

ОТЗЫВ

официального оппонента

**доктора технических наук, руководителя отдела перевязочных, шовных и полимерных материалов в хирургии ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России
Легоньковой Ольги Александровны**

на диссертационную работу Артюхова Александра Анатольевича на тему «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 темы выполненной работы.

Вопросы использования полимеров в биомедицинских целях отражаются в большом количестве зарубежных и отечественных публикациях, что очевидно и неоспоримо, и поэтому любая доказательная идея в этой области актуальна и значима.

Применения полимерных биоматериалов в значительной степени определяются рядом их особенных свойств, включая, но не ограничиваясь ими: химический состав и надмолекулярная структура, структура материалов в объеме и на поверхности, молекулярная масса, температура плавления и стеклования, физико-механические характеристики, степень кристалличности, плотность, гидрофобность, поверхностная энергия, адсорбционные свойства.

На сегодня много говорят о скаффолдах («временных конструкциях») для тканевой инженерии в виде наноструктурных и микроструктурных форм,

о полимерных системах доставки лекарственных средств, биорезорбируемых материалах, как покрытиях и стентах различного назначения.

Для успешного применения медицинские изделия должны обладать соответствующими своему назначению техническими свойствами, не обладать цито- и эндотоксичностью, отвечать задачам терапии, соответствовать требованиям нормативной документации, иметь разрешительные документы, выданные Росздравнадзором Российской Федерации.

Учитывая, что отечественные медицинские изделия недостаточно представлены на внутреннем рынке, диссертационная работа, заключающаяся в разработке новых биосовместимых материалов на основе модифицированных сшитых гидрогелей поливинилового спирта и исследовании возможности их применения в медико-биологических областях, актуальна и представляет научно-практический интерес.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Ключевой проблемой работы Артюхова А.А. является установление механизма привитой сополимеризации поливинилового спирта и глицидилметакрилата, 2-гидроксиэтилкрахмала и глицидилметакрилата в растворе, их радикальной полимеризации для получения гидрогелей для применения в качестве раневых покрытий, в офтальмологии, выращивания клеточных культур, закрытия полостей.

Новизна полученных диссертантом результатов, выносимых на защиту, заключается в изучении влияния различных факторов на процессы получения, строение и структуру модифицированных полимеров и гидрогелей на их основе; установления механизма привитой сополимеризации, влияния строения и состава гидрогелей на биосовместимость с клеточными культурами; проведении санитарно-

токсикологических исследований; проведения исследований *in vitro*, клинических испытаний, установления возможности практического применения изделий на основе разработанных гидрогелевых материалов.

Обоснованность выводов автора и **достоверность** результатов работы подтверждаются фундаментальными исследованиями в области химии, клеточной биотехнологии, полимерного материаловедения, тщательной методической проработкой экспериментальных данных, использованием классических микробиологических, токсикологических, физико-химических методов, а также таких современных методов исследования, как ЯМР-спектromетрия, ИК- и УФ-спектromетрия, электронная микроскопия.

Значимость для науки и производства полученных автором диссертации результатов.

Значимость для науки и практики результатов диссертационного исследования заключается в том, что получены изотропные макропористые гидрогелевые системы на основе модифицированного привитой сополимеризации поливинилового спирта, характеризующиеся термической стабильностью, биосовместимостью, возможностью использования в медицинских целях.

Получено регистрационное удостоверение на медицинское изделие для лечения ран - Номер регудостоверения ФСР 2010/08426 – «Покрытие раневое гидрогелевое "ММ-Гель-Р" по ТУ 9398-001-95209027-2009» (<https://nevacert.ru/page/reestry/med-reestr/fsr-2010-08426-16162.html>).

Часть работ выполнялась в рамках Государственного контракта № 12411.1008799.13.033 «Организация исследований, разработок и опытно-промышленного производства полимерного биоматериала с высокой биосовместимостью и заданной скоростью биодegradации».

Диссертация Артюхова А.А. состоит из введения, главы 2 («Обзор литературы»), главы 3 («Обсуждение результатов»), главы 4 («Экспериментальная часть»), главы 5 («Выводы»), списка литературы.

Работа иллюстрирована графиками, схемами, фотографиями. К сожалению, имеются опечатки (например, стр. 138, 139 на рис. 83,84 нет полной подписи к рисункам, имеются повторы). Список цитируемой литературы содержит 307 наименований отечественных и зарубежных авторов.

Результаты работы в достаточном объеме опубликованы в центральных отечественных и зарубежных изданиях печати: по результатам диссертации опубликовано 102 научные работы, из них 33 статьи в журналах списка ВАК.

Первая глава представляет собой «Введение», где автор указывает на актуальность темы, ее практическую значимость, цели и задачи исследований, научную новизну выносимых на защиту результатов работы.

