

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РФ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. А.Н. КОСЫГИНА
(ТЕХНОЛОГИИ. ДИЗАЙН. ИСКУССТВО)»

Адрес: 117997, г. Москва, Садовническая ул., д. 33, стр. 1, тел. +7 (495) 951-58-01

О РЕЗУЛЬТАТАХ ПУБЛИЧНОЙ ЗАЩИТЫ ДИССЕРТАЦИИ

Белоконь Марии Александровны

на тему: «Использование сшивающих реагентов ковалентного или ионного типа для получения материалов медико-биологического назначения на основе гидрогелей хитозана» на соискание ученой степени кандидата технических наук по специальности 05.17.06 - Технология и переработка полимеров и композитов

РЕШЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 212.144.07

на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский государственный университет им. А.Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство)»

от 18 мая 2017 г.
протокол № 5

Диссертационный совет Д 212.144.07 пришел к выводу о том, что диссертация «Использование сшивающих реагентов ковалентного или ионного типа для получения материалов медико-биологического назначения на основе гидрогелей хитозана» представляет собой научно-квалификационную работу, которая соответствует критериям, установленным Положением о присуждении ученых степеней, и по результатам тайного голосования принял решение присудить Белоконь Марии Александровне ученую степень **кандидата технических наук** по специальности 05.17.06 - Технология и переработка полимеров и композитов.

На заседании диссертационного совета присутствовали следующие члены совета:

1	Кобраков К.И. (председатель)	доктор химических наук	02.00.03
2	Карпухин А.А. (зам. председателя)	доктор технических наук	05.17.06
3	Кузнецов Д.Н. (ученый секретарь)	кандидат химических наук	02.00.03
4	Атрощенко Ю.М.	доктор химических наук	02.00.03
5	Беляев О.Ф.	доктор физико-математических наук	05.17.06
6	Волков В.А.	доктор химических наук	05.17.06
7	Гальбрайт Л.С.	доктор химических наук	05.17.06
8	Дружинина Т.В.	доктор химических наук	02.00.03
9	Кильдеева Н.Р.	доктор химических наук	05.17.06
10	Кардаш М.М.	доктор технических наук	05.17.06
11	Ковальчукова О.В.	доктор химических наук	02.00.03
12	Неделькин В.И.	доктор химических наук	02.00.03
13	Серенко О.А.	доктор химических наук	05.17.06
14	Скородумов В.Ф.	доктор физико-математических наук	05.17.06
15	Сафонов В.В.	доктор технических наук	05.17.06
16	Третьяков В.Ф.	доктор химических наук	02.00.03
17	Филатов Ю.Н.	доктор химических наук	05.17.06
18	Шаблыгин М.В.	доктор химических наук	02.00.03

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА

Д 212.144.07 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский государственный университет имени А.Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство)» Министерства образования и науки Российской Федерации по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от «18» мая 2017 г., протокол №5

О присуждении Белоконь Марии Александровне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата технических наук.

Диссертация «Использование сшивающих реагентов ковалентного или ионного типа для получения материалов медико-биологического назначения на основе гидрогелей хитозана» в виде рукописи по специальности 05.17.06 – Технология и переработка полимеров и композитов, принята к защите «02» марта 2017 года, протокол № 2, диссертационным советом Д 212.144.07 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский государственный университет имени А.Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство)» Министерства образования и науки Российской Федерации (117997, г. Москва, ул. Садовническая, д. 33, стр. 1, приказ о создании диссертационного совета от 14 октября 2013 г. № 654/нк).

Соискатель Белоконь Мария Александровна, 1992 года рождения, в 2013 году окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный университет дизайна и технологии» Министерства образования и науки Российской Федерации по специальности «Технология и оборудование производства химических волокон и композиционных материалов на их основе».

Прошла обучение в очной аспирантуре Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский

государственный университет дизайна и технологии» Министерства образования и науки Российской Федерации по специальности 05.17.06 – Технология и переработка полимеров и композитов с 2013 г. по 2016 г. В настоящее время работает в должности старшего лаборанта в лаборатории дизайна и синтеза биологически активных соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук.

Диссертация выполнена на кафедре химии и технологии полимерных материалов и нанокомпозитов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский государственный университет имени А.Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство)» Министерства образования и науки Российской Федерации.

