

УТВЕРЖДАЮ

Директор Федерального
государственного бюджетного
учреждения науки Институт
синтетических полимерных
материалов им. Н.С.
Ениколопова
академии наук

Озерин А. Н.

«10» августа 2017 г.



ОТЗЫВ
ведущей организации

на диссертационную работу Артюхова Александра Анатольевича «Сшитые гидрогели поливинилового спирта и их биомедицинское применение», представленную на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 03.01.06 - биотехнология (в том числе бионанотехнологии) и 02.00.06 –Высокомолекулярные соединения

Предложенная к рассмотрению диссертационная работа представляет собой раздел химической науки, в котором предлагаются подходы к созданию новых полимерных гидрогелей для медицины и биомедицины. В качестве конкретных объектов исследования выступают пористые и изотропные гидрогели на основе ненасыщенных производных поливинилового спирта и 2-гидроксиэтилкрахмала, характеризующиеся высокой биосовместимостью, низкой токсичностью и способностью к биодеградации.

С позиции научной ценности работы можно отметить, что в работе впервые синтезированы сшитые гидрогели на основе сополимеров водорастворимых метакриловых производных ПВС и ГЭК, в том числе содержащие ионогенные группы. Установлен характер влияния на

особенности синтеза метакриловых производных ПВС и ГЭК и их сополимеров условий проведения реакций. Выявлены параметры процессов, позволяющие получать изотропные и анизотропные (пористые) гидрогели. Логичным развитием работы стало изучение поведение разработанных полимерных систем с биологическими объектами, позволившее выявить взаимосвязь строения разработанных гидрогелей и уровня их биосовместимости и способность к биодеградации в среде живых тканей.

Иными словами, заслугой автора является разработка теоретических основ, для создания удобной «платформы» на основе которой может быть получен широкий спектр изделий медицинского назначения. В частности, автором продемонстрирована возможность использования разработанных полимерных систем в качестве основы для материалов для замещения дефектов мягких тканей и заполнения послеоперационных полостей, высокоэффективных раневых покрытий, носителей лекарственных препаратов в офтальмологии, подложек для клеточной и тканевой инженерии, в том числе с заданными временами биодеградации в организме. Все это свидетельствует о и существенной практической значимости рецензируемой работы

В целом, работа представляет собой комплексное исследование, которое включает в себя как синтез и изучение физико-химических характеристик полимерных гидрогелей, так и изучение различных аспектов их взаимодействия с живыми системами.

Объем диссертационной работы составляет 307 печатных страниц, содержит 145 рисунков и 32 таблицы.

Литературный обзор покрывает широкий спектр современных исследований направленных создание полимерных гидрогелей, способных найти применение в областях связанных с биотехнологией и биомедициной. В обзоре подробно описаны методы, используемые для получения таких полимерных систем, рассмотрены подходы к их рациональному дизайну, показаны потенциальные области практического применения. В целом обзор написан хорошим языком, просто и доступно читается. Раздел

«Экспериментальная часть» описывает использованные в исследованиях методики, в силу чего не возникает сомнений в возможности воспроизведения полученных автором результатов.

В разделе «Обсуждение результатов» представлено три логично связанных между собой блока исследований. Первый блок посвящен способам модификации «исходных» полимеров, с целью придания им способности к сшивке. Во второй части предложены методы синтеза на основе полученных ненасыщенных производных (макромеров) ПВС и ГЭК полимерных гидрогелей различного состава, выявлены основные закономерности протекания процесса гелеобразования и изучены физико-химические характеристики образующихся полимерных систем. Третий блок посвящен изучению биосовместимости синтезированных полимерных гидрогелей и поиску возможных областей их практического применения.

Рецензируемая работа представляет собой пример научной работы достаточно высокого класса. Полученные результаты и выводы не вызывают сомнений. В тоже время имеет ряд замечаний и недостатков.

1. Работа в целом написана неплохим языком, достаточно легко читается, однако местами не лишена некоторых стилистических ограхов. В частности, текст работы (например, на стр. 58 и 86) содержит очень большие (более трети страницы) трудные для восприятия предложения. В ряде случаев неверно расставлены знаки препинания (например, на стр. 68, первый абзац п. 3.2.1.3.1), в силу чего искажается смысл текста.
2. В работе встречаются также ошибки и опечатки, как правило, являющиеся «артефактами» правки автором текста работы (например, на стр. 23 в конце предложения находится предлог «при», на стр. 55 проопущено, очевидно, местоименное «тех», и т.п., на стр. 248 между фамилией и инициалами вставлен текст, и т.п.). В некоторых случаях неверно расставлены знаки препинания при выделении причастных и деепричастных оборотов.

