

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального государственного  
бюджетного учреждения науки  
Института нефтехимического синтеза  
им. А. В. Топчиева РАН

академик



С. Н. Хаджиев

«23 » января 2015 г.

## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

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.

Выбранная диссидентом тема исследования представляет значительный научный интерес в области химии высокомолекулярных соединений и практически актуальна для разработки материалов, используемых в восстановительной хирургии. Диссертационная работа Гумниковой В. И. посвящена синтезу диальдегиддекстрана и диальдегидкарбоксиметилцеллюлозы, получаемых периодатным окислением полисахаридов по реакции Малапрада, и разработке на их основе материалов биомедицинского назначения, содержащих ковалентно-связанные физиологически активные пептиды. Повышенный интерес к полимерным композитам на основе биоразлагаемых полимеров обусловлен дефицитом костнозамещающих материалов, который особенно остро ощущается в трансплантологии в последние годы. Он возник в результате изменения в законодательстве большинства стран мира, регламентирующего применение в хирургии биоматериалов животного происхождения. Запреты коснулись всех видов биопротезов, в особенности материалов для замещения костной ткани, традиционно получаемых из бычьей кости. Осознания высокого риска возникновения устойчивых к стерилизации вирусных и прионных инфекций

при применении имплантатов животного происхождения вызвало новую волну исследований в области медицинских полимеров.

Требования, предъявляемые к материалам для замещения костной ткани, находящимся в контакте с кровью, разнообразны. Их невозможно удовлетворить, используя только один полимер. Для получения приемлемых результатов по биосовместимости требуется создание многокомпонентных синтетических композиционных материалов. При этом необходимо подобрать подходящий полимер-носитель физиологически активных веществ, изучить его химическое строение и другие свойства, влияющие на характеристики материала. В качестве полимеров-носителей для исследования автором выбраны два широко известных полисахарида: диальдегиддекстран и диальдегидкарбоксиметилцеллюлоза. Диальдегид-полисахариды часто используют в качестве носителей водорастворимых лекарственных средств, однако их применение в качестве основы биоразлагаемых имплантатов исследовано слабо, поэтому выбор объекта исследования представляется весьма обоснованным.

Диссертация написана доступным языком и аккуратно оформлена. Работа построена по классической схеме и изложена на 137 страницах, содержит 59 рисунков, 12 таблиц и 15 схем. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, списка использованной литературы, включающего 81 наименование, и приложения, содержащего описание методов испытания биологических свойств синтезированных материалов. В экспериментальной части автор подробно описывает способы синтеза и широкий спектр методов исследования синтезированных полимеров.

В обзоре литературы автором проведен анализ основных имеющихся публикаций и представлено обоснование актуальности выбранной темы. Описаны основные свойства диальдегидполисахаридов, способы их синтеза и области применения. Кроме этого подробно рассмотрены основные регуляторные требования к составу и свойствам костнозамещающих

материалов. Это позволило автору обосновать выбор объектов и методов исследования и сформулировать его задачи.

В обсуждении результатов представлен экспериментальный материал, полученный с использованием разнообразных методов синтеза и исследования полисахаридов. Автором применен широкий спектр современных физико-химических методов исследования полимеров, результаты которых надежно интерпретированы и детально обсуждены. Среди основных достижений работы можно отметить установление химического строения окисленных звеньев диальдегиддекстрана и диальдегидкарбоксиметилцеллюлозы. Автором впервые показано, что диальдегидполисахариды существуют в виде замкнутых циклов, как в растворе, так и в твердых образцах.

При исследовании реакции периодатного окисления установлено значительно более медленное (в 35 раз) окисление карбоксиметилцеллюлозы по сравнению с декстраном. Диссертантом предложено объяснение этого явления, связанное с образованием водородной связи между карбоксильной группой и одним из вицинальных гидроксилов ангидроглюкозного звена, хотя прямых спектральных свидетельств образования такой связи получено не было.

Описаны возможные побочные реакции, протекающие при окислении полисахаридов, включая гидролиз основной цепи, влияющий на молекулярно-массовые характеристики полимера-носителя. Оценена скорость гидролиза окисленных полисахаридов в кислой и щелочной средах.

Большое внимание в работе уделено исследованию молекулярно-массовых характеристик и фракционной однородности полисахаридов. От этих характеристик напрямую зависит стабильность их биологических свойств и физиологической активности полимерных лекарств на их основе.

С использованием модельного соединения п-аминоазобензола изучено строение продуктов реакции присоединения белков к носителям. Автором установлено, что только одна молекула амина способна связываться с окисленным сахаридным звеном с образованием циклического продукта.

В заключительной части обсуждения результатов диссертантом предложена концепция создания нового биоразлагаемого композита для

замещения костной ткани на основе полученных диальдегидполисахаридов. Материал способен выделять в кровоток два физиологически активных вещества, а именно, инсулин и коллаген. Биодеструкция образцов с различным составом была исследована в опытах *in vitro* (по изменению скорости выхода оксипролина из коллагена под действием фермента коллагеназы) и *in vivo* (проводили на модели подкожной имплантации крысам). Результаты опытов показали, что диальдегидкарбоксиметилцеллюлоза способствует замедлению биодеструкции в 10 раз, а гекса-[ $\mu$ -карбоксилфенокси]циклотрифосфазен более, чем в 100 раз, однако вызывает нагноение. Остеокондуктивные свойства были изучены на модели костного анастомоза большеберцовой кости крысы. Опытные образцы не вызывали значительного нагноения, а в рентгеновских снимках наблюдалась начальная стадия сращивания кости.

Научная новизна данной диссертационной работы заключается в следующем:

1. Получены новые биоразлагаемые композиты на основе диальдегиддекстрана и диальдегидкарбоксиметилцеллюлозы для использования в качестве костнозамещающих материалов.

