

В диссертационный совет  
Д 212.144.07  
при ФГБОУ ВО «Российский  
государственный университет им.  
А.Н. Косыгина (Технологии.  
Дизайн. Искусство)»

117997, г. Москва, ул.  
Садовническая, д. 33, стр. 1

## ОТЗЫВ

официального оппонента **Пророковой Наталии Петровны**  
на диссертационную работу **Быркиной Татьяны Сергеевны**  
**«РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕЧЕБНОЙ**  
**ГИДРОГЕЛЕВОЙ КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ АЛЬГИНАТА**  
**НАТРИЯ С УВЕЛИЧЕННЫМ СРОКОМ ГОДНОСТИ»**,  
представленную на соискание ученой степени кандидата технических  
наук по специальности **05.17.06 – Технология и переработка**  
**полимеров и композитов**

Диссертационная работа Быркиной Татьяны Сергеевны посвящена проблеме значительного (с одного до двух лет) увеличения срока сохранения свойств лечебной гидрогелевой композиции на основе альгината натрия.

Работа, несомненно, является **актуальной**, так как увеличение срока годности выпускаемых в России гидрогелевых материалов упростит решение проблем снабжения лечебными материалами аптек, медицинских учреждений, военно-полевых госпиталей, в том числе, находящихся в отдаленных районах, позволит реже проводить перекомплектацию аптек для чрезвычайных ситуаций. Высокая значимость и актуальность исследования подтверждается тем, что оно выполнялось в рамках ФЦП «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» в соответствии с Приоритетным направлением развития «Медицинская техника и фармацевтика» и критическими технологиями «Биомедицинские и ветеринарные технологии», а

также в рамках государственного контракта № 14.N08.11.0140 и в рамках гранта РФФИ № 15-29-04847 офи\_м.

**Общая методология** рассматриваемой работы базируется на:

- предварительном выявлении «критических стадий» технологии производства гидрогелевых композиций, на которых снижается качество конечной продукции и срок ее годности;
- определении, на основании анализа научной литературы, возможных способов воздействия на указанные стадии для минимизации их отрицательного влияния на готовую продукцию;
- экспериментальной оценке эффективности использования возможных способов воздействия на «критические стадии».

С учетом того, что в работе выявлено две «критических стадии» технологии, автор ставит задачу подбора комплексного способа воздействия, использование которого могло бы обеспечить сохранение качественных показателей гидрогелевой композиции на основе альгината натрия на каждой из этих стадий.

Сформулированные в диссертации научные положения, выводы и рекомендации являются **обоснованными и достоверными**, поскольку все они базируются на грамотном использовании современных методов исследования, дающих воспроизводимые результаты. Полученные данные не противоречат имеющимся в литературе сведениям. Кроме того, разработанная технология апробирована в производственных условиях, а представленные в диссертации результаты доложены на 5-ти международных и всероссийских конференциях.

**Научная новизна работы** состоит в том, что:

- впервые показано, что снижение срока годности гидрогелевой лечебной композиции на основе альгината натрия происходит за счет деструкции биополимера под действием микроорганизмов (биodeградации) на стадии изготовления и хранения до стерилизации и радиолита при стерилизации;

- усовершенствованы математические модели, описывающие биодegradацию композиции, вызванную микроорганизмами, при ее получении и хранении до финишной стерилизации и снижение ее вязкости в результате деструкции альгината натрия при радиационной стерилизации.

- обоснована и разработана методика ускоренного старения гидрогелевых композиций на основе альгината натрия, основанная на анализе изменения микробной обсемененности нестерильной и вязкости стерильной композиции в процессе хранения при повышенной температуре, позволяющая сократить время определения срока годности получаемого медицинского изделия.

**Практическая значимость** результатов работы заключается:

- в разработке способа увеличения срока годности медицинских гидрогелевых материалов на основе альгината натрия за счет введения в композиции добавок, позволяющих одновременно стабилизировать ее вязкостные характеристики и обеспечить стерильность на протяжении 2 лет хранения:

- в разработке технологии получения гидрогелевых материалов со сроком хранения 2 года, безопасность которых подтверждается проведением успешных токсикологических испытаний лечебных материалов, и внесении соответствующих изменений в техническую документацию, регламентирующую их производство и реализацию.

