

В диссертационный совет Д 999.095.03 при
ФГБОУ ВО «Российский химико-
технологический университет имени
Д.И. Менделеева»

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Артюхова Александра Анатольевича по теме «Сшитые гидрогели поливинилового спирта и их биомедицинское применение», представленную на соискание ученой степени доктора химических наук по специальностям 03.01.06 – Биотехнология (в том числе бионанотехнологии) и 02.00.06 «Высокомолекулярные соединения»

Актуальность диссертационной работы

Разработка новых полимерных материалов медицинского назначения, предназначенных для контакта со средой живого организма, является актуальным направлением биотехнологии. К таким материалам предъявляется ряд особых требований, в том числе, отсутствие токсического и раздражающего действия и атравматичность, - свойства, определяющие биомеханическую совместимость материала с мягкими тканями человека. Наиболее полно этим требованиям удовлетворяют гидрогели – пространственно-структурированные полимерные системы, способные удерживать объем воды, существенно превышающий объем полимера. Гидрогели могут использоваться в различных областях медицины, фармацевтике, тканевой инженерии, хроматографии, защите окружающей среды.

Сшивание полимеров в их водных растворах бифункциональными реагентами приводит к образованию непрерывной сетки геля, обладающей высокой прочностью. Однако большинство сшивающих реагентов являются токсичными соединениями, поэтому перспективным методом формирования стабильных гидрогелей является взаимодействие макромеров водорастворимых полимеров, содержащих в боковой цепи ненасыщенные группы. Поэтому

выбранное диссертантом направление исследований и тема диссертационной работы «Сшитые гидрогели поливинилового спирта и их биомедицинское применение», в которой обобщены особенности и сформулированы принципы создания новых биополимерных гелеобразующих конструкций на основе производных поливинилового спирта и 2-гидроксиэтилкрахмала **актуальны** и представляют несомненный научный и практический интерес.

Оценка содержания диссертации

Диссертация А.А.Артюхова построена по классической схеме и состоит из введения, аналитического обзора литературных данных, обсуждения результатов и описания методов получения гидрогелей и исследования их физико-химических свойств, биосовместимости и других характеристик, определяющих перспективы использования в медицине и тканевой инженерии, выводов и списка литературы. Работа изложена на 307 страницах машинописного текста, иллюстративный материал включает 145 рисунков и 31 таблицу. Список литературы содержит 307 наименований, преимущественно англоязычных.

Во введении автор работы освещает такие аспекты диссертации, как её актуальность, цель, конкретные задачи исследования, четко выделяет её научную новизну и практическую значимость.

Литературный обзор посвящен анализу основных методов получения гидрогелей. Проведен краткий, но достаточно емкий критический анализ возможностей процессов гелеобразования применительно к получению материалов для медицины и систем контролируемого выделения лекарственных соединений. Проанализированы особенности метода криотропного гелеобразования, что позволило автору в дальнейшем использовать возможности этого метода для получения широкопористых гидрогелей путем проведения процесса сшивки в криоусловиях.

В следующей главе (обозначенной автором как глава 3) описаны экспериментальные исследования процесса синтеза гидрогелей на основе гомополимеров и сополимеров ненасыщенных производных (макромеров)

поливинилового спирта и 2-гидроксиэтилкрахмала, исследованию взаимосвязи их строения и физико-химических свойств, изучению особенностей взаимодействия с живыми тканями и возможностей использования разработанных гидрогелей в медико-биологических областях. На основании анализа литературных данных и результатов предварительных исследований автора для синтеза полимерных гидрогелей была использована радикальная гомо- и сополимеризация предварительно очищенных ненасыщенных (метакрилатных) производных исходных полимеров (макромеров). Такой подход позволил исключить применение при формировании трехмерной полимерной сетки гидрогеля мономеров или сшивающих агентов, зачастую обладающих токсичностью и мутагенной активностью. Используемый автором метод синтеза в значительной степени снижает потенциальные риски при практическом применении полученных материалов в медицине.

Структурно главу, посвященную обсуждению полученных результатов, автор разделил на три раздела. В первом разделе описан процесс получения макромеров путем взаимодействия поливинилового спирта и 2-гидроксиэтилкрахмала с глицидилметакрилатом. А.А.Артюховым разработаны условия, позволяющие получать водорастворимые продукты с количеством ненасыщенных групп достаточным для осуществления эффективной полимеризации (1,5÷12 мол.%), но не приводящим к сшивке продуктов в процессе синтеза. Строение всех метакрилатных производных подтверждалось методами ИК- и ЯМР ¹H-спектроскопии.

