

«УТВЕРЖДАЮ»



Директор ИНХС РАН,
д.х.н., профессор РАН

Максимов А.Л.

« 03 » июня 2019 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации, Федерального государственного бюджетного учреждения науки Ордена Трудового Красного Знамени Института нефтехимического синтеза им. А.В. Топчиева Российской академии наук на диссертационную работу Саркисова Артура Игоревича: «Разработка, исследование и применение плазмодифильтра спиральной конструкции», представленной на соискание ученой степени кандидата технических наук по специальности 05.17.18 – Мембраны и мембранная технология.

Целью диссертационного исследования является разработка, исследование и оптимизация конструкции и параметров спирального плазмодифильтра, технологии сепарации крови на его основе и внедрение изделия в практику.

Актуальность работы обусловлена необходимостью создания новых мембранных аппаратов – плазмодифильтров спиральной конструкции для повышения эффективности лечения пациентов методами мембранного фильтрационного плазмафереза. Спиральные конструкции хорошо зарекомендовали себя во многих процессах, где необходима микро- и ультрафильтрация жидкостей, например, в процессах водоподготовки. Однако их приложения для медицины слабо разработаны. При этом применение мембранных процессов, например, для плазмодифльтрации крови является крайне перспективным и активно разрабатывается усилиями исследователей из Владимира и Дубны. Актуальность работы связана и с тем, что применяя рулонные технологии намотки мембран, можно быстро

создать и автоматизировать массовое производство одноразовых стерильных плазмодифильтров с низкой себестоимостью, потребность которых исчисляется сотнями тысяч изделий в год.

Научная новизна диссертации заключается в следующем:

- создана новая для медицины спиральная конструкция, превосходящая поволоконные и плоскорамные конструкции плазмодифильтров по большинству параметров.

- впервые определены режимы радиационной стерилизации (макс. доза 25 кГр), трансмембранное давление (до 250 мм Нг) и скорость течения крови (диапазон 30-100 мл\мин), при которых спиральный плазмодифильтр без гемолиза и коагуляции крови сепарирует ее на клетки и плазму, соответствующую донорским требованиям.

- впервые найдены и исследованы безопасные импульсные режимы течения крови в плазмодифильтре спиральной конструкции, повышающие выход потока плазмы до 1/3 от потока крови.

Новизна подтверждена 4 патентами соискателя на изобретения и промышленный образец плазмодифильтра, способа его получения и технологии применения (RU №№ 2514545, 2642272, 2491100, 89131).

Практическая значимость заключается в том, что разработанный плазмодифильтр спиральной конструкции:

- выдержал все испытания, регламентируемые ПП РФ от 27.12.2012 № 1416. Внесен в Государственный реестр медицинских изделий. Разрешен к применению Росздравнадзором,

- является жизненно необходимым и важнейшим изделием медицинского назначения (Перечень к ПП РФ от 30.09.2015 г. № 1042, код ОКП 9444, пункт. 14),

- производится в «чистых помещениях» класса ISO 7 с использованием разработанной соискателем технологии герметизации спирального мембранного модуля (лицензия № ФС-99-04-004885 на производство),

качество которого подтверждено декларацией о соответствии РОСС RU.AG58.Д01988,

- внедрен в медицинскую практику: его регулярно приобретают и используют более 40 медицинских организаций (контракты №№ 0373100113718000087, 0154200002718000774, 31806274804 и др.).

Достоверность экспериментальных исследований обеспечена применением современных методов анализа, использованием ГОСТов 15.013-94, ISO 10993-2011, ГОСТ 31214-2003, ГОСТ EN 556-1-2011, ГОСТ ISO 10993-4-2011, EN ISO 14971 и др., современных методик и поверенным контрольно-измерительным оборудованием.

Структура и объем работы: диссертация включает: введение, 5 глав, заключение, выводы, приложения, список литературы, включающий 120 источников. Объем диссертации составляет 177 страниц машинописного текста, 29 табл., 77 рис. и соответствует требованиям ВАК РФ по оформлению кандидатских диссертаций.

Во введении обоснована актуальность темы, обозначена научная новизна и практическая значимость работы, определены цели и задачи исследования.

В первой главе проведен анализ существующих методов и технических решений и имеющихся проблем. *По патентным и литературным источникам проведен анализ методов* сепарации крови, а также сравнительный анализ мембранных аппаратов - плазмофильтров, используемых в медицине для сепарации крови. Выявлены три вида конструкций: половолоконные и динамический плазмофильтры, созданные на основе ассиметричных мембран, и отечественные плоскорамные плазмофильтры, созданные на основе трековых мембран. Оценены их достоинства и недостатки, показавшие, что половолоконные и плоскорамные конструкции требуют усовершенствований. В связи с этим разработан не имеющий аналогов в медицине плазмофильтр спиральной конструкции на основе ранее не использовавшейся для сепарации крови отечественной

микрофильтрационной композитной мембраны производства НТЦ «Владипор».

