

УТВЕРЖДАЮ

Директор Федерального государственного
бюджетного учреждения Науки Института
элементоорганических соединений
им. А.Н.Несмеянова Российской академии наук,
член-корр. РАН Трифонов А.А.



15 мал 2025 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу Стреловой Марии Сергеевны «Исследование влияния полиэлектролитов на формирование карбоната и фосфата кальция в водной среде», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.7 – высокомолекулярные соединения.

Актуальность темы диссертационного исследования

Исследование процессов биоминерализации – образования твердых структур в живых организмах – является важной проблемой для современной науки, находящейся на стыке химии, биологии и физики. Различные организмы (например, позвоночные, моллюски, одноклеточные водоросли фораминиферы и кокколитофорида) конструируют высокоупорядоченные защитные структуры и элементы опорно-двигательного аппарата с уникальными механическими свойствами на основе солей кальция – карбоната и фосфатов. Механизмы формирования этих структур, несмотря на десятилетия активных исследований, остаются во многом не понятыми. Значительную роль в кальциевой биоминерализации играют белки и полисахариды, богатые кислотными группами и способные реагировать с ионами кальция. Биополимеры выступают матрицей для образования биоминералов, влияют на рост твердой фазы, их присутствие уменьшает хрупкость конечного материала. Важное место в исследованиях в области

биоминерализации занимают модельные реакции образования карбоната и фосфата кальция в присутствии синтетических органических полимеров, прежде всего карбоксилсодержащих. Данный подход позволяет использовать недорогие полимеры известного и контролируемого строения, и одновременно с решением задач биологического характера создавать новые композиционные материалы.

Ассортимент полимеров для моделирования механизмов биоминерализации невелик, включает преимущественно коммерчески доступные полимерные кислоты, в то время как многие природные полимеры являются амфолитами. С другой стороны, работы в этой области обычно проводятся с использованием нескольких образцов полимеров, в несопоставимых условиях по концентрациям компонентов, pH, что не позволяет оценить влияние структуры полимеров на их активность в биоминерализации. В этой связи первой задачей диссертационной работы было получение набора синтетических полимерных кислот, оснований и амфолитов, позволяющей перейти к следующей задаче – изучению влияния полимеров различного строения на образование солей кальция как модели биоминерализации.

Таким образом, актуальность диссертационной работы определяется как необходимостью проведения систематических исследований по вещественному моделированию биоминерализации, так и потребностью в новых полиамфолитах, позволяющих изучить влияние структуры полимера на его активность во взаимодействии с первичными неорганическими частицами, структуру и свойства конечных композитных материалов.

Структура и содержание диссертационной работы

Диссертация Стреловой М.С. имеет классическое строение и состоит из введения, трех глав, заключения, списка литературы (291 источник). Работа изложена на 155 страницах, включая 26 таблиц, 71 рисунок. Во введении обосновывается актуальность, сформулированы цель и задачи

диссертационной работы, обоснована научная новизна проведенных исследований, их теоретическая и практическая значимость.

Первая глава является литературным обзором, посвященным основным этапам образования костных тканей на основе карбоната и фосфата кальция. Обсуждаются работы по моделированию биоминерализации с применением синтетических органических полимеров.

Вторая глава посвящена представлению и обсуждению результатов экспериментов по синтезу и исследованию свойств новых полиэлектролитов, исследованию влияния состава синтезированных полимеров на образование фосфата и карбоната кальция в водной среде с получением органо-неорганических материалов. Предлагаются способы применения полученных материалов.

В третьей главе охарактеризованы реагенты, методы синтеза и физико-химические методы исследования, используемые в настоящей работе.

Оценка достоверности и научной новизны результатов, представленных в диссертационной работе

Достоверность полученных результатов основана на использовании современных физических и физико-химических методах анализа (ЯМР-, ИК-, УФ-спектроскопия, светорассеяние, электронная микроскопия). Результаты исследования изложены в 5 статьях в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, и обсуждены на 5 научных конференциях.