3. Имеются и орехи форматирования текста, преимущественно в разделе «Экспериментальная часть». Например, на стр. 53, 249, 251 индексы в формулах и единицах измерения не находятся в верхнем регистре.
4. Таблицы, приведенные в тексте диссертации, отформатированы хорошо, однако ряд крупных таблиц, например 8, 15-19, 27, возможно, имело бы смысл разбить на несколько мелких, или привести данные лишь выборочно.
5. В разделе посвященном модификации поливинилового спирта и 2-гидроксиэтилкрахмала автором приводятся «в качестве примера лишь наиболее типичные и общие зависимости, в силу того, что накопленный нами массив данных имеет значительный объем и представляет, скорее, техническую ценность». При наличии большого массива данных, возможно, не лишним было бы провести математическое моделирование процесса, тем более, что автор сообщает о предполагаемом промышленном (или уже реализованном) внедрении метода.
6. Одним из результатов изучения осмотических характеристика изотропных гидрогелей на основе поливинилового спирта стало обнаружение их чувствительности к добавкам низкомолекулярных электролитов, что объяснено автором наличием в полимерной сетке геля заряженных звеньев. Сделанные на основании полученных данных выводы о наличии ионизированных звеньев и оценка степени ионизации сетки, в целом не вызывают сомнений. Однако, предложенный механизм возникновения ионогенных групп, очевидно, не совсем корректен, поскольку определенные автором степени ионизации сетки (до 1 %) не могут быть достигнуты лишь за счет ионизации сложноэфирных групп, в силу того, что для получения полимерных гидрогелей использовались полимеры со степенями замещения порядка 4 мол. %, и столь заметный их гидролиз за сравнительно малый промежуток времени (порядка 7 дней) должен был бы вести к малой стабильности гидрогелей в водных средах, чего не

наблюдалось в действительности. Очевидно, существуют и некие другие факторы, влияющие на ионизацию сетки гидрогеля, неучтенные автором.

Впрочем, отмеченные недостатки не имеют принципиального характера, носят лишь рекомендательный характер и, ни в коей мере, не снижают общей высокой оценки рецензируемой работы. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации, результаты диссертации полностью отражены в научных статьях, опубликованных автором в ведущих российских и зарубежных журналах, результаты работы доложены на отечественных и международных конференциях.

Диссертация Артюхова Александра Анатольевича является завершенной научно-квалификационной работой, содержащей результаты, полученные на основании исследований, проведенных на высоком научном и техническом уровне с применением современных методов исследования. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные автором, теоретически обоснованы и не вызывают сомнений. Представленные в работе результаты принадлежат Артюхову А.А.; они оригинальны, достоверны и отличаются научной новизной и практической значимостью.

По тематике, методам исследования, предложенным новым научным положениям диссертация соответствует паспорту специальности научных работников 03.01.06 Биотехнология (в том числе бионанотехнологии) в части 8, 02.00.06 Высокомолекулярные соединения в части 2, 4, 8 и 9.

С учетом научной зрелости автора, актуальности, научной новизны и практической значимости работы, а также ее соответствия требованиям пп. 9 – 14 «Положения о присуждении ученых степеней» (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335, в ред. Постановления Правительства РФ от 02.08.2016 г. № 748), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, Артюхов Александр Анатольевич заслуживает искомой ученой степени доктора химических наук

по специальностям 03.01.06 Биотехнология (в том числе бионанотехнологии), 02.00.06 Высокомолекулярные соединения.

Работа А. А. Артюхова обсуждена и одобрена на научном семинаре лаборатории № 4 «Твердофазных химических реакций» Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт синтетических полимерных материалов им. Н.С. Ениколопова Российской академии наук, состоявшемся 18 июля 2017 года, протокол № 4.

Заведующий лабораторией
твердофазных химических реакций
ИСПМ РАН,
доктор химических наук, профессор
тел: +7 (495) 332-58-73
e-mail: anzel@ispm.ru

Зеленецкий Александр
Николаевич

Ведущий научный сотрудник
лаборатории твердофазных химических
реакций ИСПМ РАН,
доктор химических наук
тел: +7 (495) 332-58-73
e-mail: akopova@ispm.ru

Акопова Татьяна
Анатольевна

Полное наименование организации: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт синтетических полимерных материалов им. Н.С. Ениколопова РАН
Адрес: 117393, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 70
E-mail: ozerin@ispm.ru; dir@ispm.ru
Тел.: +7 (495) 335-91-00

10 августа 2017 г.

Подписи Зеленецкого Александра Николаевича и Акоповой Татьяны Анатольевны
Заверяю

Ученый секретарь ИСПМ РАН, к.х.н.



Т.В. Попова