Кратко характеризуя **структуру диссертации**, отмечу, что она состоит из основной части, изложенной на 197 страницах, и приложений на 15 страницах, включающих изложение вспомогательных методик проведения эксперимента, экспериментальные данные для расчета срока годности гидрогелевой композиции на основе альгината натрия, токсикологическое заключение и изменения в технической документации, регламентирующей производство лечебных изделий. Основная часть диссертации состоит из введения, обзора литературы, методической части, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы из 147 наименований. Работа содержит 33 таблицы и 52 рисунка.

Во введении сформулированы актуальность исследования, степень разработанности темы, цели и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту, приведена информация о степени достоверности и апробации результатов, а также даны сведения о структуре и объеме работы.

В литературном обзоре приводится информация о медицинских изделиях на биополимерной основе и области их применения. Особое внимание уделяется требованиям к биополимерам, используемым при производстве медицинских изделий. Рассматривается классификация биополимеров и ресурсы для их получения. Проводится обзор литературных источников, посвященных полисахаридам природного происхождения, используемым при получении медицинских изделий, в частности, альгинату натрия и гиалуронату натрия. Анализируется имеющаяся в литературе информация о методах стерилизации медицинских изделий, в первую очередь, радиационной стерилизации. Рассматривается срок годности медицинского изделия как показатель, характеризующий его качество. На основе анализа литературы делается вывод о перспективности медицинских изделий на основе биополимеров, а также формулируются направления проведения экспериментальных исследований для повышения срока их годности.

В методической части представлена информация об объектах исследования, реактивах, методиках приготовления различных гидрогелевых композиций, а также основных используемых в работе методах, к которым относятся вискозиметрия, спектрофотометрия, микробиологические и микроскопические исследования и т.д.

Экспериментальная часть работы включает 10 разделов. Раздел 3.1

экспериментальной части диссертационной работы посвящен исследованию влияния типа стерилизующей установки и дозы радиационного облучения на реологические свойства гидрогелевой композиции. На основании полученных результатов установлено, что для стерилизации гидрогелевых композиций более предпочтительна гамма-стерилизация, а также показано, что при производстве медицинских изделий на основе альгината натрия необходимо предотвратить резкое падение вязкости композиции, вызываемое стерилизацией большой дозой облучения, но в то же время обеспечить стерильность композиции в течение длительного срока годности. Дальнейший эксперимент направлен на решение этой сложной компромиссной задачи. В разделе 3.2 рассматриваются различные способы уменьшения общей микробной обсемененности при хранении гидрогелевой композиции до финишной стерилизации. Автор ставит задачу снизить общую обсемененность для того, чтобы можно было стерилизовать композицию в как можно более щадящих условиях. В целях уменьшения обсемененности композиции используются снижение температуры хранения, ультразвуковая обработка композиции, обработка сухого альгината натрия радиационным облучением перед приготовлением композиции, введение в композицию добавок синтетических полимеров (поливинилового спирта разной молекулярной массы, поли-N-винилпирролидона, карбоксиметилцеллюлозы). Показано, что физические методы воздействия не позволяют достичь желаемых результатов, а введение в композицию поливинилового спирта м.м. 145000 снижает микробную обсемененность, но не позволяет предотвратить падение вязкости композиции после радиационной стерилизации. В разделе 3.3 показано, что введение в гидрогелевые композиции лекарственных веществ (димексида и диоксидина) снижает их микробную обсемененность незначительно. Разделы 3.4 - 3.6 посвящены выбору и оценке эффективности стабилизирующих добавок для гидрогелевой композиции. Рассмотрена возможность использования для стабилизации микробной обсемененности и вязкости стерильной композиции