Обобщены медико-технические и технологические требования к плазмофильтру, его элементам, материалам и, прежде всего, к мембране. Эти требования, предотвращающие при использовании плазмофильтра потенциально опасные ситуации для пациентов и врачей, положены в основу его разработки.

В основу теоретических расчетов и планирования экспериментов положены адаптированные к сепарации крови физические и математические модели, которые приближенно описывают гидродинамику небиологических жидкостей в рулонных мембранных модулях.

Во второй главе представлены результаты экспериментальных работ. Разработана экспериментальная ячейка и создан стенд с контрольно-измерительным блоком. С их использованием проведено исследование и выбор полимерных отечественных микрофильтрационных мембран для спирального плазмофильтра, предназначенного для сепарации крови. Исследовали мембраны с различной гидрофильностью на их способность при сепарации крови пропускать в плазму с минимальными потерями общий белок, в т.ч. альбумин, и в максимальной степени предотвращать проникновение в плазму клеток крови. Экспериментально выбрана отечественная гидрофилизированная композитная мембрана МФФК-3Г с высокой гидрофильностью ($\Theta = 38^{\circ}$). Мембрана создана на основе фторполимерной композиции.

Изготовлено и исследовано 12 видов сеток трикотажного, ситового, узелкового и безузелкового плетения из поли- и монофиламентных полиамидных нитей толщиной 0,08-0,3 мм, частотой плетения 9 - 42 нити на 1 см. Для формирования каналов крови и плазмы плазмофильтра экспериментально отобраны 2 вида однослойных сеток: плетение под углом 45° , волокна 0,1 и 0,2 мм соответственно.

Для массового производства разработана, запатентована и реализована новая технология сборки и герметизации спирального мембранного модуля. В отличие от известного трудоемкого способа последовательной герметизации периметра каждого мембранного полотна по мере намотки мембранных пакетов, новым способом одновременно герметизируют сразу все мембранные швы одной стороны уже собранного модуля. Новый способ позволил изготавливать в единицу времени на порядок больше мембранных модулей и создать серийное производство.

Разработана конструкторская документация БТМ 00.600.700, по которой изготовлены элементы и произведена сборка конечного изделия - спирального плазмофильтра.

В третьей главе рассмотрены расчетно-теоретические подходы к описанию процессов фильтрации. Описаны часто используемые методы фильтрационного плазмафереза, для которых выведены полезные для практического применения формулы, позволяющие приближенно рассчитывать истинное содержание плазмы в плазмофильтрате, а также устанавливающие зависимость потока плазмы от потока крови, начального и конечного гематокрита. Экспериментально установлена зависимость скорости фильтрации плазмы от толщины сетки канала крови и степень ее деплазмирования спиральными плазмофильтрами с различной площадью мембран. На основании экспериментальных данных отобраны оптимальные сетки толщиной 0,2 мм, обеспечивающие максимальную производительность фильтрации плазмы.

Показано, что 3-х лепестковая спиральная конструкция обладает наилучшими характеристиками фильтрации плазмы по сравнению с 2-х лепестковой и многоэлементной 4-х лепестковой конструкцией, которая затрудняет технологию сборки плазмофильтра.

Продемонстрировано, что спиральный плазмофильтр за час работы незначительно снижает свою высокую начальную производительность на 12,5 %, по сравнению с плоскорамными плазмофильтрами серии ПФМ, у

которых начальная производительность в тех же условиях снижается на 29 %.

Впервые экспериментально исследованы и найдены оптимальные импульсные режимы сепарации крови, снижающие концентрационную поляризацию и повышающие выход плазмы в спиральном плазмофилт্রে, встроенном в разработанный для этой цели экстракорпоральный одноигольный контур. Показано, что спиральный плазмофилтър при одинаковых гидродинамических условиях обладает соответственно в 3 и 5 раз большей удельной производительностью фильтрации плазмы по сравнению с отечественными плоскораменными и импортными полуволоконными плазмофилтрами.

В четвертой главе приведены результаты стерилизационных, токсикологических, технических, доклинических и клинических испытаний спирального плазмофилтра по параметрам, качества, эффективности и безопасности применения в соответствии с требованиями Росздравнадзора и ПП РФ от 27.12.2012 № 1416. Протоколы приведены в приложении к диссертационному исследованию.