Научный руководитель - доктор химических наук профессор Кильдеева Наталия Рустемовна работает в должности заведующей кафедрой химии и технологии полимерных материалов и нанокомпозитов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский государственный университет имени А.Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство)» Министерства образования и науки Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

доктор химических наук профессор Штильман Михаил Исаакович, гражданин РФ, руководитель учебно-научного центра «Биоматериалы» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева» Министерства образования и науки Российской Федерации;

доктор технических наук профессор Олтаржевская Наталия Дмитриевна, гражданка РФ, генеральный директор ООО «Колетекс» дали *положительные* отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН), город Москва в своем *положительном* заключении, подписанном доктором химических наук профессором, заведующим лабораторией криохимии (био)полимеров Лозинским Владимиром Иосифовичем и утвержденном директором доктором химических наук профессором, академиком РАН Музафаровым Азизом Мансуровичем, указала, что диссертация Белоконь М.А. является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи научного обоснования применения сшивающих реагентов различного строения при разработке на основе хитозана материалов медико-биологического назначения, имеющей значение для развития новых методов переработки и модификации полимерных материалов. Диссертационная работа по содержанию, объему и уровню теоретических и экспериментальных исследований соответствует требованиям п. 9-14 «Положение о присуждении ученых степеней» (утверждено постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842), а ее автор Белоконь Мария Александровна заслуживает присвоения ей ученой степени кандидата технических наук по специальности 05.17.06 – Технология и переработка полимеров и композитов (отзыв заслушан и одобрен на заседании коллоквиума лаборатории криохимии (био)полимеров «24» апреля 2017 года, протокол № 3/2017).

Соискатель имеет 19 опубликованных работ, все по теме диссертации, общим объемом 6,05 п.л., в том числе 6 статей в научных журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций, 1 статью в сборнике научных статей. Соискателем опубликовано 11 работ в материалах всероссийских и международных конференций и симпозиумов, получен 1 патент РФ.

В представленных работах лично Белоконь М.А. проведено исследование процесса сшивки хитозана ионными или ковалентными сшивающими

реагентами различного строения. Установлены оптимальные условия получения нерастворимых в воде ионно-сшитых пленочных материалов на основе хитозана, обладающих антимикробным и анестезирующим действием, поверхностно модифицированных ионными сшивающими реагентами, содержащими различное число функциональных групп (триполифосфатом натрия и пирофосфатом калия). Изучены свойства полученных пленок (кинетика набухания, скорость выделения лекарственных веществ, антимикробная активность). Выявлены особенности процесса взаимодействия хитозана и гелеобразования в его растворах в присутствии ковалентных сшивающих реагентов. Детализован механизм реакции сшивки хитозана природным сшивающим реагентом дженипином. Установлена степень влияния условий сшивки на процесс гелеобразования в растворах хитозана в присутствии дженипина, глутарового альдегида или окисленных производных нуклеотидов и нуклеозидов, а также на свойства получаемых пленочных материалов и биополимерных матриц. Выявлены особенности механизма и кинетики взаимодействия хитозана с дженипином, которые позволили получить хитозановую пленку с повышенными прочностными характеристиками.

Разработан новый способ, позволивший за счет увеличения тепловой подвижности реагентов сформировать пленки из смешанных растворов хитозана и триполифосфата или пирофосфата, и показана возможность получения лекарственно-наполненных материалов по разработанной методике. Изучены условия получения полимерных матриц на основе хитозана с низким содержанием сшивающего реагента дженипина в сравнении с глутаровым альдегидом и разработан оптимальный состав для их создания.

Все работы по теме диссертации написаны в соавторстве с научным руководителем и другими исследователями. Личный вклад соискателя составляет 70 % и заключается в непосредственном участии в планировании работ, проведении экспериментов, анализе, интерпретации и обсуждении результатов, написании работ, формулировке выводов.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. **Касаткина М.А.** Получение биологически активных пленочных материалов на основе хитозана, модифицированных полифосфатами / **М.А. Касаткина**, Н.А. Буданцева, Н.Р. Кильдеева // Химико-фармацевтический журнал. – 2016. – Т.50. – № 4. – С.32-39.

2. Кильдеева Н.Р. Особенности получения биосовместимых пленок на основе хитозана, сшитого дженипином / Н.Р. Кильдеева, **М.А. Касаткина**, С.Н. Михайлов // Все материалы. Энциклопедический справочник. – 2016. – №4. – С. 9-14.

