

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального государственного
бюджетного учреждения науки Институт
элементоорганических соединений им. А.Н.

Несмеянова Российской академии наук
(ИНЭОС РАН),

доктор химических наук, профессор,
академик РАН

Музафаров А.М.

« 26 » 04 2017 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт
элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук
на диссертационную работу Белоконь Марии Александровны
«Использование сшивающих реагентов ковалентного или ионного типа для
получения материалов медико-биологического назначения
на основе гидрогелей хитозана»,
представленную на соискание ученой степени кандидата технических наук
по специальности 05.17.06 – технология переработки полимеров и композитов..

Дезацетилированное производное природного полимера хитина – хитозан
обладает рядом полезных свойств, что определяет его широкое применение в
самых различных прикладных областях, наиболее значительными из которых
являются биотехнология, экология, медицина. Такие важнейшие для медицины и
биотехнологии свойства хитозана, как биосовместимость, биodeградируемость,
нетоксичность и др. определяют все возрастающий интерес к исследованиям в
области получения материалов на его основе. В зависимости от сферы применения,
материалы на основе хитозана, должны обладать различными свойствами.

С целью регулирования свойств подобных хитозановых материалов, в
частности, его растворимости, способности к набуханию, прочности, структурных
характеристик и др., часто используют сшивающие реагенты различной
химической природы, которые позволяют получить сшитые полимерные системы с
заданными характеристиками.

При получении материалов медицинского назначения, важнейшим

ФГБОУ ВО «РГУ им. А.Н. Косыгина»

Входящий №

02 МАЙ 2017

Дата

требованиями к получаемому материалу являются его биосовместимость и нетоксичность. В то же время как в литературе имеются данные о токсичности некоторых полифункциональных реагентов ковалентного типа и продуктов их взаимодействия с хитозаном. Поэтому необходим поиск новых кросс-агентов и разработка подходов к снижению токсичности конечных материалов. Это определяет актуальность работ, включая и диссертационное исследование М.А. Белоконь, направленных на решение этих задач, а также на изучение технологических особенностей использования традиционных сшивающих реагентов для создания на основе хитозана материалов различной физической формы и назначения.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с Приоритетными направлениями развития науки, технологий и техники РФ в рамках гранта РФФИ № 15-04-07669 и при поддержке Минобрнауки РФ в рамках Госзадания вузам в сфере научной деятельности на 2014-16 гг (проект № 2698), что также подтверждает актуальность работы.

Диссертация изложена по традиционной схеме и включает введение, литературный обзор, методическую часть, обсуждение результатов, выводы и список цитируемой литературы, состоящий из 147 наименований; также в работе имеются приложения. Объем диссертации – 152 страницы, экспериментальные данные приведены в 10 таблицах и на 64 рисунках.

В своей работе диссертант исследовал влияние природы и концентрации сшивающих агентов, в том числе и природного вещества дженипин (genipin), на свойства образующихся ковалентных хитозановых гидрогелей, и полученные в итоге новые, ранее неизвестные экспериментальные данные представляют несомненный научный интерес. Также автором работы предложена и запатентована модифицированная технология приготовления формовочной композиции с использованием низкомолекулярных полифосфатов для получения из раствора хитозана нерастворимых в воде полимерных материалов. Установленные М.А.Белоконь особенности механизма и кинетики гелеобразования хитозана в присутствии дженипина позволили реализовать равновесные условия формирования структуры полимерного материала в процессе испарения растворителя, что привело к резкому увеличению прочности хитозановых пленок, сшитых дженипином.

В работе удачно использованы современные взаимодополняющие методы

физико-химического анализа: реология растворов, ИК- и УФ-спектроскопия, электронная сканирующая, атомно-силовая и конфокальная лазерная микроскопия, физико-механические исследования гелей, изучение их фармакодинамических свойств и цитотоксичности, что определило достоверность полученных экспериментальных данных.

Основная глава диссертации посвящена результатам исследований и их обсуждению. Эта глава включает два основных раздела, посвященных изучению, соответственно, ионной и ковалентной сшивки хитозана. Автор работы провел сравнительные исследования возможности модификации хитозана с помощью ионных сшивающих реагентов двумя приемами: путем поверхностной и объемной модификации полимера низкомолекулярными полифосфатами для получения биополимерных пленок с заданными свойствами. На основании этих исследований диссертантом сделан обоснованный вывод о целесообразности использования ионных сшивающих реагентов без специальных приемов в технологии поверхностной обработки пленочных материалов для создания лекарственно-наполненных пленок биомедицинского назначения, а также получении наночастиц хитозана. Второй раздел посвящен исследованию процессов сшивки хитозана полифункциональными реагентами ковалентного типа. В работе на примере получения пленочных покрытий и биополимерных матриц проведен сравнительный анализ применения сшивающих реагентов различного строения. С этой целью автор использовал сшивающий реагент природного происхождения дженипин, а также глутаровый альдегид (наиболее часто используемый реагент для модификации хитозана, однако в связи с возможной токсичностью, весьма ограниченный для применения в медицине).