При выполнении диссертационной работы Стреловой М.С. получен ряд новых оригинальных результатов. Разработаны методы синтеза сополимеров акриловой кислоты с виниламином, а также тройных полимеров акриловой кислоты, виниламина и винилимидазола. Показано, что полиамфолитные сополимеры акриловой кислоты и виниламина могут демонстрировать кислотность, сравнимую с кислотами средней силы, за счет образования водородных связей между звеньями. Это неожиданное явление открывает

новые возможности для конструирования сложных, "интеллектуальных" полимерных систем, включая гели, протон-проводящие мембраны, сорбенты. Создана коллекция из 26 полимеров (12 образцов из них являются новыми), представляющая самостоятельный интерес для химии и физики полиэлектролитов, а также для создания биологически активных систем, таких как системы доставки веществ или солюбилизаторы гидрофобных препаратов.

Выявлена связь строения полимера с его способностью ингибировать осаждение карбоната и фосфата кальция из воды. Показано, что наряду с карбоксилсодержащими полимерами, полиамфолиты и поливиниламин способны предотвращать осаждение карбоната и фосфата кальция из воды, образуя стабильные от нескольких часов до нескольких суток дисперсии частиц. Обнаружена возможность управления структурой частиц осадка карбоната кальция с использованием сополимеров с различным соотношением кислотных и основных звеньев. Увеличение содержания звеньев акриловой кислоты в сополимерах с винилимидазолом способствует формированию частиц карбоната кальция с шарообразной структурой, в то время как в присутствии гомополимера поливинилимидазола частицы имеют ромбоэдрическую структуру, как и чистый кальцит.

Стабилизированные в дисперсии наночастицы карбоната и фосфата кальция имеют различный заряд, в зависимости от структуры органического полимера. Такие частицы могут быть осаждены взаимодействием с объектами противоположного заряда, с получением композитных материалов, в том числе пористых. Полученные результаты помогают понять, каким образом в организме живых существ первичные минеральные наночастицы трансформируются в сложные композитные элементы скелета.

Практическая значимость диссертационной работы

В результате выполнения диссертационного исследования был получен и охарактеризован набор полиэлектролитов, включающий ранее не известные образцы. Выявленная возможность ингибировать рост частиц карбоната и

фосфата кальция, влиять на их морфологию может быть полезна для специалистов в области синтеза композитных органо-неорганических материалов. Создан новый вид прекурсоров для синтеза кальцийсодержащих композитных материалов – неорганические наночастицы, стабилизированные полимерными электролитами. Взаимодействие этих наночастиц с полимерами или аналогичными наночастицами противоположного заряда позволяет синтезировать композитные материалы различной морфологии.

Образование пористых материалов на основе фосфата кальция и органических полимеров привлекает внимание для дальнейших исследований таких материалов в качестве матриц для восстановления костных дефектов. Возможность использования композитных частиц в качестве хроматографических сорбентов, а также модификации с их помощью коммерческого сорбента может быть использована в органической химии при хроматографическом разделении. Осаждение композитных частиц на стеклянные подложки привело к получению покрытий, которые могут использоваться для выращивания адгезивных клеток. Возможность получения покрытия из композитных частиц на клетках динофлагеллят ценна для развития технологий капсулирования клеток, что может применяться для биологии и медицины (защита клеток, противораковая терапия, 3D печать и др.).

Рекомендации для использования результатов диссертационной работы

Полученные в диссертационной работе результаты могут быть полезными для специалистов, работающих в области химии высокомолекулярных соединений (кафедра высокомолекулярных соединений химического факультета МГУ им. М. В. Ломоносова, Филиал НИЦ "Курчатовский институт" - ПИЯФ – Институт высокомолекулярных соединений, Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, ФИЦ Проблем химической физики и медицинской химии РАН, ФИЦ

Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, химический факультет ННГУ им. Н.И. Лобачевского, химический факультет ИГУ, Институт нефтехимического синтеза им. А.В. Топчиева РАН, Институт естественных наук и математики УрФУ), биотехнологий (Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Институт химии ДВО РАН, Тихоокеанский институт биоорганической химии ДВО РАН, ФНЦ Биоразнообразия ДВО РАН, Байкальский институт природопользования СО РАН), регенеративной медицины (Медицинский научно-образовательный институт МГУ им. М. В. Ломоносова, Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, Иркутский научный центр хирургии и травматологии, Институт регенеративной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)).