3. Mikhailov S.N. Crosslinking of chitosan with dialdehyde derivatives of nucleosides and nucleotides. Mechanism and comparison with glutaraldehyde / S.N. Mikhailov, A.N. Zakharova, M.S. Drenichev, A.V. Ershov, **М.А. Kasatkina**, L.V. Vladimirov, V.V. Novikov, N.R. Kildeeva // Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids. – 2016. – Vol. 35. – №3. – P.114-129.

4. Кильдеева Н.Р. Биодegradуемые матриксы на основе хитозана: получение, изучение свойств и использование для культивирования животных клеток / Н.Р. Кильдеева, **М.А. Касаткина**, М.Г. Дроздова, Т.С. Демина, С.А. Успенский, С.Н. Михайлов, Е.А. Марквичева // Прикладная биохимия и микробиология. – 2016. – Т. 52. – №5. – С. 504-512.

На диссертацию и автореферат поступило восемь отзывов, *все положительные*. В отзывах указывается, что представляемая работа характеризуется высоким теоретическим и экспериментальным уровнем, имеет большое научное и практическое значение и по своей новизне и актуальности соответствует требованиям пунктов 9-14 «Положение о присуждении ученых степеней» (утверждено постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г.).

В отзыве кандидата технических наук Свердловой Наталии Ивановны, доцента кафедры Наноструктурных, волокнистых и композиционных материалов им. А.И. Меоса ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный

университет промышленных технологий и дизайна» в качестве замечания отмечено, что отсутствуют данные по анализу конкурентоспособности разработанных автором биополимерных материалов медицинского назначения на отечественном и зарубежном рынках, что представляется необходимым при оценке перспектив их применения.

В отзыве доктора технических наук профессора Стоянова Олега Владиславовича, заведующего кафедрой Технологии пластических масс ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технологический университет» в качестве замечания отмечено, что при получении пленок из хитозана и дженипина проведены их физико-механические испытания и интересно было бы посмотреть физико-механические характеристики пленок из хитозана, сшитых полифосфатами.

Отзыв кандидата технических наук Матвеева Дмитрия Владимировича начальника научно-технического отдела Курчатовского комплекса НБИКС-технологий НИЦ «Курчатовский институт» замечаний не содержит.

Отзыв доктора химических наук профессора Варламова Валерия Петровича заведующего лабораторией инженерии биополимеров ФИЦ Биотехнологии РАН замечаний не содержит.

В отзыве доктора химических наук доцента Зайцева Сергея Дмитриевича заведующего кафедрой высокомолекулярных соединений и коллоидной химии химического факультета ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского» и кандидата химических наук доцента Мочаловой Аллы Евгеньевны доцента той же кафедры в качестве замечаний отмечено, что в автореферате диссертации не приведена степень деацетилирования использованного в работе хитозана. Это важно, поскольку увеличение степени деацетилирования хитозана может приводить к повышению токсичности материалов на его основе. Из автореферата не вполне понятно, к чему относится значение pH при получении лекарственно-наполненных пленок из хитозана, сшитого триполифосфатом

натрия или пиррофосфатом калия (таблица 1) – к раствору хитозана (4%) или к формовочной композиции.

В отзыве доктора химических наук профессора Липатовой Ирины Михайловны главного научного сотрудника лаборатории Химия и технология модифицированных волокнистых материалов ФГБУН «Институт химии растворов им. Г.А. Крестова» РАН в качестве замечания отмечено, что на стр.12 указано, что процесс гелеобразования хитозана в присутствии сшивающих реагентов был изучен в диапазоне молекулярных масс полимера от 95 до 320 кДа, однако в автореферате приведены данные только для двух ММ (190 и 320 кДа). Также имеется замечание, что подписи на рис.10 (стр.14) не вполне понятны, не пояснено ни в тексте, ни в подрисуночной подписи, что разбавляется и указанное в тексте (стр. 13) время появления полосы в видимой области не соответствует рисунку.

