



УТВЕРЖДАЮ

Проректор ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева» доктор химических наук, доцент

Щербина А.А.

« 11 » ноября 2019 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева» на диссертационную работу **Черногорцевой Марины Вячеславовны** на тему **«Разработка полимерных материалов медико-биологического назначения на основе гиалуроновой кислоты и ее комплексов с хитозаном»**, представленную на соискание ученой степени кандидата технических наук по специальности 05.17.06 – Технология и переработка полимеров и композитов.

1. Актуальность темы выполненной работы

К полимерным материалам медицинского назначения, предназначенным для контакта со средой живого организма, предъявляется ряд требований, ограничивающих круг полимеров, применяемых для создания новых медицинских изделий и материалов: способность к биodeградации с образованием естественных метаболитов, биосовместимость, в том числе, биомеханическая совместимость с тканями организма, репаративная способность и различные виды биологической активности. Наличие в составе хитозана и ГК реакционноспособных групп, а также способность этих полисахаридов к образованию полиэлектролитных комплексов, позволяет получить материалы, сочетающие оптимальные биологические свойства обоих биополимеров.

Диссертационная работа Черногорцевой Марины Вячеславовны посвящена актуальной проблеме создания полимерных материалов для новых биомедицинских технологий - тканевой инженерии и регенеративной медицины.

Гиалуроновая кислота – компонент соединительной и эпителиальной тканей живых организмов, способствует эффективному протеканию репаративных процессов, а благодаря высокой влагоудерживающей способности, данный полимер широко используется в восстановительной и эстетической хирургии. Деацетилированное производное природного полимера хитина – хитозан известен рядом полезных свойств. Благодаря биосовместимости, биологической активности, биodeградабельности этот аминополисахарид применяется при разработке различных типов материалов для биотехнологии, регенеративной медицины и защиты окружающей среды.

Наличие в составе этих полисахаридов реакционноспособных групп и способность хитозана образовывать с гиалуроновой кислотой полиэлектролитные комплексы (ПЭК), делает возможным получать на их основе материалы, сочетающие биологические свойства обоих компонентов.

Как известно, полиэлектролитные комплексы на основе биополимеров участвуют во многих биохимических процессах, поэтому, разработка материалов медицинского назначения на основе ПЭК, а также новых методов переработки композиций этих полимеров, определяет **актуальность** научных работ, включая диссертационное исследование Черногорцевой Марины Вячеславовны, направленных на решение актуальных задач в области получения материалов различной физической формы и назначения и изучение технологических особенностей процесса образования ПЭК гиалуроновой кислоты и хитозана.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с Приоритетными направлениями развития науки, технологий и техники РФ в рамках Госзадания Минобрнауки РФ (проект №10.7554.2017/8.9) и грантов РФФИ №15-04-07669 и №18-29-17059, что также подтверждает актуальность работы.

2. Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа Черногорцевой М.В. построена традиционно и состоит из введения, литературного обзора, методической части, обсуждения результатов, выводов-заключения и списка цитируемой литературы, состоящего из 198 наименований. Материалы диссертации изложены на 150 страницах машинописного текста, экспериментальные данные приведены в 19 таблицах и

78 рисунках. Содержание полностью соответствует теме, целям и задачам работы.

Результаты диссертационной работы Черногорцевой М.В. докладывались на российских и зарубежных конференциях и изложены в 18 печатных работах, 6 из них опубликованы в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК, 3 – индексируются в Web of Science.

Во введении (стр. 5-11) сформулирована цель диссертационной работы и описана ее актуальность.

В первой главе («Литературный обзор», стр. 11-54), продемонстрирован современный уровень владения материалом по вопросам, затрагиваемым в экспериментальной части работы: показана актуальность применения полисахаридов гиалуроновой кислоты и хитозана для создания материалов медико-биологического назначения; для каждого из полисахаридов проведен анализ методов модифицирования с целью получения высокопористых материалов для регенеративной медицины и тканевой инженерии; изучены особенности формирования ПЭК и обозначены актуальные области применения полиэлектролитных комплексов на основе гиалуроновой кислоты и хитозана в различных областях медицины.