Синтезированные в данной работе макромеры при полимеризации в водной среде образовывали гидрогели. Особенности получения гидрогелей при различных условиях проведения процесса описаны в следующем разделе, в котором процесс гелеобразования был исследован при положительных температурах с использованием различных способов инициирования, а также в криоусловиях, позволивших автору изменяя условия криотропного гелеобразования задавать параметры пористой структуры гелевого материала.

Значимым разделом в докторской диссертации А.А.Артюхова является оценка параметров сетки полимерных гидрогелей. Особая ценность полученных результатов заключается в том, что для этого использовались два подхода: один – основанный на предсказаниях теории упругости полимерных сеток, и другой – на основании данных об их равновесном набухании в воде с использованием термодинамической теории растворов Флори-Хаггинса и постулата Флори-Ренера. При изучении равновесного набухания гидрогелей впервые установлена была обнаружена их чувствительность к добавкам низкомолекулярных электролитов, что не характерно для нейтральных гидрогелей и свидетельствует о наличии в полимерной сетке геля ионизованных звеньев.

Исследование сорбции белка на поверхности гидрогелей, которая является важным этапом процесса клеточной адгезии, позволило автору установить механизм связывания белка на поверхности синтезированных гидрогелей: за счет образования ионных связей между карбоксильными и аминогруппами матрицы полимерного гидрогеля с концевыми амино- и карбоксильными группами аминокислот, находящихся в связывающих доменах белка.

Представленные диссертантом в следующих разделах работы биологические исследования носят комплексный характер: изучены не только ранозаживляющая способность материалов, но и целый ряд характеристик гидрогелей, определяющих биосовместимость и биомеханическую совместимость. Сравнительные исследования морфологии образцов разработанных материалов, их физико-химических свойств, биосовместимости и скорости деградации позволили диссертанту с использованием фундаментального принципа «состав – структура – свойства» сделать важные выводы, позволившие предсказать направления использования гидрогелей определенного химического строения в конкретных областях биомедицины. Широкие биологические исследования, проведенные Артюховым А.А. с привлечением организаций медицинского и биотехнологического профиля,

подтвердили правильность сделанных выводов и эффективность применения сшитых гидрогелей ПВС, содержащих ионогенные группы, в качестве матриц в тканевой инженерии, а гидрогели на основе сшитых взаимопроникающих сеток поливинилового спирта и гидроксиэтилкрахмала в хирургии в качестве высокоэффективных раневых покрытий, материалов для заполнения дефектов мягких тканей, облитерации желчного пузыря при остром холецистите и ряда других областей.

Достоверность и новизна результатов исследований

Методики и материалы, представленные в экспериментальной части, являются вполне достоверными и не вызывают возражений. Все разделы работы, выполнены на высоком теоретическом и практическом уровнях, выводы представляются достоверными и обоснованными.

Среди принципиально новых результатов можно отметить следующие:

- разработан способ синтеза гидрогелей на основе сополимеров водорастворимых метакриловых производных поливинилового спирта и гидроксиэтилкрахмала и выявлены параметры процессов, позволяющие получать изотропные и пористые гидрогели;

- дана характеристика термодинамического состояния системы гидрогель – вода, установлена чувствительность системы к добавкам низкомолекулярных электролитов, не характерная для нейтральных гидрогелей; предложен возможный механизм возникновения ионогенных групп;

- выявлена взаимосвязь строения и структуры полимерных гидрогелей способность изделий из них к биодegradации в среде живых тканей и уровня их биосовместимости.

- с установлен характер влияния типа клеточной культуры на способность к росту на подложках из синтезированных полимерных гидрогелей;

Практическая значимость полученных результатов

С использованием широкой линейки клеточных культур и на различных опытных животных показана высокая биосовместимость полученных полимерных материалов.

Автором убедительно продемонстрирована возможность использования разработанных гидрогелевых материалов для создания ряда изделий медико-биологического назначения: матриксов для культивирования различных типов клеток, высокоэффективных раневых покрытий (получено разрешение на применение на территории РФ), материалов для заполнения дефектов мягких тканей и ряда других областей.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации и соответствия содержания автореферата ее положениям

Основные результаты работы изложены в 102-х публикациях, в том числе в 33 статьях, опубликованных в рецензируемых иностранных и российских журналах, входящих в перечень ВАК РФ для докторских диссертаций, по результатам диссертации получены 3 патента РФ.

Автореферат и опубликованные работы полностью отражают основное содержание диссертации.

Недостатки диссертации.