В отзыве доктора химических наук Акоповой Татьяны Анатольевны ведущего научного сотрудника лаборатории твердофазных химических реакций ФГБУН Институт синтетических полимерных материалов им. Н.С. Ениколопова РАН в качестве замечания отмечено, что в оформлении в некоторых местах присутствует небрежность, например, несогласованность слов в предложениях и трудные для восприятия их конструкты; отсутствие однообразия в назывании материалов (матрицы, матриксы и проч.); сокращения без их предварительного ввода в текст (например, английская аббревиатура Gr вместо используемого обычно автором «дженипин»). Также отмечается в качестве замечания, что в пункте 4 Научной новизны (стр.4) непонятно, что имел в виду автор, указывая на возрастание «интенсивности синей окраски» материалов.

В отзыве доктора химических наук доцента Шиповской Анны Борисовны заведующей кафедрой полимеров на базе ООО «АКРИПОЛЬ» ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского» в качестве замечаний отмечено, что аббревиатура Gr появляется на стр. 4, а расшифровка данной аббревиатуры дана лишь на

стр.12. Также заданы следующие вопросы: указано ли на рис. 1 значение рН исходных растворов хитозана? Изменялось ли рН в процессе титрования данных растворов триполифосфатом натрия? Если да, то как? Также в отзыве имеется замечание, что, к сожалению, автор не провел количественную оценку скорости гелеобразования и влияния на нее изучаемых параметров: концентрации хитозана и сшивающего реагента, рН среды, молекулярной массы хитозана и т.п.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается близостью тематики научных работ и высокой компетентностью, которая подтверждена значительным числом научных публикаций, и позволяет определить научную и практическую значимость представленной диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработаны эффективные способы модификации хитозана сшивающими реагентами с разным строением функциональных групп и определены условия, позволяющие путем варьирования технологических параметров создавать на основе хитозана материалы медико-биологического назначения;

предложен ранее не описанный способ получения нерастворимых, но высоконабухающих в воде лекарственно-наполненных пленок на основе хитозана, сшитого ионным сшивающим реагентом, путем добавления его в раствор хитозана при температуре выше 50⁰С;

доказано влияние в широком диапазоне рН параметров процесса гелеобразования в растворах хитозана с разной молекулярной массой в присутствии дженипина на время потери системой текучести и свойства полученных гидрогелей, пленок и биополимерных матриц;

введены принципы формирования биополимерных матриц с низким содержанием глutarового альдегида, цитотоксичность которых не превышает цитотоксичность хитозановых матриц, полученных с использованием эквимольного количества природного сшивающего реагента.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказано влияние строения функциональных групп сшивающего реагента на свойства получаемых материалов, что определяет возможность использования выбранного сшивающего реагента для конкретной сферы применения;

применительно к проблематике диссертации результативно **использован** комплекс взаимодополняющих химических и физико-химических методов исследования.

изложены полученные в ходе выполнения работы данные (параметры взаимодействия сшивающих реагентов с хитозаном), позволившие определить оптимальные условия для получения гидрогелевых материалов на основе хитозана с использованием ковалентных или ионных сшивающих реагентов;

раскрыты пути воздействия на функциональные свойства полимерных материалов на основе гидрогелей хитозана, модифицированного сшивающими реагентами с разным строением функциональных групп;

изучена взаимосвязь кинетики взаимодействия хитозана с дженипином и особенностей формирования структуры полимерного материала в процессе получения пленок или матриксов;

проведена модернизация представлений о механизме взаимодействия хитозана с сшивающими реагентами различного строения.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработан способ получения пленок из хитозана с использованием полифосфатов путем введения их на стадии получения формовочного раствора и получен акт о внедрении покрытий, содержащих антимикробные препараты, в практику Клинико-диагностического центра Московского государственного медико-стоматологического университета;

определены принципы получения не растворимых в воде высоконабухающих пленок с повышенной прочностью и не цитотоксичных

матрицков из хитозана с низким содержанием дженипина или глутарового альдегида и показана эффективность использования дженипина при получении биополимерных матрицков для выращивания клеток.