природных вспомогательных веществ (экстракты ромашки и крапивы, куркумина, мяты), серебросодержащих наночастиц в стабилизированной форме, добавок, проявляющих консервирующий эффект (сорбат калия, бензойная кислота, их смеси, мицеллярные формы консервантов на основе органических кислот – бензойной и сорбиновой, а также консервант на основе 2-феноксизтанола). Установлено, что использование в качестве добавок сорбата калия и феноксизтанола позволяет достичь поставленной цели, одновременно стабилизируя на нужном уровне как микробную обсемененность нестерильной композиции, так и вязкость стерильной композиции. В разделе 3.7 представлена разработанная автором методика «ускоренного старения» гидрогелевых композиций, предназначенная для прогнозирования срока годности лечебных материалов на их основе. Создана усовершенствованная математическая модель, описывающая рост микроорганизмов в гидрогелевой композиции до стерилизации и процесса изменения вязкости после стерилизации. С помощью разработанной методики «ускоренного старения» лечебной гидрогелевой композиции на основе альгината натрия и математического моделирования роста микроорганизмов и изменения вязкости подтверждена целесообразность использования добавок сорбата калия и феноксизтанола для повышения срока годности лечебной композиции. Разделы 3.8 – 3.10 посвящены разработке технологических режимов получения гидрогелей в зависимости от специфики их применения.

Работа завершается выводами (11 пунктов), свидетельствующими о том, что с помощью выбранных стабилизирующих добавок, которые одновременно влияют как на микробную обсемененность композиции, так и на вязкость после радиационной стерилизации, автору удалось увеличить срок годности лечебных гидрогелевых композиций на основе альгината натрия до 2 лет. Таким образом, **полученные результаты соответствуют поставленной цели диссертационной работы.**

Анализ содержания литературного обзора, методической и экспериментальной части свидетельствует о тесной взаимосвязи этих разделов диссертации и о **внутреннем единстве работы.**

Результаты работы **опубликованы** в 5-ти статьях в журналах, рекомендованных перечнем ВАК и 4-х сборниках материалов различных конференций. Вышеуказанные публикации и автореферат **соответствуют содержанию** диссертации и достаточно полно отражают его. Тема работы **соответствует заявленной научной специальности.**

Несмотря на общее хорошее впечатление от работы, по содержанию диссертации имеются некоторые замечания и вопросы:

1. При описании научной новизны диссертации в п. 3 указано «Предложены математические модели, описывающие биodeградацию композиции, вызванную микроорганизмами...». Формулировка является неудачной, поскольку скорее нужно говорить об усовершенствовании известной математической модели Бараньи – Робертса.
2. Желательно теоретическую и практическую значимость работы описывать в отдельных разделах автореферата и введения диссертационной работы.
3. На стр. 43 в табл. 3 приведены предполагаемые источники загрязнения продукции. К ним относятся различные *грам*-положительные бактерии, а также плесневые и дрожжевые грибы. Разве *грам*-отрицательные бактерии не могут загрязнять медицинские изделия?
4. В литературном обзоре на стр. 55 автор, при анализе физических и химических причин ухудшения качества медицинских изделий после радиационной стерилизации, ссылается на свою статью как на литературный источник (83. Быркина Т.С., Колаева А.В., Олтаржевская Н.Д. Способы стабилизации микробиологических и реологических

показателей лечебных депо-материалов «Колегель» // Физика волокнистых материалов: структура, свойства, наукоемкие технологии и материалы (SMARTEX-2016): XIX Междунар. науч.-практ. форум: сб. материалов. Иваново, 2016. Ч. 2. С. 51-61). Как правило, на свои публикации ссылаются при написании экспериментальной части работы.

