

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Белоконь Марии Александровны на тему «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 и переработка полимеров и композитов

Материалы на основе природного полимера хитозана, обладающего рядом уникальных свойств (бисовместимость, способность к биодegradации, и др.), широко применяются в различных областях: медицине, фармацевтике, тканевой инженерии и др. Использование сшивающих реагентов ковалентного или ионного типа позволяют регулировать такие свойства биополимерных материалов, как: растворимость, влагопоглощение и кинетика выделения лекарственных веществ. Однако в связи с возможной токсичностью продуктов взаимодействия традиционно используемых сшивающих реагентов (в частности, глутаровый альдегид) с хитозаном, применение данных материалов ограничено для медицины. Поэтому актуальным является поиск новых сшивающих реагентов, а также экспериментальное обоснование применения сшивающих реагентов различной химической природы при разработке на основе хитозана материалов медико-биологического назначения различной структуры. В этом отношении диссертационная работа М.А. Белоконь, посвященная обоснованию применения сшивающих реагентов ковалентного или ионного типа, а также сшивающего реагента природного происхождения дженипина для использования в технологии получения на основе гидрогелей хитозана материалов медико-биологического назначения с заданным уровнем функциональных свойств, является вполне **актуальной**.

Выбор сшивающего реагента является важной задачей, определяющей технологические особенности процесса переработки хитозана в полимерный материал определенной физической формы и назначения. Для использования хитозана в технологии получения материалов медико-биологического назначения с заданным уровнем функциональных свойств необходимо исследовать закономерности процессов модификации хитозана сшивающими реагентами, содержащими различные типы функциональных групп и гелеобразования в его растворах.

Диссертационная работа М.А. Белоконь построена традиционно и включает введение, литературный обзор, главу, в которой описаны использованные материалы и методы, раздел, где представлены полученные результаты и их обсуждение, выводы, список цитируемой литературы (147 ссылок) и приложение. Работа изложена на 152 страницах, включает 64 рисунка и 10 таблиц.

Во **введении** (с.4-8) диссертант аргументированно освещает актуальность темы исследования, поставленную цель и задачи работы, ее новизну и практическую значимость, достоверность полученных результатов, положения, выносимые на защиту, а также приводит данные о публикации результатов исследования и их апробации.

В **обзоре литературы**, который состоит из 3 основных глав, диссертант представила общие положения по получению гидрогелей на основе биополимера хитозана (**Глава 1.1** – с.9-11), а также проанализировала преимущества и недостатки методов получения гидрогелей на основе биополимеров с использованием сшивающих реагентов ионного (**Глава 1.2** – с.11-32) и ковалентного типа (**Глава 2** – с.32-52) и возможности использования сшивающих реагентов для создания материалов медицинского и биотехнологического назначения. Обзор литературы вполне аргументированно обосновывает выбранное направление работы.

Важно, что сопровождающий обзор список литературы содержит преимущественно источники, опубликованные в зарубежной и отечественной литературе за последние 10-15 лет.

В **главе 2** (с. 53-63) охарактеризованы использованные в работе материалы и описаны методы эксперимента и исследования, использованные в работе. Использован широкий спектр современных методов исследования, позволяющий полно решить задачу диссертационной работы.

Современный уровень использованных экспериментальных методов экспериментальных исследований и использование статистической обработки полученных результатов подтверждают **достоверность приведенных в диссертации результатов.**

Глава 3 (с.64-129), которая посвящена обсуждению основных результатов диссертационной работы, состоит из двух основных разделов. В первой части экспериментального раздела (**Глава 3.1** – с.64-91) представлены исследования по получению материалов на основе хитозана с использованием ионных сшивающих реагентов. Диссертант исследовала процессы поверхностной и объемной модификации хитозана низкомолекулярными полифосфатами и получения не растворимых в воде биополимерных пленок с регулируемым влагопоглощением и кинетикой выделения биологически активных соединений, а также изучила процесс формирования наночастиц в растворе хитозана.

Автором было установлено, что наиболее эффективно ионная сшивка протекает при рН 6,0, когда степень протонирования хитозана составила 0,62, а количество ионизированных фосфатных групп в молекулах ТПФ и ПФ больше двух. Эти условия были выбраны для модификации биологически активных пленок на основе хитозана.

В результате проведения эксперимента диссертант разработала способ получения сшитых хитозановых пленок путем введения ионного полифункционального соединения непосредственно в формовочный раствор хитозана при температуре выше 50°C , на который автор получила патент РФ. Разработанный способ был использован при получении антимикробных лекарственно-наполненных пленок с высоким влагопоглощением, полезность использования которых было показано в Клинико-диагностическом центре Московского государственного медико-стоматологического университета. Это подтверждает безусловную **практическую значимость** рецензируемой работы.

Во второй части экспериментального раздела (Глава 3.2 – с.91-129) диссертант исследовала закономерности гелеобразования в растворах хитозана разной молекулярной массы в присутствии ковалентных сшивающих реагентов и условия получения биополимерных пленок и широкопористых биополимерных матриц для тканевой инженерии на основе хитозана, сшитого дженипином или глутаровым альдегидом, а также охарактеризовала их физико-химические, физико-механические свойства и биологическую активность.