Вторая глава посвящена обсуждению методов получения сшитых полимерных систем на основании литературных данных.

В Третьей главе приведены результаты исследований диссертационной работы в целом. Глава состоит из 32 подпунктов. Обсуждается получение модифицированных ненасыщенных производных поливинилового спирта и 2-гидроксиэтилкрахмала глицидилметакрилатом при различных условиях. Механизм реакции доказан.

К замечаниям по данной главе следует отнести неудачные формулировки, в частности, вывод о синерезисе воды в системе при облучении (стр. 59); формулировка п.3.3.2.3. – «Изучение взаимодействия с живыми объектами модельных систем, после их контакта с материалом»; введенная формулировка «степень замещения полимера» по тексту диссертации не очень удачно применена, поскольку речь идет о графтировании.

На стр.60 при указании «некоего порогового значения» следует указывать его численное значение, т.е. при каком значении концентрации

инициатора и для каких концентрационных значений самих исследуемых систем происходят те или иные явления.

В подпункте 3.2.2.6 «Исследование динамики выделения включенных биологически активных веществ из объема полимерных гелей» не ясно изложено, в какие гели на основе ПВС и 2-гидроксиэтилкрахмала (их концентрационные составы) были введены лекарственные препараты. И если уже было принято решение о введении поли-N-винилпирролидона в состав гелей, то какой состав исследуемых систем он был рекомендован автором и для какого биомедицинского применения в дальнейшем.

П. 3.3.4. – «Оценка влияния состава и структуры полимерных гидрогелей на скорость их биодegradации»; поскольку является одной из важнейших стадий исследования, должен заканчиваться четким выводом.

П. 3.3.8. – «Изучение возможности использования разработанных гидрогелевых материалов для заполнения полостей и протоков»; необходимо приложить разрешительные документы на проведение данного исследования в ГКБ № 68.

Глава 4 – «Экспериментальная часть»; представляет собой перечень используемых методик.

Таким образом, диссертационная работа Артюхова А.А. на основании большого объема разноплановых экспериментальных исследований содержит результаты, свидетельствующие о достижении поставленных целей.

Несмотря на общую положительную оценку данной диссертационной работы, необходимо отметить некоторые её недостатки, ряд из которых был отмечен по ходу ее анализа:

- по тексту диссертации нигде не указан номер регистрационного удостоверения - ФСР 2010/08426 – «Покрытие раневое гидрогелевое "ММ-Гель-Р" по ТУ 9398-001-95209027-2009». Не приложен скан документа в приложении;

- не приложены разрешительные документа на проведение клинического исследования о возможности использования гидрогелевых материалов для заполнения полостей и протоков;

- каждое отдельное исследование, поскольку есть выделение в пункты и подпункты главы 3, должно содержать конкретные выводы, что значительно усугубляет положительное восприятие работы, заставляя не читать, а искать ответы;

- не ясны режимы образования криогелей, использовались ли разные режимы для разных составов? Какие составы материалов рекомендуются для каждого рекомендуемого биомедицинского применения?

- Проведен большой эксперимент с животными. Однако не указано, что все операции и манипуляции осуществлялись в соответствии с правилами гуманного обращения с лабораторными животными: Приказ № 724 от 1984 г. Министерства высшего образования СССР «Правила проведения работ с экспериментальными животными»; Хельсинская декларация Всемирной медицинской ассоциации о гуманном отношении к лабораторным животным (2000г.), директива Европейского сообщества (86/609 ЕС) и Правила лабораторной практики в Российской Федерации (Приказ Минздрава России № 267 от 19.06.2003 г.).

Автореферат соответствует основному содержанию диссертации. Однако, имеются неточности: в автореферате отмечена цель, заключающейся в разработке основ технологии производства разработанных материалов и организация опытного производства, что не нашло отражение в материалах диссертационной работы; количество выводов в автореферате – 7, по материалам диссертационной работы – 8.

С учетом научной зрелости автора, новизны и практической значимости работы, диссертационная работа Артюхова А.А., выполненная по специальностям 03.01.06 – Биотехнология (в том числе бионанотехнологии), 02.00.06 – Высокомолекулярные соединения, соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями

Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 №335, в ред. Постановления
Правительства РФ от 02.08.2016 №748), соответствует предъявляемым к
докторским диссертациям требованиям, а ее автор заслуживает присуждения
ученой степени доктора химических наук.

Д.т.н. Легонькова Ольга Александровна,

Руководитель Отдела перевязочных, шовных и полимерных материалов
в хирургии ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава
России.

Почтовый адрес:

117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, 27

Телефон: (499) 236-60-35

Email: Legonkova@ixv.ru

Подпись руки заверяю,

Д.м.н. Чернова Т.Г.,

Ученый секретарь ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского»
Минздрава России.