Вторая глава («Методическая часть», стр. 54-65), содержит описание использованных веществ, а также полное и ясное изложение объектов и методов исследования. Методы, используемые в данной работе – современные и взаимодополняемы.

Третья глава («Результаты и их обсуждения», стр. 65-135), является основной, и посвящена обсуждению результатов экспериментов, связанных с разработкой методов переработки полисахаридов гиалуроновой кислоты и хитозана в материалы медико-биологического назначения, изучению особенностей формирования структуры и свойств материалов на основе ПЭК полисахаридов.

Глава включает в себя несколько разделов: один из них посвящен исследованию свойств и особенностям гиалуроновой кислоты в солевой и Н-форме, что является необходимым этапом для определения условий образования ее комплексов с хитозаном.

В следующем разделе данной главы, проведено изучение условия образования как водорастворимых, так и нерастворимых полиэлектролитных комплексов на основе гиалуроновой кислоты и хитозана, изучены условия гелеобразования в таких системах, что является необходимым условием для выбора параметров получения различных типов материалов для хирургии, регенеративной медицины или тканевой инженерии. Описано получение нановолокнистых материалов на основе композиций гиалуроновой кислоты и хитозана, а также проведено поверхностное модифицирование хирургической шовной нити с целью придания ей повышенной биосовместимости.

Диссертационная работа представляет собой завершённое научное исследование, в котором решены все поставленные задачи, и результаты которого обоснованы и обобщены в заключении.

Автореферат в целом отражает содержание диссертационной работы.

Оформление диссертации и автореферата соответствует требованиям ГОСТ Р.7.0.11 «Диссертация и автореферат диссертации».

3. Значимость для науки результатов диссертационных исследований автора

К основным результатам диссертационной работы Черногорцевой М.В., подтверждающим **научную новизну**, можно отнести следующее:

На основании изучения взаимосвязи степени нейтрализации гиалуроновой кислоты и ее гидродинамических свойств и, впервые установлено, что стабильность вязкостных свойств уменьшается в ряду растворов с $pH\ 6,5 > 3,5 > 4,3$. Показано, что низкая стабильность растворов с $pH\ 4,3$, является результатом релаксационного процесса перераспределения плотности зарядов вдоль цепей поликислоты, приводящее к компактизации последних и снижению степени структурирования раствора.

Впервые было показано влияние ионной силы на процесс комплексообразования в растворах слабых полиэлектролитов хитозана гиалуроновой кислоты в Н-форме; это позволило выявить область гомогенности их растворов и получить гидрогели гиалуроновой кислоты и хитозана из общего растворителя.

– Особенности протекания процесса гелеобразования в водных растворах

хитозана при его сшивке дженипином в присутствии этанола были установлены в работе впервые: введение спирта влияет на реакцию взаимодействия аминогрупп с дженипином, снижая скорость реакции и, соответственно, увеличивая время начала гелеобразования в растворе хитозана. Таким образом, введение этанола может служить не только технологическим приемом, снижающим время испарения растворителя, но и способом регулирования процесса гелеобразования в растворах хитозана.

4. Значимость для производства результатов диссертационных исследований автора

Выявленные диссертантом закономерности и особенности комплексообразования хитозана с гиалуроновой кислотой, как в солевой, так и в Н-форме, наряду с разработанными технологическими принципами получения пленочных покрытий, гидрогелей, нановолокнистых материалов, широкопористых матриц для тканевой инженерии, а также методикой модифицирования хирургических шовных нитей композициями на основе комплексов гиалуроновой кислоты и хитозана в полной мере отражает **практическую значимость полученных результатов.**

Полученный нановолокнистый материал на основе поливинилового спирта, содержащий хитозан и гиалуроновую кислоту, может успешно применяться в качестве перевязочного материала; широкопористые биodeградируемые матрицы на основе нерастворимых комплексов хитозана и гиалуроновой кислоты, цитотоксичность которых доказана культивированием животных клеток, могут быть использованы в качестве подложек для выращивания живых тканей, необходимых для решения задач тканевой инженерии и регенеративной медицины. Полученная композиционная шовная нить, модифицированная гиалуроновой кислотой и хитозаном, может быть использована в общей хирургии, для ушивания послеоперационных ран.

