

ОТЗЫВ

официального оппонента Зеленецкого Александра Николаевича
на диссертационную работу Гумниковой Валерии Игоревны
«Синтез диальдегиддекстрана и диальдегидкарбоксиметилцеллюлозы и их
химические превращения», представленную на соискание учёной степени
кандидата химических наук по специальности 02.00.06 –
Высокомолекулярные соединения.

В последние десятилетия большое внимание уделяется разработке новых полимерных материалов для медицины, в том числе восстановительной хирургии. Подбор полимеров-носителей и их связывание с физиологически активными веществами для создания полимерных костнозамещающих композиций, несомненно, является актуальной задачей. В настоящее время большое количество полисахаридов используют в медицинских целях в качестве носителей физиологически активных веществ. Однако не все из них удовлетворяют жестким требованиям, которые предъявляются к материалам, длительное время находящимся в организме человека. Поэтому поиск доступных и удобных полимеров-носителей, сочетающих в себе необходимые свойства, представляется своевременной и интересной работой, как с химической, так и с практической точки зрения.

Выбор диссидентом диальдегиддекстрана и диальдегидкарбоксиметилцеллюлозы в качестве полимеров-носителей закономерен, поскольку наличие карбонильных групп дает возможность присоединения веществ, имеющих в своем составе первичную аминогруппу, включая белки и физиологически активные пептиды. Результатом такого взаимодействия являются белково-полисахаридные привитые полимеры, которые легко распадаются в организме даже без участия ферментов с выделением в кровоток физиологически активного пептида, способствующего ранозаживлению.

Научная новизна и обоснованность результатов не вызывают сомнений, выводы полностью соответствуют содержанию работы.

Диссертация Гумниковой В.И. состоит из Введения, Литературного обзора, Обсуждение результатов, Экспериментальной части, Выводов, Списка

использованной литературы и Приложения. Общий объем работы составляет 137 страниц и содержит 59 рисунков, 12 таблиц и 15 схем.

Введение.

В этом разделе диссертант четко сформулировал цели и задачи научной работы, ее актуальность, определил ее основные направления. Благодаря аргументировано написанному введению, вся последующая работа носит четко структурированный характер.

Литературный обзор состоит из 4 основных разделов. Его построение является закономерным и отвечает поставленной цели. Автор, безусловно, выбрал логическое изложение научных работ и патентов по теме диссертации, последовательно освещая научные и практические достижения по каждому из направлений, делая четкие выводы о дальнейших перспективах развития.

В разделе 1.1 «Полисахариды, применяемые в качестве полимеров-носителей биологически активных веществ» детально описаны применяемые в настоящее время в медицине полисахариды, способы их синтеза, и проанализированы их преимущества и недостатки. Большое внимание уделено применению полисахаридов в качестве веществ, замедляющих биодеградацию белков и присоединению белков к окисленным полисахаридам (главы 1.1.5, 1.1.6). Логическим продолжением литературного обзора в свете представленной задачи является раздел 1.2, посвященный костнозамещающим материалам, их составу, свойствам и требованиям, предъявляемым к ним. Очень информативны Разделы 1.3 – Строение костной ткани и 1.4 – Регулирование скорости биодеградации. В этих разделах автором подробно описаны все процессы, протекающие при reparации кости и обоснована необходимость регулирования скорости биодеградации костнозамещающего материала.

Текст литературного обзора иллюстрируется ссылками, включая публикации в научных журналах, монографии и патенты как ранние, так и появившиеся в последнее десятилетие.

Обсуждение результатов включает 10 разделов, каждый из которых освещает последовательно решение поставленной диссертантом задачи:

- синтез и изучение химического строения диальдегиддестрана и диальдегидкарбоксиметилцеллюлозы. Диссертантом выбран оптимальный метод получения исходных соединений – диальдегидполисахаридов – для использования их в дальнейшем в качестве полимеров-носителей – это гомофазное периодатное окисление по реакции Малапрада. Проведен целый ряд экспериментов по синтезу диальдегидполисахаридных производных различных степеней окисления. С помощью ЯМР ^{13}C спектроскопии описаны состав и строение полученных продуктов. Автором установлено, что звенья окисленных диальдегидполисахаридов, как в растворе, так и в твердом виде, являются замкнутыми в циклы.

- изучение влияния структуры основной цепи сополимеров на скорость периодатного окисления и молекулярно-массовые характеристики, а также исследование фракционной неоднородности полимеров являются одними из ключевых разделов работы. Показано, что окисление карбоксиметилцеллюлозы происходит в 35 раз медленнее, чем окисление дексстрана. Такое значительное замедление реакции окисления автор связывает с наличием карбоксильной группы, которая может образовывать водородную связь с одной из гидроксильных групп звена карбоксиметилцеллюлозы, участвующей в окислении.

