

ОТЗЫВ

официального оппонента

на диссертационную работу **Мурашовой Натальи Михайловны** «Самоорганизующиеся структуры ди-(2-этилгексил)фосфата натрия и лецитина в системах «вода – масло – ПАВ» и функциональные наноматериалы на их основе», представленной на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.10 (02.00.11) Коллоидная химия

В настоящее время большое внимание уделяется разработке и применению различных наноматериалов на основе самоорганизующихся структур в системах с ПАВ. Среди них значительное место занимают микроэмульсии. Микроэмульсии (МЭ) представляют собой оптически прозрачные и термодинамически устойчивые дисперсии воды в масле или масла в воде, стабилизированные за счет введения в систему поверхностно-активного вещества (ПАВ), часто в сочетании с сопутствующим ПАВ так называемым со-ПАВ – спиртом или эфиром. Стабильность микрокапель обусловлена дифильным строением молекулы ПАВ; хорошо гидратируемая полярная группа обуславливает их сродство к воде, а углеводородная цепь – к маслу (под маслом понимается любая органическая жидкость нерастворимая в воде). Высокая стабильность МЭ обеспечивает их широкое применение. При использовании их в составе фармацевтических препаратов обеспечивается продление срока хранения многих лекарственных форм их адресной доставки. В связи с уникальной солюбилизующей способностью дисперсная фаза микроэмульсии может выступать в качестве «резервуара» для водо- и жирорастворимых препаратов из объектов со сложной матрицей, в медицине и косметологии, при удалении различных видов загрязнений. Благодаря уникальному строению МЭ могут быть использованы в качестве микро- и нанореакторов для проведения химических реакций, формирования наночастиц частиц неорганических веществ, синтеза органических веществ. МЭ нашли применение и в ферментативном катализе. За счет варьирования состава МЭ можно управлять скоростью процесса, селективностью разделения смеси веществ и одновременно проводить количественный анализ веществ сильно отличающихся по гидрофобности. Возможность получения ультранизких значений межфазного натяжения определяет применение МЭ для повышения нефтеотдачи пластов. МЭ применяются в качестве растворителей в пробоподготовке, для извлечения и

концентрирования различных ионов металлов, в качестве подвижной фазы для жидкостной хроматографии, в качестве фонового электролита для микроэмульсионной электрокинетической хроматографии, других методах анализа. МЭ используются для экстракции белков, при этом биологическая активность белков сохраняется, извлечения водорастворимых витаминов из кормовых премиксов, извлечения аминокислот, полициклических ароматических углеводов и полихлорированных бифенилов. МЭ предложены для экстракции различных металлов: никеля, кобальта, золота, хрома, рения, молибдена из водных объектов, одновременного извлечения хрома, меди, железа, марганца, никеля и свинца из водного раствора, ртути – из бензина, ионов цинка или одновременно меди, марганца и никеля – из дизельного масла.

Исследование МЭ является быстро развивающимся направлением в разных областях науки и техники. По данным Scopus количество статей, опубликованных в области микроэмульсии в 2001 г. (1258 статей), 2005 г. (2488 статей), 2014 г. (4990 статей), 2019 г. (19602 статьи), показывает растущий интерес к изучению МЭ и поиску областей их применения.

Однако до работ диссертанта отсутствовали исследования по разработке и применению МЭ для непосредственного извлечения металлов из рудного и техногенного сырья. Известно, что в трехкомпонентных системах лецитин – масло – вода микроэмульсии не образуются, для формирования МЭ необходимо введение соПАВ. Если эту композицию использовать в медицинских целях, необходим поиск биосовместимых соПАВ, которые будут присутствовать в системе в относительно небольших количествах.

Актуальность избранной темы работы определяется необходимостью разработки новых химико-технологических процессов, обеспечивающих экологическую безопасность, ресурсо- и энергосбережение, разработки и совершенствования функциональных наноматериалов для доставки лекарственных веществ.

Диссертационная работа Мурашовой Натальи Михайловны направлена на развитие **фундаментальной проблемы**: разработку коллоидно-химических основ создания функциональных наноматериалов на основе самоорганизующихся структур в системах ди-(2-этилгексил)фосфат натрия – масло - вода и лецитин –

масло – вода. Эти исследования и разработки будут полезны, так как будут востребованы в химической и фармацевтической промышленности, производстве косметических средств.

