнитном поле. Такой подход, сочетающий независимые отклики на разные стимулы в одной структуре,

представляет собой интересный подход в конструировании мягких роботов для биомедицинских применений.

Диссертационная работа Беляевой А. А. написана традиционно и состоит из пяти разделов: введения, обзора литературы, экспериментальной части, обсуждения результатов, заключения и списка цитируемой литературы. Работа изложена на 166 страницах текста и включает 73 рисунка, 5 таблиц и список цитируемой литературы из 257 наименований. Введение содержит четкое обоснование актуальности, формулировку цели работы, заключающейся в создании стимул-чувствительных клеточных скаффолдов и актюаторов методами 3D-печати на основе биосовместимых нанокристаллической целлюлозы и поли(N-изопропилакриламида), перечень задач и положения на защиту.

В обзоре литературы приведена обобщенная информация о свойствах водных растворов ПНИПАМ, различных методов получения гидрогелей на его основе, особенностях реологических свойствах гидрогелей для экструзионной 3Д-печати, а также о областях применения изделий на основе ПНИПАМ, такие как биомедицина, оптика, различные актюаторы.

В третьей главе представлены результаты работы и их обсуждение. Структура третьей главы (обсуждение результатов) состоит из трех разделов, посвященных разработке и характеристике физического геля на основе ПНИПАМ и НКЦ, изучение геля на основе ПНИПАМ, привитого к нанокристаллической целлюлозе, а также получение и изучение свойств мультистимул-чувствительного однослойного актюатора.

Важными выводами из работы является то, что:

получены диаграммы состояния системы на основе ПНИПАМ и НКЦ при комнатной температуре (25 °C) и температуре живого организма (37 °C), изучены реологические свойства гелей в зависимости от состава и температуры, а также была продемонстрирована их тиксотропность.;

разработан материал с термочувствительным гелеобразованием на основе НКЦ, к которому привит ПНИПАМ. Определен диапазон массовых концентраций коллоидной системы НКЦ-графт-ПНИПАМ для образования термочувствительного тиксотропного геля при 37 °C, изучены реологические свойства, подобраны такие массовые концентрации для соответствия параметрам разных отделов серого вещества мозга;

получено два вида чернил: с термочувствительным откликом на основании ПНИПАМ и магнитным откликом за счет содержания магнетита. Совмещая чернила, был создан мультистимульный актюатор, который при помещении в воду, нагретую до 40 °C, принимает запрограммированную за счет распределения компонентов форму (ролл,

спираль, лепесток и захватчик) имитирует движение растений и способен к перемещению за счет притяжения к постоянному магниту. Изучена реакция полученного актюатора на стимулы (температура и магнитное поле) и возможность программирования 3D-структуры.

В целом, сформулированные положения, выносимые на защиту, научная новизна работы, ее выводы и практическая значимость существенных замечаний у оппонента не вызывают. Достоверность полученных результатов, обоснованность научных положений и сделанных выводов обусловлена применением известных методик исследования и характеристики, а также использованием современного оборудования. Результаты работы полностью опубликованы в 3 полнотекстовых статьях в высокорейтинговых научных изданиях (список ВАК).

Конечно же, такая объемная и многоплановая работа не лишена недостатков. Возникают замечания-вопросы и по поводу терминологии (клубок, а не спираль, в формулах 6, 7, 8 присутствуют явные опечатки), и по поводу трактовки некоторых результатов:

1. Вызывает вопросы структура исходных суспензий НКЦ и модифицированных ПНИПАМ. Используемая концентрация исходных суспензий НКЦ находится выше порога перколяции (если заявленное характеристическое отношение верно), и смешение ее с раствором полимера должно представлять значительную проблему. Можно предположить уже в исходной системе наблюдается агрегация наночастиц целлюлозы. Из-за ограниченной применимости моделей анализа данных ДЛС для цилиндрических частиц этот аспект оказывается особенно важным. Использование ПЭМ-изображений представляется сомнительным, поскольку при высушивании суспензии возникают агрегаты, которые и видны на рис. 26 (а), рис. 48 (б). Полезно было бы использовать крио-ПЭМ

2. Хотелось бы четкого представления о модели прививки полимера на поверхность НКЦ. Приведенная величина плотности прививки ~ 160 мкмоль/г кажется очень высокой, особенно учитывая доступную поверхность наночастиц. Кстати, в экспериментальной части отсутствует описание методики титрования и расчета плотности прививки, нет данных о концентрации алкиновых групп после модификации целлюлозы пропаргилбромидом

3. Касаясь важной части работы посвящённой актюаторам, важно представить способность к циклическим деформациям. Приведены данные по намагниченности Fe_3O_4 . Были ли количественно оценены сила и скорость движения актюатора в магнитном поле?

4. Показано, что гели нестабильны при $\text{pH} < 6$ и > 8 . Как это ограничивает их

применение в физиологических условиях, например, в воспаленных тканях?

Сделанные замечания ни в коей мере не умаляют научную и практическую значимость выполненной работы. Выводы полностью соответствуют содержанию работы и полученным результатам.

Диссертационная работа Беляевой Анастасии Александровны «Мультистимул-чувствительные материалы на основе поли(N-изопропилакриламида) для клеточных скаффолдов и актюаторов» является завершенной работой, опубликованной на 100%. По объему, актуальности, научной новизне и практической значимости удовлетворяет требованиям ВАК РФ, соответствует критериям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 в действующей редакции.

Работа соответствует паспорту специальности 1.4.7. Высокомолекулярные соединения (химические науки), в пунктах: 7. Физические состояния и фазовые переходы в высокомолекулярных соединениях. Реология полимеров и композитов; 9. Целенаправленная разработка полимерных материалов с новыми функциями и интеллектуальных структур с их применением, обладающих характеристиками, определяющими области их использования в заинтересованных отраслях науки и техники.

Таким образом, соискатель Беляева Анастасия Александровна заслуживает присвоения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.7 Высокомолекулярные соединения.

Официальный оппонент:

Доктор химических наук, член-корреспондент РАН, профессор

Главный научный сотрудник ЛФПС ИСПМ РАН

«17» ноября 2025 г.  Чвалун Сергей Николаевич

Контактные данные:

Адрес места работы: Российская Федерация, 117393, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 70

Тел.: +7 (916) 6102908

Email: serge@ispm.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация: 01.04.19. - Физика и механика полимеров

Подпись С.Н. Чвалуна заверяю:
Ученый секретарь ИСПМ РАН, к.х.н.



Гетманова Е. В.