- крайне важным является изучение молекулярно-массовых характеристик синтезированных диальдегидполисахаридов. Установлено, что молекулярная масса уменьшается со временем реакции и не зависит от степени окисления полимера. В ходе дальнейшего исследования ключевых характеристик полимеров диссертантом изучена фракционная неоднородность полученных соединений. Это исследование имеет большое практическое значение. От фракционной однородности полимеров-носителей зависит равномерность распределения физиологически активных веществ по фракциям, что определяет стабильность свойств полученных на их основе материалов для

замещения костной ткани. Изучение фракционной однородности проведено с помощью метода гельпроникающей хроматографии. Автором найдены условия получения фракционно-однородных полимеров.

- следующая глава посвящена исследованию присоединения белков к полученным полимерам. В этой части автор вновь продемонстрировал хорошее владение, как тонким синтезом, так и способностью точного интерпретирования его результатов с помощью современных методов анализа. На примере модельной реакции с п-аминоазобензолом автором установлено, что взаимодействие диальдегидполисахаридов с аминами происходит в мольном соотношении 1:1, и образуется циклический продукт. **В качестве замечания к этой части работы следует отметить, что автором недостаточное внимание уделено изучению свойств полимеров, полученных в реакции модельного присоединения (стр. 75-79).** Синтезированные сополимеры слабо охарактеризованы: не приведены их молекулярно-массовые характеристики, результаты гельпроникающей хроматографии и масс-спектроскопии.

- логическим продолжением вышеописанных стадий работы является создание костнозамещающих композиций различного состава на основе синтезированных полимеров. Далее методами *in vitro* и *in vivo* проведены исследования важнейших для костнозамещающих материалов свойств: биодеградации и остеокондуктивных свойств. Установлено, что диальдегидполисахариды по-разному замедляют биодеградацию костнозамещающего материала: диальдегиддекстран в 3 раза, адильдегидкарбоксиметилцеллюлоза – в 10 раз. Добавление в состав композиции производного циклотрифосфазенов уменьшает скорость ферментативного гидролиза и биодеградации более чем в 100 раз. Однако результаты опытов по подкожной имплантации показали, что в присутствии производного циклотрифосфазенов происходит интенсивное нагноение и неуправляемая воспалительная реакция на первой стадии пребывания образца в организме, а диальдегидполисахариды такой негативной реакции не вызывают.

Результаты исследования остеокондуктивных свойств в опытах *in vivo* явились подтверждением предложенного подхода к регулированию остеокондуктивных характеристик и показали положительный результат при сращивании кости. Несомненно, полученные полимерные композиции могут быть использованы при решении практических задач в области химии и биотехнологии в целях создания материалов для восстановительной хирургии.

Автор установил бесспорную практическую ценность диальдегидполисахаридов как полимеров-носителей физиологически активных веществ и ингибиторов биодеградации костнозамещающих материалов, однако **в работе не исследованы их механические свойства. Не были проведены исследования механических характеристик имплантата и не изучена зависимость прочности полученных костнозамещающих материалов от степени их биодеградации в организме.**

Экспериментальная часть написана в традиционной манере и не вызывает сомнений в тщательности проведенной работы. Диссертантом приведены описания используемых компонентов со всеми данными, отражающими их характеристики. Как уже было указано выше, автор прекрасно владеет спектральными методами анализа, гельпроникающей хроматографией, что также отражено в экспериментальной части.

Конечно, в тексте присутствуют некоторые стилистические ошибки и ряд неточностей при оформлении. Однако, все указанные недостатки никоим образом не умаляют достоинств работы.

Автореферат диссертации в полной мере отражает основное содержание, научную новизну, практическую значимость, выводы и другие ключевые моменты работы.

Основные результаты изложены в 8 печатных работах, из них 3 публикации в изданиях, рекомендованных ВАК, и 5 в материалах всероссийских и международных конференций.

Результаты диссертационной работы представляют интерес для ведущих научно-исследовательских организаций и ВУЗов России (ИСПМ

им. Н. С. Ениколопова РАН, ИНЭОС РАН, ЦИТО им. Н. Н. Приорова, МГУ им. М. В. Ломоносова, МИТХТ им. М. В. Ломоносова и др.)

По актуальности, научной новизне, практической значимости, достоверности и обоснованности полученных результатов, выводам и рекомендациям диссертационная работа полностью отвечает требованиям пунктов 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК Минобрнауки РФ (Постановление Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842), предъявляемым к кандидатским диссертациям, и соответствует паспорту специальности, а Гумникова Валерия Игоревна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.06 – Высокомолекулярные соединения.

Официальный оппонент
заведующий лабораторией
твердофазных химических реакций
ФГБУН Института синтетических полимерных
материалов им. Н. С. Ениколопова РАН
доктор химических наук, профессор

А. Н. Зеленецкий

Подпись А. Н. Зеленецкого удостоверяю
Ученый секретарь ИСПМ РАН, к.х.н.

Т. В. Попова



Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт синтетических полимерных материалов им. Н.С. Ениколопова Российской академии наук
117393, Москва, ул. Профсоюзная, 70
Телефон: +7 (495) 332 58 45; e-mail: anzel@ispm.ru