

УТВЕРЖДАЮ
Ректор ФГБОУ ВО «ИВГПУ»

Д.т.н., доцент, Е.В. Румящев

Подпись

2022 г.

Печать

ОТЗЫВ

ведущей организации ФГБОУ ВО «Ивановский государственный политехнический университет» на диссертационную работу Фидоровской Юлии Сергеевны на тему "Разработка лечебных материалов на биополимерной основе комплексного действия для лечения инфицированных ран», представленную на соискание ученой степени кандидата технических наук по специальности 05.17.06 – Технология и переработка полимеров и композитов.

1. Актуальность темы выполненной работы

Диссертационная работа Фидоровской Юлии Сергеевны посвящена разработке биополимерных материалов для лечения гнойных ран с целью повышения эффективности проводимого лечения и улучшения качества жизни пациентов, т.е. направлена на улучшение качества жизни людей, страдающих от различных заболеваний и нуждающихся в медицинской помощи. Оказание помощи больным людям всегда является **актуальной задачей** для отечественного здравоохранения.

Исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями науки, технологии РФ и исследованиями по реализации плана Национальной технологической инициативы (дорожная карта «Хелстнет») в рамках задания ФГБУ «Фонд содействия инновациям», что подтверждает актуальность работы.

2. Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа Фидоровской Ю.С. построена по традиционной схеме и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы, включающего 175 наименований. Работа изложена на 176 страницах печатного текста и содержит 50 рисунков и 32 таблицы. Стиль изложения четкий, ясный и логичный.

Во «Введении» автор подчеркивает актуальность и цели исследовательской работы, раскрывает и научную новизну, и практическую значимость.

В главе «Литературный обзор» достаточно полно рассмотрена литература, посвященная изучаемой проблеме. Объяснены особенности протекания стадий раневого процесса, происходящих изменений в ране, и, на основании этих данных, проанализированы существующие методы создания лечебных материалов и предложены новые подходы к ним. Наибольшее внимание уделено рассмотрению применения различных полимеров в раневых покрытиях, их выбору для конкретных целей, что справедливо оценено как одно из эффективных современных научных направлений разработки лечебных материалов.

При анализе полимеров, используемых для создания лечебных материалов местного направленного действия, основное внимание уделено биополимерам, т.е. полимерам природного происхождения, получаемым по максимально экологичным «зеленым» технологиям. Именно на их использование ориентирован диссертант, детально рассматривая вопрос выбора полимеров, а также иммобилизации в них лекарственных препаратов. Для такого анализа автору потребовались хорошие знания химии полимеров и физической химии, которые Ю.С. Фидоровская продемонстрировала в своей работе. Аргументирован выбор альгината натрия - соли альгиновой кислоты, содержащей в составе необходимые для заживления ран микроэлементы.

Проведен детальный анализ современных ферментных и антимикробных препаратов, оказывающих эффективное лечебное воздействие на гнойные

раны. Исходя из специфики раневого процесса на I-II стадии, рассмотрены принципы выбора ферментных препаратов и проанализированы перевязочные материалы, их содержащие. Отражены актуальные проблемы, возникающие в процессе применения нативных форм ферментов, широко используемых сегодня клиницистами, а также наиболее эффективные решения по стабилизации их протеолитической активности.

Особый интерес представляет анализ диссертантом литературных источников, посвященных использованию соли серебра как антисептика и образованию наночастиц этого металла, что повлияло на его обоснованный выбор как антимикробного препарата для данного исследования. Анализ литературы позволил четко сформулировать цели исследования и пути их достижения.

Глава «Методическая часть» содержит описание примененных методических подходов и анализ материалов, необходимых для выполнения работы на современном уровне. Особый интерес представляет разработанная Ю.С. Фидоровской оригинальная экспресс-методика с использованием коллагена в рамках воссоздания модели раневого отделяемого, направленная на проведение качественной оценки эффективности ферментного препарата в присутствии нитрата серебра. В работе использованы современные методы анализа деформационных свойств и текучести полимерной основы разрабатываемых изделий, позволяющие провести исследование реологического состояния композиции, изменений, происходящих при нагрузках, возникающих, например, в технологическом процессе при осуществлении печати (оценка тиксотропности), что дает возможность научно обосновать требования к свойствам композиции. Приведены методики, позволяющие оценить возможное влияние введения активных и вспомогательных компонентов на реологию композиции. Представлены используемые в работе разные способы оценки активности ферментов, такие как метод Кунитца, Ансона, позволяющие проводить анализ с учетом особенностей области применения изделий и вероятных факторов

инактивации.