Автором установлены закономерности и детализирован механизм реакции сшивки хитозана природным сшивающим реагентом дженипином, лежащей в основе получения биосовместимых гидрогелевых материалов: во вторичную реакцию его олигомеризации вступают молекулы дженипина с внедренным в гетероцикл в результате реакции с хитозаном атомом азота. Это приводит к увеличению длины сшивок в процессе гелеобразования в растворе хитозана.

Выявленные особенности механизма и кинетики взаимодействия хитозана с дженипином впервые для системы хитозан - сшивающий реагент позволили установить параметры процесса получения хитозановых пленок, сшитых нетоксичным реагентом дженипином, с прочностью, превышающей прочность не сшитых пленок, и степенью набухания 1800%. Такие свойства наряду с контрастной окраской отвечают требованиям к хирургическим материалам для лечения ран.

Диссертант впервые с использованием расчетных и экспериментальных методов произвела оценку числа сшивок, необходимых для гелеобразования в растворе хитозана и получения пленок на основе гелеобразующей системы раствор хитозана - дженипин. Так, было показано, что для получения не растворимых в воде пленок со степенью набухания около 1000% достаточно 2,7 зацеплений на 100 элементарных звеньев хитозана.

В работе также получены широкопористые биополимерные матрицы для тканевой инженерии на основе хитозана, сшитого дженипином или глутаровым альдегидом, с низкой цитотоксичностью, обеспечивающие быстрый рост и пролиферацию клеток. Известно, что, основным ограничением использования в медицине хитозановых материалов, сшитых глутаровым альдегидом, является

токсичность продуктов взаимодействия их с хитозаном. Однако диссертант на основании проведенных экспериментов установила, что цитотоксичность биополимерных матриц с низким содержанием глутарового альдегида по отношению к клеткам фибробластов не превышает цитотоксичность хитозановых матриц, полученных с использованием эквимольного количества природного сшивающего реагента.

Все вышеизложенное показывает высокий уровень научной новизны полученных результатов.

Основные результаты диссертационной работы изложены в 19 публикациях, в том числе 6 статьях в журналах, входящих в перечень ВАК РФ, 11 тезисах и 1 статье в сборнике научных статей, а также по результатам работы получен патент РФ.

Работа является весьма объемным исследованием и производит хорошее впечатление. Она хорошо оформлена и не содержит опечаток.

По работе можно сделать ряд замечаний:

1. Вряд ли приведенные в работе временные зависимости можно характеризовать как кинетические закономерности, т.к. по ним не были рассчитаны ни какие кинетические параметры – константы скорости, энергетические величины. Скорее эти важные для результатов закономерности могут быть классифицированы как характеристики динамики процессов.
2. Используемые в работе пористые подложки (матрицы) для процессов тканевой инженерии были получены лиофильной сушкой замороженных систем на основе готовых гелей, а не фиксировались в процессе замораживания. В этом случае следовало указать, как меняется размер пор при размораживании и помещении в различные среды.
3. Не понятно, зачем исследовалась поверхность полученных пленок и каковы причины образования на их поверхности сферических наноразмерных структур. Было бы полезно связать эти данные с особенностями взаимодействия этих поверхностей с клетками (стр.84).
4. Почему-то на стр. 16 автор предусматривает взаимодействие аминокрупп хитозана только с концевыми фосфатными ОН-группами, хотя на стр.75 предусматривается возможность участия в солеобразовании и других фосфатных остатков.
5. К сожалению, в работе нигде не приведено полное химическое название основного реагента, использованного в работе – дженипина, а сначала текста используется латинское обозначение Gr – без расшифровки.

Однако указанные замечания ни в коей мере не снижают общего положительного впечатления, сложившегося при анализе диссертационной работы М.А. Белоконь.

Характеризуя работу в целом, можно отметить, что диссертация М.А. Белоконь на соискание ученой степени кандидата технических наук является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной для науки о переработке полимеров задачи определения путей направленного воздействия на функциональные свойства гидрогелей хитозана. Она соответствует паспорту специальности 05.17.06 (пп. 1,2 Формулы специальности и пп. 1,3 Области исследований).

Таким образом, по актуальности, новизне, уровню выполнения, объему, научной и практической ценности полученных результатов диссертационная работа полностью отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям (пункты 9-14 «Положение о присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г.), а ее автор Белоконь Мария Александровна заслуживает присуждения ученой степени кандидата технических наук по специальности 05.17.06 – Технология и переработка полимеров и композитов.

Автореферат и опубликованные работы отражают основное содержание диссертации.

Официальный оппонент:

Руководитель Учебно-научного центра «Биоматериалы»

ФГБОУ ВО Российского химико-технологического университета

им. Д.И. Менделеева, доктор химических наук по специальности 02.00.06 -

Высокомолекулярные соединения, профессор



Штильман Михаил Исаакович

26.04.2017₂

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева» Адрес: 125047, г. Москва, Миусская площадь, д.9

Телефон: 8-910-409-04-37. e-mail: shtilmanm@yandex.ru

Подпись профессора М.И. Штильмана

у д о с т о в е р я ю

Ученый секретарь ^{у.п.ч.} РХТУ им. Д.И. Менделеева



(Вариванен Л.Н.)