2. Обнаружено, что карбоксиметилцеллюлоза окисляется в 35 раз медленнее по сравнению с декстраном.

3. Показано, что молекулярная масса изученных полисахаридов уменьшается с увеличением времени реакции периодического окисления, и не зависит от степени его окисления.

4. Доказано существование окисленных звеньев в виде циклических полуацеталей как в растворе, так и в твердых образцах диальдегидполисахаридов.

5. Синтезированы физиологически активные полимеры, содержащие инсулин, ковалентно связанный с диальдегидкарбоксиметилцеллюлозой, и коллаген, модифицированный диальдегиддекстраном, являющийся моделью присоединения костных морфогенетических белков.

6. Найдены условия получения фракционно-однородных полимеров – продуктов ковалентно связанного инсулина с диальдегидкарбоксиметилцеллюлозой.

7. Обнаружен эффект замедления скорости биодеструкции коллагена при его химической модификации остатками обоих исследованных полисахаридов.

Практическая значимость работы заключается в разработке способа контролируемого периодатного окисления полисахаридов различного строения с сохранением молекулярно-массового распределения исходных полимеров. Синтезированные образцы биоразлагаемых костнозамещающих материалов, которые прошли две стадии биологических испытаний на модели подкожной имплантации и критического анастомоза большеберцовой кости крысы в ЦИТО им. Н. Н. Приорова. Полимерный композит позволяет осуществить выделение лекарств пептидного типа и контролировать скорость биодеструкции и замещения собственной костной тканью. Несомненно, созданные полимерные композиции могут быть рекомендованы для использования в качестве основы для костнозамещающих материалов и дальнейших научных исследований в этой области. Значительное количество качественных фотографий опытов на животных, приведенных в работе, подтверждает живой интерес автора к практическому внедрению ее разработок.

Диссертационная работа не лишена некоторых недостатков.

1. Не вполне удачно название работы, поскольку периодатное окисление декстрана и карбоксиметилцеллюлозы проводилось и ранее, и вовсе не изучение кинетики или механизма химических превращений этих полимеров было основной задачей автора. Точнее было бы «Биодеградируемые костнозамещающие композиты на основе ...».
2. Обзор литературы носит характер популярного введения в ряд проблем биотехнологии, что не позволяет компактно сформулировать цели и задачи работы в области химии высокомолекулярных соединений. Недостаточно полным представляется анализ литературы – в списке приведена всего 81 ссылка.
3. Результаты выглядели бы более убедительно, если бы в работе была изучена кинетика выделения физиологически активных веществ из полимера-носителя и их структура. Неясно также, в каком виде, гликозилированном или

негликозилированном, происходит выделение белка в кровоток и как происходит расщепление основной цепи полимеров-носителей в процессе биодеструкции.

4. Также в диссертации присутствуют небрежности в оформлении рисунков (№ 15 и № 16 – стр. 69 и 71) и некоторое количество опечаток (стр. 75, 93, 110 и др.), не мешающих восприятию работы. Вряд ли стоит называть новые композиты «полностью синтетическими» (стр. 8), поскольку они содержат природные полимеры как растительного, так и животного происхождения.

Отмеченные выше недостатки не снижают общего положительного впечатления от рецензируемой диссертации.

Работа прошла апробацию на международных конференциях. Всего по результатам работы опубликовано 8 печатных работ, из них 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК.

Общие выводы по результатам работы обоснованы, полностью соответствуют ее целям и задачам.

Научные результаты могут быть использованы при решении практических задач в области биотехнологии для создания материалов для восстановительной хирургии. Результаты представляют интерес для ведущих научно-исследовательских организаций и ВУЗов России (ЦИТО им. Н. Н. Приорова, НИИ ФХМ ФМБА России, МГУ им. М. В. Ломоносова, РХТУ им. Д. И. Менделеева и др.).

Автореферат и публикации автора отражают основное содержание диссертации, в том числе научную новизну, практическую значимость и выводы.

Диссертация соответствует паспорту заявленной специальности 02.00.06 – Высокомолекулярные соединения в части «Целенаправленная разработка полимерных материалов с новыми функциями и интеллектуальных структур с их применением, обладающих характеристиками, определяющими области их использования в заинтересованных отраслях науки и техники».

Можно заключить, что диссертационная работа Гумниковой В. И. является завершенной научно-квалификационной работой, в которой получены

новые научные результаты, имеющие существенное значение для химии высокомолекулярных соединений, она выполнена на современном научном уровне и отвечает всем требованиям п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», предъявляемым к кандидатским диссертациям в области химических наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.06 – Высокомолекулярные соединения.

Доклад Гумниковой В.И. по материалам диссертационной работы был заслушан и обсужден на заседании коллоквиума лаборатории модификации полимеров им. Н.А. Платэ (№ 21) ИНХС РАН 23 января 2015 г., протокол № 1.

Заведующий лабораторией модификации полимеров (№ 21)  
Федерального государственного бюджетного учреждения науки  
Ордена Трудового Красного Знамени  
Института нефтехимического синтеза им. А. В. Топчиева  
Российской академии наук (ИНХС РАН)  
доктор физико-математических наук

Кудрявцев Ярослав Викторович

Институт нефтехимического синтеза им. А. В. Топчиева Российской академии наук.  
119991, ГСП-1, Москва, Ленинский проспект, 29. Тел. (495) 955 42 01, факс (495) 633 85 20,  
e-mail: tips@ips.ac.ru

Подпись д. ф.-м. н. Я. В. Кудрявцева заверяю

## Ученый секретарь ИНХС РАН



K.X.H

Калашникова Ирина Сергеевна