5. Данные табл. 16 на с. 104, («Вязкость композиции, предварительно обработанной УЗ частотой  $22 \pm 2$  кГц в течение 10 минут, после стерилизации дозой 6 кГр) противоречат данным табл. 15 на с. 103 («Влияние УЗ-обработки гидрогеля на основе 7 % альгината натрия на его вязкость»). Возможно, в названии табл. 16 допущена ошибка?
6. Автор полагает, что при радиационной стерилизации деструкция альгината натрия происходит только за счет воздействия обладающих высокой энергией радикалов, образующихся при радиолизе воды. Разве деструкция полисахарида не может происходить также и непосредственно под действием высокоэнергетического  $\gamma$ -излучения? Как в таком случае можно объяснить зафиксированное в табл. 19 (с. 107) существенное падение вязкости альгинатного гидрогеля, полученного из предварительно облученного **сухого** сырья?
7. Непонятно, готовятся ли гидрогели, исследуемые в части 3.2.2, на основе индивидуальных полимеров, или на самом деле являются композициями, как их называет автор? Если это композиции, какие добавки к основному биополимеру в них используются? Если это индивидуальные полимеры, не следует называть их композициями.
8. Данные табл. 23 (с. 113) показывают, что микробная обсемененность композиции на основе альгината натрия с добавками ПВС максимально снижается при введении в неё минимального количества ПВС. С чем это связано? Может быть, обсемененность уменьшится в еще большей степени при дальнейшем снижении концентрации ПВС?
9. На стр. 123 автор объясняет отсутствие антимикробной активности растительных экстрактов в составе гидрогелевой композиции высокой

микробной обсемененностью альгината натрия. Непонятно, что имеется в виду. Неясно также, каким образом выбиралась концентрация вводимых в композицию растительных экстрактов. Почему они взяты в таком малом количестве?

10. Достаточно много неясностей в части работы, касающейся использования композиций на основе альгината натрия, содержащей серебро. Методика получения композиций приведена без ссылки на первоисточник. Непонятно, в каком виде содержится серебро. Автор называет его «серебро в наноформе». Это металлические частицы или ионы? В табл. 26 (с. 126) приводятся данные по сравнительной антимикробной активности серебра, содержащегося в геле-концентрате и композиции на основе альгината натрия. Однако содержание серебра в геле-концентрате не указано, а известно, что антимикробная активность наночастиц серебра прямо пропорциональна их концентрации. Следовательно, такое сравнение является некорректным.

Хочу отметить, что приведенные выше критические замечания носят частный, дискуссионный характер. Они не снижают общей положительной оценки работы и научной ценности результатов исследований.

### **Общее заключение по работе**

Диссертация Быркиной Татьяны Сергеевны является завершенной научно-квалификационной работой, в которой научно и технологически обоснованы способы значительного (с одного до двух лет) увеличения срока сохранения свойств лечебной гидрогелевой композиции на основе альгината натрия.

Считаю, что по всем важнейшим критериям оценки кандидатских диссертаций – актуальности поставленной задачи, научной новизне, уровню выполнения, объему научной и практической ценности полученных результатов, степени обоснованности и достоверности сформулированных

выводов и рекомендаций, полноте опубликования результатов работы и успешной апробации их – диссертационная работа Т.С. Быркиной 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 Быркина Татьяна Сергеевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата технических наук по специальности 05.17.06 – Технология и переработка полимеров и композитов.

Доктор технических наук  
по специальности 05.19.02,  
старший научный сотрудник,  
главный научный сотрудник лаборатории  
«Химия и технология модифицированных  
волокнистых материалов»,  
Федерального государственного  
бюджетного учреждения науки  
Институт химии растворов  
им. Г.А. Крестова Российской академии наук

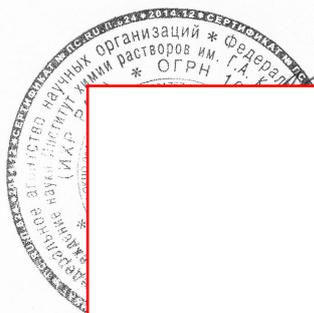


Н.П. Пророкова

12 апреля 2018 г.

*Почтовый адрес: 153045, г. Иваново, ул. Академическая, д.1  
Телефон. 8-905-155-39-32  
Электронная почта: npp238@gmail.com*

Подпись Пророковой Н.П. заверяю,  
ученый секретарь ИХР РАН, к.х.н.



К.В. Иванов

12.04.2018 г.