Для достижения поставленной **цели** – разработка коллоидно-химических основ создания функциональных наноматериалов для выщелачивания металлов из оксидного сырья и трансдермальной доставки лекарственных веществ на основе самоорганизующихся структур в системах ди-(2-этилгексил)фосфат натрия – масло - вода и лецитин – масло – вода – диссертантом решен целый ряд научных и практических задач. Выполнен цикл экспериментальных и теоретических исследований по солубилизации, формированию самоорганизующихся структур в указанных системах. Проведенные экспериментальные исследования показали, что в системе ди-(2-этилгексил)фосфат натрия – масло - вода наблюдается образование микроэмульсии и жидких кристаллов. Установлено влияние концентрации Д2ЭГФК на области существования микроэмульсии. Показано, что при низких концентрациях Д2ЭГФК, способствует образованию обратной микроэмульсии, при высоких концентрациях – препятствует образованию МЭ. В системе лецитин – вазелиновое масло - вода установлены области существования органогелей и лиотропных жидких кристаллов, и в системах, содержащих лецитин и олеиновую кислоту – обратных микроэмульсий.

Диссертантом впервые исследовано влияние параметров процесса на солубилизирующую способность МЭ на основе Д2ЭГФNa. Используемый автором параметр W можно рассматривать как величину относительной солубилизации. Определены количественные характеристики МЭ: гидродинамический диаметр капель и установлена зависимость его от параметра W . Установлено незначительное влияние трибутилфосфата на ширину области существования микроэмульсии Д2ЭГФNa. Выяснено влияние температуры на область существования и структурную организацию МЭ в керосине. Показано, что области существования микроэмульсии Д2ЭГФNa при изменении температуры не изменяются. Отмечено повышение относительной солубилизации при переходе к более высокой температуре. Кондуктометрическим методом определены изменения структуры МЭ при изменении объемной доли воды. Полученные

результаты позволили определить состав системы, разработанной для микроэмульсионного выщелачивания металлов.

Автором впервые предложен и подтвержден механизм микроэмульсионного выщелачивания металлов. Совмещение выщелачивания и экстракции в одном процессе и в одном аппарате, что дает возможность создания энерго- и ресурсосберегающих технологий.

На модельной системе с порошком оксида меди изучено влияние концентрации Д2ЭГФК и условий проведения процесса на извлечение ионов меди в обратную МЭ Д2ЭГФNa в керосине. Установлен смешанный режим процесса. Образующаяся при реакции вода солубилизируется в каплях МЭ. Экстрагируемое соединение располагается на межфазной границе так, что полярная часть молекулы оказывается в водном окружении, а неполярная - контактирует с неполярной фазой. Изучено также выщелачивание меди, кобальта, никеля и железа из окисленного кобальто-медного концентрата.

Автором продемонстрировано, что метод микроэмульсионного выщелачивания пригоден для извлечения металлов из различных видов рудного и вторичного техногенного сырья, а экстрагент-содержащие микроэмульсии Д2ЭГФNa являются перспективными функциональными наноматериалами для гидрометаллургии. Диссертантом предложена принципиальная схема микроэмульсионного выщелачивания металлов из природного или техногенного сырья, которая включает в себя ряд последовательных стадий: приготовление МЭ, одновременное выщелачивание и экстракцию, отделение твердого и реэкстракцию.

Для разработки микроэмульсий лецитина, пригодных для медицинского использования, в качестве нетоксичного биосовместимого соПАВ автором предложена олеиновая кислота. Установлено, что в системе лецитин – олеиновая кислота – додекан – вода образуется микроэмульсия и органогель. Впервые описано образование лецитиновых органогелей в системах, содержащих соевый лецитин с концентрацией основного вещества 63,9 и 52,9 % мас. и алифатические углеводороды с большим числом углеродных атомов. Показано, что увеличение количества примесей других фосфолипидов в системе приводит к расширению области существования органогеля по воде и снижению его вязкости. Изучено влияние олеиновой кислоты на структурный переход от обратных цилиндрических

мицелл лецитина к обратной микроэмульсии. Отмечено сходство действия соПАВ в системах с лецитином и олеиновой кислотой и в системах Д2ЭГФNa с Д2ЭГФК.

Впервые предложена и запатентована композиция на основе лецитина для трансдермальной доставки биологически активных веществ, содержащая фосфолипидный концентрат (лецитин) - вазелиновое масло олеиновую кислоту и жирное растительное масло. На модельной системе с водорастворимым красителем изучена скорость высвобождения водорастворимых веществ из обратной МЭ. Показано, что она в 2,5 раза выше, чем из ламеллярных жидких кристаллов в системе лецитин - жирное растительное масло - эфирное масло – вода.

Разработанные автором обратные микроэмульсии лецитина, совместно с ФНЦ пищевых систем им. В.М. Горбатова РАН оценены как ранозаживляющие средства. Доказана возможность их применения в качестве носителя для биологически активных веществ.