Третья глава «Результаты и обсуждение» посвящена экспериментальным данным, полученным в ходе проведения исследования. Глава содержит результаты изучения реологических свойств биополимеров, выбора их необходимой концентрации в рамках разработки технологического процесса получения конечного лечебного гидрогеля. Отражены данные по выбору и изучению ферментных препаратов и оценки их протеолитической активности в зависимости от компонентов композиции и условий проведения технологического процесса. Особый интерес представляют результаты изучения образования наночастиц серебра, сформированных в среде биополимера-восстановителя альгината натрия. Отражена специфика взаимодействия активных компонентов - нитрата серебра и фермента папаина, а также решение задачи по сохранению активности каждого из них. Современными методами исследования (зондовая микроскопия, спектрофотометрия, метод динамического рассеяния света) доказано восстановление в среде альгината натрия ионов серебра до наноформы и одновременное присутствие в лечебной композиции нано- и ионной форм серебра, обеспечивающих активное антимикробное действие создаваемого материала.

Автором проведен анализ требуемых для лечебной аппликации свойств текстильного материала, который защищает рану от внешнего воздействия, служит «депо» для биополимеров и препаратов, одновременно обеспечивает пролонгированное поступление препаратов в рану и гемостатический эффект, что подтверждают соответствующие испытания. Оценена специфика иммобилизации фермента в полимере в рамках разработанной технологии, оценены достоинства и недостатки разных способов иммобилизации, для чего доказательно использованы различные методы (методы определения протеолитической активности). Это позволило диссертанту выбрать наиболее рациональный способ стабилизации протеолитической активности фермента папаина, а также грамотно провести количественную оценку эффективности

разработанных изделий. Особый интерес представляет предложенное технологическое решение, заключающееся в отдельной предварительной иммобилизации активных компонентов в полимерах и позволяющее стабилизировать активность каждого из них. Это решение, обладающее новизной, оформлено в качестве заявки на патент (приоритет от 10.08.2021)

Диссертационная работа представляет собой завершенное научное исследование, в котором отражены решения всех поставленных задач, результаты которого обоснованы и представлены в заключении.

Автореферат отражает содержание диссертационной работы. Оформление диссертации и автореферата соответствует ГОСТ Р.7.0.11 «Диссертация и автореферат диссертации».

3. Значимость для науки результатов диссертационных исследований автора. В диссертационной работе Фидоровской Ю.С. **значимость для науки** отражена в следующих результатах:

Обоснован выбор протеолитического фермента, применяемого для воздействия на гнойное отделяемое ран, исходя из особенностей разрабатываемого технологического процесса, а также физико-химической стабильности субстанции фермента. Аргументирован выбор для данной композиции, применяемой для лечения гнойных ран, противомикробного препарата нитрата серебра. Отражена целесообразность применения биополимерной основы альгината натрия как среды для активации регенерационных процессов в ходе лечения ран, так и среды для восстановления Ag^+ до наноформы и усиления антимикробных свойств. Доказана целесообразность физической иммобилизации фермента папаина, стабилизирующая его протеолитическую активность, а также введение препарата $AgNO_3$ в альгинат натрия. С помощью спектрофотометрии, а также зондовой микроскопии установлено образование наночастиц серебра (в том числе в присутствии фермента папаина), что позволяет применять антимикробный компонент в минимальном количестве (0,05%), добиться нужных антимикробных свойств и сохранить активность каждого из

компонентов. Разработана научно-обоснованная технология получения лечебного гидрогеля и текстильной аппликации, содержащей одновременно протеолитический фермент и нитрат серебра, заключающаяся в предварительной иммобилизации этих компонентов в полимерах (папаин – в гидроксипропилметилцеллюлозе, AgNO_3 - в альгинате натрия), исполняющих функции защитных коллоидов.

4. Значимость для производства результатов диссертационных исследований автора

Выявленные диссертантом пути решения научных и технологических задач в рамках получения медицинских изделий для лечения гнойных ран в полной мере отражают значимость исследовательской работы для производства. Ранозаживляющие материалы, полученные согласно разработанной технологии, позволяют расширить линейку средств, применяемых в терапии гнойных ран. Проведенные санитарно-гигиенические и токсикологические испытания подтверждают безопасность разработанных изделий, а представленная документация (декларация соответствия) позволяет осуществлять реализацию продукции.