создана стратегия выбора сшивающих реагентов для применения в технологии получения на основе гидрогелей хитозана материалов медико-биологического назначения с заданным уровнем функциональных свойств: наночастиц, лекарственно-наполненных пленок и матрицков с влагоудерживающей способностью;

представлены практические рекомендации по использованию сшивающих реагентов ионного типа преимущественно для поверхностной модификации материалов на основе хитозана (пленок, гранул, микрокапсул), и ковалентного типа – для получения высоконабухающих гидрогелевых материалов путем введения в состав формовочной композиции, повышению эффективности существующей технологии получения пленочных материалов на основе хитозана с использованием ионных сшивающих реагентов за счет введения их в формовочный раствор и сокращения числа технологических стадий.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

для экспериментальных работ - достоверность результатов основана на использовании сертифицированного оборудования и современных методов исследования (реологические исследования, атомно-силовая и конфокальная лазерная микроскопия, ИК- и УФ-спектроскопия, физико-механические исследования, изучение цитотоксичности, изучение распределения и морфологии клеток);

теория согласуется с опубликованными в ведущих научных журналах экспериментальными данными по теме диссертации;

идея базируется на анализе результатов исследований последних лет, представленных в российских и зарубежных научных журналах и обобщении

опыта в области переработки полимеров, а именно новых методов модификации полимерных материалов;

установлено, что выполненное исследование является оригинальным и вносит существенный вклад в технологию переработки полимеров;

использованы современные методики сбора и обработки исходной информации, а также алгоритм систематизированного поиска научных статей в электронных ресурсах.

Достоверность полученных результатов обеспечена использованием методик эксперимента, соответствующих современному научному уровню, и подтверждена их согласованностью;

выводы диссертации обоснованы и не вызывают сомнения и согласуются с современными представлениями о химических и физико-химических процессах в технологии переработки полимеров.

Личный вклад соискателя состоит в постановке целей и задач исследования, поиске, анализе и систематизации литературных источников по теме работы, проведении экспериментальной работы, получении основных результатов и положений, выносимых на защиту, обработке и интерпретации экспериментальных данных, обобщении и обсуждении полученных результатов, а также формулировании выводов и подготовке основных публикаций по выполненной работе.

Диссертационный совет рекомендует использовать полученные в диссертационной работе Белоконь М.А. результаты при проведении научно-исследовательских работ в области получения полимерных материалов медико-биологического назначения в научных и учебных учреждениях: Российском государственном университете им. А.Н.Косыгина, Российском химико-технологическом университете им. Д.И.Менделеева, Московском государственном медико-стоматологическом университете, Институте синтетических полимерных материалов им. Н.С. Ениколопова РАН, Институте биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Институте элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН,

Федеральном исследовательском центре биотехнологии РАН, Институте хирургии им. А.Н.Вишневского, результаты определения параметров процессов получения пленок и матриц на основе хитозана в организациях, реализующих технологии получения материалов медико-биологического назначения: ООО «Колетекс», ООО «Новые Перевязочные Материалы».

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, непротиворечивой методологической платформы, основной идейной линии, концептуальности и взаимосвязи выводов. По своему содержанию диссертация отвечает паспорту специальности 05.17.06 - Технология и переработка полимеров композитов в части п.2 «полимерные материалы и изделия; пластмассы, волокна, каучуки, покрытия, клеи, компаунды, получение композиций, прогнозирование свойств, фазовые взаимодействия, исследования в направлении прогнозирования состав-свойства, гомогенизация композиции, процессы изготовления изделий (литье, формование, прессование, экструзия и т.д.), процессы, протекающие при этом, последующая обработка с целью придания специфических свойств, модификация»; п.3 «физико-химические основы процессов, происходящих в материалах на стадии изготовления изделий, а также их последующей обработки, в процессе эксплуатации (деструкции, старения)».

Диссертационный совет заключает, что диссертация представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой решена задача научного обоснования применения сшивающих реагентов различного строения при разработке на основе хитозана материалов медико-биологического назначения, имеющая существенное значение для развития новых методов в химии и технологии функционально-активных полимерных материалов.

По актуальности, новизне, содержанию, объему, научной и практической ценности полученных результатов диссертация полностью соответствует

требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук (пункты 9-14 «Положение о присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г.).

На заседании «18» мая 2017 года, протокол №5, диссертационный совет принял решение присудить Белоконь Марии Александровне ученую степень кандидата технических наук по специальности 05.17.06 - Технология и переработка полимеров композитов.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 человек, из них 10 докторов наук по специальности и отрасли наук рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 22 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение учёной степени – 17, против присуждения учёной степени – нет, недействительных бюллетеней – 1.

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ

ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 212.144.07

доктор химических наук профессор

УЧЕНЫЙ СЕКРЕТАРЬ

ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 212.144.07

кандидат химических наук доцент

18 мая 2017 г.



Кузнецов Д.Н.