Разработанные Черногорцевой М.В. методы переработки полимерных материалов могут представлять интерес для организаций, занимающихся разработкой, получением и использованием полимерных материалов медико-биологического назначения (Федеральном исследовательском центре биотехнологии РАН, Институт биоорганической химии РАН). Основные технологические принципы модифицирования покрытия хирургической шовной

нити могут быть использованы для создания материалов в области терапевтической косметологии, эстетической и клинической медицины в России и странах СНГ на базе компании MARTINEX.

5. Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

В целом, результаты данной работы могут быть использованы при проведении научно-исследовательских работ при реализации магистерских программ и программ аспирантуры, связанных с технологией получения 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, Институте синтетических полимерных материалов имени Н.С. Ениколопова РАН, Институте биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Федеральном исследовательском центре биотехнологии РАН.

6. Замечания

По диссертационной работе Черногорцевой М.В. имеются следующие замечания:

1. При получении широкопористых матриц на основе нерастворимого комплекса гиалуроновая кислота-хитозан, при поверхностной модификации матрикса и модифицированием в объеме, указано, что использовались образцы биополимеров разной молекулярной массы. Однако, автор, так и не делает окончательный выбор, при какой молекулярной массе того или иного полимера, степень выживаемость клеток – выше? Такой же вопрос относится и к выбору типа сшивающего реагента. Влияет ли токсичность глутарового альдегида на выживаемость клеток?

2. В работе указывается, что модифицированная шовная нить может быть использована в качестве хирургического материала, однако, не приводятся данные по прочности и упругим характеристикам полученного материала, что важно для определения области применения.

3. На стр. 112 приводятся данные получения гидрогелей из смеси гиалуроновая кислоты и хитозана, сшитой диглицидиловым эфиром 1,4 бутандиола полученных в кислой среде – утверждать, что полученный материал

содержит ПЭК полисахаридов недостаточно оснований. Кроме того, степень набухания данного образца (рис.65), растет неравномерно, что также может указывать разную степень сшивки фрагментов гидрогеля, и их различное поведение в процессе набухания.

В целом приведенные замечания не влияют на общую положительную оценку работы.

Диссертационное исследование является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена задача направленного регулирования свойств полимерных материалов на основе полисахаридов хитозана и гиалуроновой кислоты и их ПЭК, имеющее важное значение для технологии переработки биополимеров.

Рассмотренные в диссертации Черногорцевой М.В. задачи охватывают вопросы, включенные в паспорт специальности 05.17.06 - Технология и переработка полимеров и композитов в части формулы: п. 2 - Физико-химические основы технологии получения и переработки полимеров, композитов и изделий на их основе, включающие стадии синтеза полимеров и связующих, смешение и гомогенизацию композиций, изготовление заготовок или изделий, их последующей обработки с целью придания специфических свойств и формы. В части области исследований: 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, вулканизация каучуков, отверждение пластмасс, синтез сетчатых полимеров.

По актуальности, новизне, уровню выполнения, объему, научной и практической ценности полученных результатов диссертационная работа 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.).

Соискатель Черногорцева Марина Вячеславовна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата технических наук по специальности 05.17.06 – Технология и переработка полимеров и композитов.

Доклад соискателя был заслушан и обсужден на заседании кафедры биоматериалов ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева» 01.11.2019 г., протокол № 3.

Заведующий кафедрой
биоматериалов,
доктор химических наук, профессор



Штильман М. И.

Подпись Штильмана Михаила Исааковича заверяю:

Ученый секретарь Российского химико-технологического университета имени Д.И. Менделеева
к.т.н., доцент



Калинина Н.К.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева»

Адрес: 125047, Москва, Миусская пл., д.9

Телефон: +7 (499) 978-86-60

e-mail: pochta@muctr.ru