Разработанные диссертантом лечебный гидрогель и текстильная аппликация уже выпускаются ООО «Колетекс».

5. Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Разработанная в диссертации нормативная (ТУ), технологическая (технологический регламент ТР 26943035-01-2021), эксплуатационная (инструкция по применению) документация на медицинские изделия для лечения гнойных ран свидетельствует о возможности осуществления производства лечебного гидрогеля и текстильной аппликации, содержащей одновременно протеолитический фермент и нитрат серебра, в условиях ООО «Колетекс». Наличие декларации о соответствии (ЕАЭС N RU Д- RU.PA01.B.83945/22) представленной продукции требованиям технического регламента Таможенного союза (ТР ТС 009/2011) делает возможным

реализацию произведенной продукции.

Полученные в диссертационной работе данные следует учитывать при разработке методики лечения гнойных ран с применением композиционных лечебных изделий, содержащих протеолитический комплекс латекса папайи.

6. Замечания

По работе имеются следующие вопросы и замечания:

1. Используемое диссертантом выражение «зондовая электронная микроскопия» является некорректным, т.к. зондовая и электронная микроскопия относятся к разным группам методов. Судя по приведенным рисункам, в работе речь идет об атомно-силовой микроскопии, которая является зондовым методом.
2. Автор считает, что образование в композиции наночастиц серебра расширяет спектр ее биологического действия. В таком случае возникает вопрос: каков механизм антимикробного действия наночастиц серебра и чем он отличается от антимикробного действия ионов серебра? Ведь, как известно, большинство исследователей полагает, что биологически активные металлсодержащие наночастицы, благодаря значительной площади поверхности, просто образуют очень большое количество катионов, обладающих антимикробным действием.
3. Имеются ли у диссертанта данные, позволяющие сравнить антимикробную активность систем, содержащих только нитрат серебра, и систем, в которых содержится нитрат серебра и образовавшиеся наночастицы серебра (даже если у этих систем разные рН)?
4. С чем автор связывает положительное влияние гидроксипропилметилцеллюлозы на протеолитическую активность папаина в процессе γ -стерилизации композиции?
5. Почему эксперимент, выявивший образование в щелочной среде наночастиц серебра, проводился в присутствии только альгината натрия, а не

смеси его с гидроксипропилметилцеллюлозой?

Поставленные вопросы и сделанные замечания не изменяют положительного мнения о диссертационной работе

Таким образом, представленная диссертация является научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных автором исследований получены результаты, совокупность которых можно квалифицировать как решение научной задачи обоснования и разработки состава биополимерных медицинских изделий пролонгированного действия на текстильной и гидрогелевой основе для комплексного лечения инфицированных ран на I-II стадиях раневого процесса, вносящей значимый вклад в развитие физико-химических основ создания новых полимерных материалов медицинского назначения.

Рассмотренные в диссертации вопросы соответствуют областям исследований, включенных в паспорт специальности 05.17.06 – Технология и переработка полимеров и композитов, а именно: п. 3. - Исследование физико-химических свойств материалов на полимерной основе...; в области исследований п. 2 - Полимерные материалы и изделия; ...получение композиций, прогнозирование свойств...

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 Фидоровская Юлия Сергеевна заслуживает присуждения 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 естественных наук и техносферной безопасности Ивановского

государственного политехнического университета

название структурного подразделения организации (кафедра, лаборатория, отдел)

27 апреля 2022 г., протокол № 11.

дата

Председатель заседания

член-корреспондент РААСН,

д.т.н., профессор, заведующий кафедрой ЕНиТБ

В.Е. Румянцева

Подпись Румянцевой В.Е. заверяю:

Ученый секретарь Ученого совета

ФГБОУ ВО «ИВГПУ»

д.т.н., профессор



Н.А. Грузинцева

Федеральное государственное бюджетное

Учреждение высшего образования

«Ивановский государственный

политехнический университет»

(ФГБОУ ВО ИВГПУ)

153000, г. Иваново, Шереметевский пр., 21

Телефон: +7 (4932) 41-75-09

rector@ivgpi.com

npp238@gmail.com