Впервые получены лецитиновые органогели в вазелиновом масле с использованием соевого лецитина, содержащего 40% мас. фосфатидилхолина. Предложено уравнение описывающее влияние концентрации лецитина и температуры на вязкость органогелей. На основе лецитинового органогеля в вазелиновом масле совместно с Гематологическим научным центром РАМН было разработано и запатентовано профилактическое средство. Установлены области существования жидких кристаллов в системах лецитин – вазелиновое масло – вода и изучена солюбилизация масло- и водорастворимых биологически активных веществ в ЖК.

Полученные результаты можно использовать при создании новых медицинских и косметических средств.

На основе полученных данных по областям существования обратных мицелл и ламеллярных жидких кристаллов в системе фосфолипидный концентрат - вазелиновое масло - вода была разработана и введена в образовательный процесс Университета лабораторная работа.

В связи с этим диссертационная работа Мурашовой Натальи Михайловны, посвященная разработке коллоидно-химических основ создания функциональных наноматериалов специального назначения, экспериментальному и теоретическому исследованию МЭ, ЖК и гелей в системах с Д2ЭГФNa или лецитином, а также

поиску их практических применений – безусловно, **является актуальной, имеет фундаментальное и практическое значение.**

Достоверность полученных экспериментальных результатов обеспечивалась применением комплекса взаимодополняющих современных физико-химических методов исследования, реализованных с использованием современного сертифицированного оборудования, высокой воспроизводимостью полученных данных и их статистической обработкой.

Новизна полученных результатов и выводов заключается в теоретическом и экспериментальном обосновании метода микроэмульсионного извлечения металлов, доказательстве возможности создания в системе лецитин – олеиновая кислота – додекан – вода при соотношении молярных концентраций Сол./Слец $>0,6$ обратной микроэмульсии и определении области ее существования, установлении образования лецитиновых органогелей в системах, содержащих предельные алифатические углеводороды и лецитин с невысокой степенью очистки, результатов по солюбилизации масло- и водорастворимых биологически активных веществ в ЖК, разработке наноструктурированных материалов для трансдермальной доставки лекарственных веществ на основе соевого лецитина с невысоким содержанием основного вещества.

Основное содержание диссертационного исследования опубликовано в **22** статьях в рецензируемых научных изданиях, **14** из которых в журналах, индексируемых в международных базах данных Web of Science и Scopus, в **99** тезисах докладов на международных и отечественных научных конференциях и **5** патентах. Приведенный список публикаций в рецензируемых научных изданиях убедительно свидетельствует о достаточно высокой оценке научной общественностью работ автора.

В результате проведенного анализа текста диссертации, автореферата и публикаций Мурашовой Натальи Михайловны оппонент считает, что поставленные **задачи выполнены**, и указанная **цель работы достигнута.**

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, **являются обоснованными и оценены по сравнению с другими известными решениями.** Автореферат и публикации полностью отражают содержание диссертации.

Вместе с тем у оппонента по диссертационной работе имеются замечания и вопросы.

В диссертации имеются

опечатки:

с. 61, 3 и 6 строки после названия подраздела 2.1, написано «фосфатидилходин» должно быть «фосфатидилхолин»,

с 64, 7 строка сверху, лишняя «и», 2 строка снизу – «холе» должно быть «ходе», 1 строка снизу, написано «метолом» должно быть «методом»,

с 144, в подрисуночной подписи в слове «экстрагенты» пропущена буква «т»,

с 151, 2 строка снизу, вместо слова «от» должно быть «он»,

с 154, 4 строка сверху, написано «кобально», должно быть «кобальто»,

с 259, в уравнении Оствальда – Вейля неправильно обозначена скорость деформации, должно быть «гамма с точкой наверху», что означает производную по времени,

с 337, напечатано 146, должно быть 114;

повторы, например, с.147 и 164, с.219 и 304.

Представляется избыточным анализ числа публикаций по ключевому слову и очень подробное изложение результатов работ других авторов.

Часть указанных технических погрешностей в оформлении диссертации имеется и в автореферате.

По диссертации имеются вопросы:

С. 66, в конце 2-го абзаца читаем, «в системах с лецитином для достижения равновесия при заданной температуре образцы выдерживали не менее суток», а в 3-м абзаце – 30 мин. Какое время необходимо для установления равновесия после того как на него оказано внешнее воздействие?

С. 105, приводится пояснение, что «перколяции электропроводности – процесса образования динамических агрегатов из отдельных капель обратной микроэмульсии, при котором облегчается перенос зарядов между каплями».

Остается неясным: что такое динамические агрегаты? Перенос зарядов между каплями? Каких зарядов? Какие частицы являются носителями тока в системе? Д2ЭГФ натрия находится в диссоциированной форме или нет? Может быть, это переход к бинепрерывной МЭ?