Диссертация не лишена недостатков. Среди замечаний хочу отметить следующее:

1. Несмотря на большой объем представленного материала, автор порой бывает излишне лаконичен. При объеме диссертации 307 страниц объем литературного обзора не превышает 30-ти страниц. Аналитические отступления при изложении результатов собственных исследований автора не носят систематического характера. Очень краткое описание актуальности исследования не включило обоснования метода получения сшитых гидрогелей поливинилового спирта. В Экспериментальной части не указан метод определения химического строения гидрогелей, не приведены методики и

аппаратурное оформление ИК- и ЯМР-спектроскопии и др. Диссертация не содержит приложений, документально подтверждающих практическую ценность результатов, хотя указывается, что раневое покрытие на основе разработанных в работе макропористых полимерных гидрогелей допущено к применению на территории Российской Федерации, что является важнейшим практическим результатом проведенных исследований.

2. Несмотря на то, что на примере ряда составов исследуемых систем диссертантом установлено влияние строения гидрогелей на их биосовместимость и биodeградируемость (что позволило ему выявить целый ряд направлений биомедицинского использования), хотелось бы получить более общую информацию о структурных причинах формирования гидрогелей с тем или иным комплексом свойств. Для этого, как мне представляется, диссертант располагает необходимой морфологической, физико-химической и медико-биологической информацией.
3. При исследовании биodeградации гидрогелей различного состава установлено достоверное изменение размеров всех образцов при их имплантации экспериментальным животным. Учитывая, что поливиниловый спирт является карбоцепным полимером, который, к тому же, подвергнут химической сшивке, необходима информация (хотя бы, литературные данные) о дальнейшей его трансформации в живом организме.
4. В диссертации имеются неточности и неудачные выражения. Например, «сшивка за счет кристаллизации». Образование гидрогеля ПВС происходит за счет образования водородных связей, фиксирующих трехмерную структуру, и этот процесс способствует возникновению кристаллических структур. В подрисуночных подписях не всегда указывается состав исследуемого гидрогеля, иногда не хватает и другой информации. Встречаются опечатки,

например, «криотронное» гелеобразование (стр.36) и др., повторения: «в силу этого» (стр.6), ссылки 193 и 203 содержат одну и ту же статью.

Замечания носят частный характер и не уменьшают ценности и значимости рецензируемой работы.

Заключение

Полученные автором результаты и выводы по работе показывают, что задачи, сформулированные в ходе проведенных научных исследований, полностью успешно решены. Достоверность полученных результатов определяется высоким научным уровнем проведенных исследований, использованием широкого набора биологических, физических и физико-химических методов анализа структуры и свойств.

Высказанные замечания не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы. Полученные результаты могут быть востребованы при решении проблем полимерного материаловедения в биотехнологии и биомедицине: разработке новых типов биосовместимых материалов, решении задач контролируемого изменения функциональных характеристик полимеров и полимерных материалов.

Характеризуя работу в целом, можно отметить, что диссертация Артюхова А.А. является завершенной научно-квалификационной работой, обладающей внутренним единством, в которой на основании выполненных систематических исследований разработаны теоретические положения о закономерностях формирования структуры гидрогелей в процессе сшивки водорастворимых метакриловых производных поливинилового спирта и 2-гидроксиэтилкрахмала, и их влиянии на биосовместимость полученных материалов, способность к биодegradации и характер взаимодействия с клеточными культурами и живыми тканями, совокупность которых можно квалифицировать как новое научное достижение в области биотехнологии и химии высокомолекулярных соединений.

Материал, представленный в диссертации позволяет заключить, что диссертация соответствует формуле специальности и пп.2,3,8 области исследований паспорта специальности 03.01.06, а также формуле специальности 02.00.06 и пп.2-4,9 области исследований паспорта этой специальности, и удовлетворяет всем требованиям ВАК, предъявляемым к докторским диссертациям (пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней» № 842 от 24.09.2013 г.), а ее автор Артюхов Александр Анатольевич заслуживает присуждения ему ученой степени доктора химических наук по двум специальностям: 03.01.06 Биотехнология (в том числе бионанотехнологии) и 02.00.06 –Высокомолекулярные соединения.

Кильдеева Наталия Рустемовна

д.х.н. профессор

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский государственный университет имени А.Н.Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство)»

заведующая кафедрой химии и технологии полимерных материалов и нанокompозитов

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Садовническая, д. 33, стр.1.

Телефон: +7(495)955-33-05 kildeeva@mail.ru. Факс: +7(495) 953-02-97

Подпись Кильдеевой Н.Р. заверяю

Парахин Владимир Александрович – ученый секретарь ученого совета РГУ им. А.Н.Косыгина