К основным результатам диссертационной работы М.А.Белоконь, содержащих элементы научной новизны, можно отнести следующее:

- На основе выполненных исследований обоснованы параметры взаимодействия ионных сшивающих реагентов триполифосфата натрия (ТПФ) и пирофосфата (ПФ) калия с функциональными группами хитозана. Показано, что наиболее эффективно ионная сшивка протекает при рН 6,0, отвечающего степени протонирования аминогрупп хитозана 0,62, и числу ионизованных фосфатных групп в молекулах ТПФ и ПФ больше двух.

- Впервые в широком диапазоне рН установлено влияние параметров процесса гелеобразования в растворах хитозана в присутствии дженипина (молекулярной массы хитозана, рН, температуры и концентрации раствора полимера, количества сшивающего реагента) на время потери системой текучести и свойства полученных гидрогелей, пленок и биополимерных матриц.

- Проведена оценка числа сшивков, необходимых для гелеобразования в растворе хитозана: для получения не растворимых в воде гидрогелей в зависимости от природы сшивающего реагента достаточно 2,7 – 5 сшивков на 100 элементарных звеньев хитозана.

- Детализирован механизм взаимодействия хитозана с дженипином и определены условия получения широкопористых биополимерных матриц и пленочных материалов с заданными свойствами.

Практическая значимость полученных результатов

Диссертантом разработаны принципы технологии получения пленочных хитозан-содержащих материалов с высокой влагопоглощающей способностью, что удалось достичь введением ионных сшивающих реагентов в формовочный раствор при повышенной температуре. Разработанные хитозановые пленки пригодны для использования в качестве систем контролируемого выделения лекарственных веществ. Впервые получены хитозановые гидрогели с малым содержанием глутарового альдегида, которые проявили низкую цитотоксичность, не превышающую цитотоксичность хитозановых матриц, синтезированных с использованием такого же количества природного реагента дженипина.

Диссертантом получен акт о внедрении пленок на основе хитозана (модифицированного триполифосфатом натрия), содержащих антимикробные препараты, в практику Клинико-диагностического центра Московского государственного медико-стоматологического университета.

Результаты данной работы могут быть использованы при проведении научно-исследовательских работ, связанных с технологией полимерных материалов медико-биологического назначения в следующих 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 диссертационной работы М.А.Белоконь докладывались на российских и зарубежных конференциях и изложены в 19 печатных работах, включая 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК, и 1 патент.

Автореферат и публикации в полном объеме раскрывают содержание диссертации.

По диссертационной работе Белоконь М.А. имеются вопросы и замечания:

1. Автором получены пленки для контролируемого выделения таких лекарственных веществ, как мирамистин и лидокаин. Логичным было бы изучить материал с комплексным биологическим действием (антимикробным и анестезирующим).

2. В работе отмечается факт образования наночастиц при взаимодействии хитозана с триполифосфатом натрия, однако на рисунках 33 и 34 приведен размер фазовых образований сшитого пирофосфатом калия хитозана не менее 1 мкм. С чем это связано?

3. Для расчета степени сшивки использованы конформационный анализ и метод, основанный на значении парного параметра взаимодействия (уравнение Флори-Ренера). Почему не использованы прямые методы определения числа свободных аминогрупп?

Заключение

Высказанные вопросы и замечания в основном носят частный характер, в целом же диссертационная работа Белоконь Марии Александровны «Использование сшивающих реагентов ковалентного или ионного типа для получения материалов медико-биологического назначения на основе гидрогелей хитозана» является законченной 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.

По актуальности, новизне, научной и практической значимости полученных результатов диссертационная работа отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям (пункты 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г.).

Соискатель Белоконь Мария Александровна заслуживает присуждения ученой степени кандидата технических наук по специальности 05.17.06 – Технология и переработка полимеров и композитов.

Диссертационная работа соискателя обсуждена на заседании коллоквиума лаборатории криохимии, (био)полимеров ИНЭОС РАН 24 апреля 2017 г.; протокол № 3/2017.

Заведующий лабораторией криохимии

(био)полимеров ИНЭОС РАН,

доктор химических наук, профессор

 Лозинский В.И.
26.04.17

Подпись Лозинского Владимира Иосифовича заверяю:

Ученый секретарь ИНЭОС РАН

д.х.н.



С.Е.Любимов

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук

Адрес: 119334, Москва, ул. Вавилова, 28

Телефон: + 7 (499) 135-61-66

E-mail: aziz@ineos.ac.ru