Замечания и вопросы

Несмотря на общий высокий уровень диссертационной работы, к ней имеется ряд вопросов и замечаний.

1. В литературном обзоре большое внимание уделяется обсуждению стадий биоминерализации у различных организмов. Хотелось бы видеть более подробную часть о влиянии синтетических органических полимеров на образование карбоната и фосфата кальция.

2. Каким образом контролировали полноту превращения звеньев винилформамида в виниламин?

3. В работе установлен интересный факт: pK ряда сополимеров, содержащих звенья акриловой кислоты и виниламина, составляет 2-2.5. Может ли это быть связано с особенностями распределения звеньев мономеров в сополимерах?

4. Эксперименты по созданию покрытий на основе частиц карбоната кальция, стабилизированных органическими полимерами, для выращивания фибробластов представляются не полными в связи с отсутствием сравнения с покрытием из частиц коммерчески доступного карбоната кальция, либо полученного классическим способом без дополнительных органических полиэлектролитов.

5. Не пояснено, насколько прочность полученного наполнителя для заполнения костных дефектов сопоставима с прочностью самой кости. Тестирование восстановления повреждений в костной ткани проводилось с использованием предварительно высушенной куриной кости и диэтилового эфира, что выглядит малоприспособленным в условиях живого организма. Нет эксперимента сравнения с использованием фосфата кальция без полимерных добавок.

6. В работе имеются опечатки, например:

- с. 73, последнее предложение – пропущено слово "звеньев";
- отсутствуют номера страниц 4, 71, 73;
- с. 51, наряду с аббревиатурой «миРНК» используется аббревиатура «siRNA»;
- по тексту встречаются «мкм» и «μм»;
- с. 83, не расшифрована аббревиатура «CSA»;
- с. 91, подпись к рисунку – пропущена буква в слове «дисперсиями».

Указанные выше замечания и вопросы не являются принципиальными и в целом не умаляют общих достоинств данной работы.

Заключение

В целом, обоснованность, достоверность и научная новизна сформулированных в диссертационной работе положений, выносимых на защиту, и выводов не вызывают сомнений и существенных замечаний. Приведенные в диссертационной работе выводы основываются на полученных экспериментальных данных. Диссертационная работа Стреловой М.С. представляет собой законченную научно-квалификационную работу, выполненную автором на довольно высоком научном уровне, в которой содержится решение научной задачи в области химии высокомолекулярных соединений, направленной на получение набора синтетических полиэлектролитов и выявление связи структуры полиэлектролита с его способностью влиять на формирование карбоната и фосфата кальция в водной среде.

Диссертация Стреловой Марии Сергеевны на тему «Исследование влияния полиэлектролитов на формирование карбоната и фосфата кальция в

водной среде» является завершенной научно-квалификационной работой. Работа полностью соответствует критериям, в т.ч. п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ N 842 от 20 сентября 2013, в текущей редакции, паспорту специальности 1.4.7 Высокомолекулярные соединения в пп. 1, 2 и 9, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.7 – высокомолекулярные соединения (химические науки).

Диссертационная работа и отзыв были обсуждены на заседании расширенного семинара лаборатории стереохимии сорбционных процессов ИНЭОС РАН (Присутствовало на семинаре 12 человек, результаты голосования «за» - единогласно, протокол № 1 от 15 мая 2025 года)

Отзыв подготовлен д.х.н., зав. лаб. стереохимии сорбционных процессов Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Любимовым Сергеем Евгеньевичем.

15 мая 2025 г.

Д.х.н., зав. лаб. стереохимии сорбционных процессов
Института элементоорганических соединений им.
А.Н.Несмеянова

Любимов Сергей Евгеньевич



Сведения об организации: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова Российской академии наук. Почтовый адрес: 119334, Москва, ул. Вавилова, д. 28, стр. 1. Телефон: (499) 135-92-02. Сайт: <https://ineos.ac.ru>

Подпись Любимова С.Е. заверяю:

Ученый секретарь ИНЭОС РАН

к.х.н.



Гулакова Е.Н.