С 112, автор утверждает, что «Полоса валентных колебаний $\nu(\text{OH})$ может быть разложена на три составляющие». Почему на 3 составляющие? Трудно представить, чтобы вода в МЭ существовала в виде мономера. Вода в воде связана довольно сильными водородными связями и, если это капля воды, то, скорее всего, они сохраняются. Почему нет воды, связанной с ионом натрия? Автор утверждает, что «в микроэмульсии молекулы воды в первую очередь образуют гидратные оболочки вокруг ионов ПАВ» Верно ли это?

С 258, имеется утверждение, что «снижение вязкости гелей при повышении количества примесей в лецитине обусловлено не изменением среднего размера ячейки, а уменьшением прочности пространственной сети геля за счет снижения среднего времени жизни мицелл и продолжительности контактов между мицеллами». Как связаны прочность и среднее время жизни?

С 264, кажущаяся энергия вязкого течения геля лецитина 209 кДж/моль. Такая величина характерна для энергии активации химической реакции. Как можно это объяснить?

С 289, в подрисуночной подписи зависимости вязкости от скорости сдвига названы кривыми течения. Кривыми течения принято называть зависимости скорости деформации от напряжения сдвига. Нет ли здесь противоречия?

С. 306, Как можно объяснить, что зависимость количества выделившегося красителя от времени диализа линейна? В системе нет перемешивания, следовательно, процесс высвобождения, скорее всего, определяется нестационарной диффузией, что ведет к корневой зависимости.

С 204, в таблице написано «гомогенная микроэмульсия». Как это понимать? Микроэмульсия – это дисперсная система.

Замечания и вопросы относятся в основном к оформлению диссертации и не касаются результатов исследований и разработок этой интересной и полезной работы.

В целом, диссертационная работа Мурашовой Натальи Михайловны, выполненная на актуальную тему, имеющая **научную новизну и практическую значимость**, обладающая **внутренним единством**, содержащая **новые научные результаты и положения**, выдвигаемые для публичной защиты, производит хорошее впечатление и по объему выполненных экспериментов, и по глубине анализа полученных данных.

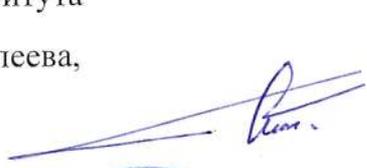
Содержание диссертации в полной мере **соответствует паспорту специальности 1.4.10 Коллоидная химия по пункту 10**. Теоретические основы действия поверхностно-активных веществ (ПАВ) на границах раздела фаз. Теория мицеллообразования и солюбилизации в растворах ПАВ. Микроэмульсии. Практическое использование ПАВ в технологических процессах.

Диссертационная работа Мурашовой Натальи Михайловны «Самоорганизующиеся структуры ди-(2-этилгексил)фосфата натрия и лецитина в системах «вода – масло – ПАВ» и функциональные наноматериалы на их основе», представленная на соискание ученой степени доктора химических наук, является завершенной научно-квалификационной работой в области исследования и применения самоорганизующихся структур поверхностно-активных веществ, в которой разработаны коллоидно-химические основы создания функциональных наноматериалов для выщелачивания металлов из оксидного сырья на основе микроэмульсий в системах ди-(2-этилгексил)фосфат натрия – экстрагент - масло - вода и для трансдермальной доставки лекарственных веществ на основе микроэмульсий, обратных мицелл и ламеллярных жидких кристаллов в системах лецитин – соПАВ – масло – вода.

Диссертационная работа Мурашовой Натальи Михайловны **соответствует критериям**, установленным пп. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней (В редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168, от 20.03.2021 № 426, от 11.09.2021 № 1539), утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 (В редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 30.07.2014 № 723, от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168, от 20.03.2021 № 426, от 11.09.2021 № 1539) и Положением о

порядке присуждения ученых степеней в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева», утвержденным приказом ректора № 1523ст от 17.09.2021 г., предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор Мурашова Наталья Михайловна заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.10 (02.00.11) Коллоидная химия.

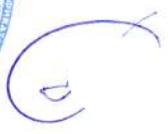
Зав. кафедрой «Фундаментальная химия»
Новомосковского института
РХТУ им. Д.И. Менделеева,
д.х.н., профессор



Н.Ф. Кизим

Подпись д.х.н., профессора Н.Ф. Кизима заверяю.

Ученый секретарь Новомосковского института
РХТУ им. Д.И. Менделеева,
к.т.н., доцент



О.В. Дмитриева

04.03.2022