В пятой главе представлено внедрение результатов диссертации. Для получения разрешения Росздравнадзора на производство и применение спирального плазмофилтра, с целью уточнения ранее полученных данных in-vitro, дополнительно были проведены исследования с участием 20-и пациентов и 5 доноров в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, ГВКГ им. Н.Н. Бурденко МО РФ, ФНКЦ ФХМ и КБ 119 ФМБА России, использующих спиральный плазмофилтър в медицинской практике. В реальных клинических условиях установлены безопасные для пациентов и доноров параметры импульсной гемодинамики с использованием разработанного спирального плазмофилтра: $P_{вх} \leq 250$ мм Hg, $30 \leq Q_k \leq 100$ мл/мин, $Ht_k \leq 70 - 75$ %, $5 \leq n \leq 12$ уд/мин, которые обеспечивают высокий выход плазмы в диапазоне: $0,28 Q_k \leq Q_n \leq 0,38 Q_k$.

Экологическая безопасность. После использования спиральный плазмодифильтр, являющийся одноразовым полимерным изделием, в силу компактности и малой массы (30 г) легче поддается утилизации и меньше загрязняет окружающую среду по сравнению с известными плазмодифильтрами, имеющими кратно большие габариты и массу.

Автореферат диссертации изложен на 16 страницах, содержит 11 рисунков и 3 таблицы. Содержание и структура диссертационного исследования в полной мере отражены в автореферате.

Основные результаты исследования опубликованы в 18 печатных работах, среди которых 3 источника, рекомендованных ВАК, а также 4 патента на изобретение и промышленный образец. Содержание публикаций в целом соответствует содержанию диссертационной работы, материалы которой были представлены на 8 международных и Российских конференциях с международным участием, в т.ч. «Мембраны 2016» и «Мембраны 2013». Результаты работы могут представлять интерес для исследователей ИНХС РАН, СПбГУ, КубГУ, ВорГУ и ряда других исследовательских организаций и фирм.

Проводя общую оценку диссертационной работы Саркисова А.И., следует отметить, что она содержит ряд новых результатов, обоснованных и подкрепленных экспериментальными исследованиями. Все защищаемые научные и технические положения и выводы, сформулированные в работе, хорошо аргументированы. В целом работа представляет законченное исследование, проведенное от разработки до изготовления и внедрения в практику созданного мембранного аппарата – плазмодифильтра спиральной конструкции.

В то же время после прочтения работы возникают некоторые замечания:

1. Литературный обзор представляется слишком кратким. В нем следовало бы рассмотреть мембраны, используемые для процессов фильтрации, по которым имеется большой объем литературных данных. Сам список литературы непредставителен, в нем избыточны ссылки на интернет-источники и старые работы.
2. Следовало бы большее внимание уделить статистической обработке экспериментальных результатов. Без них трудно оценить достоверность некоторых из полученных данных.

3. Ряд из приведенных иллюстраций кажется не вполне представительными.

Так, например, рисунки 42, 43, 70. Каков смысл зависимости максимально допустимой скорости потока крови от калибра катетера, приведенный на рис. 45? Что отложено по оси ОХ? Как следует из табл. 15 это только – цифровой код катетера.

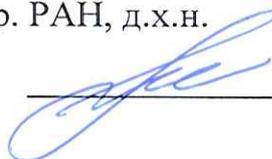
Вместе с тем, сделанные замечания не влияют на общее положительное впечатление от диссертации, которая имеет практическую значимость. Следует отметить, что диссертация Саркисова А.И. «Разработка, исследование и применение плазмофильтра спиральной конструкции» является завершенной научно-квалифицированной работой, удовлетворяющей требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям. В диссертации изложены научно-обоснованные технологические и технические решения, приведшие к созданию нового для медицины мембранного аппарата – одноразового плазмофильтра спиральной конструкции, применяемого в составе экстракорпоральных контуров лечебных аппаратов для мембранного фильтрационного плазмафереза. Исследования и полученные результаты соответствуют следующим пунктам паспорта специальности 05.17.18: 4 – «технологические схемы с применением мембранных процессов, их экономическое и экологическое обоснование»; 6 – «применение мембранных процессов в промышленности, охране окружающей среды и медицине, в том числе решение проблем водного хозяйства, разделения жидких и газовых смесей, выделение ценных компонентов из сточных вод и газовых выбросов, использование процессов и устройств для поддержания жизнедеятельности человека»; 7 – «методы расчета и оптимизация режимов работы мембранных аппаратов и систем с целью улучшения конструкции аппаратов и повышения эффективности их работы. Изучение особенностей мембранных систем, таких как концентрационная поляризация, и методов борьбы с этим явлением».

Отзыв обсужден и одобрен на коллоквиуме лаборатории «Исследования каталитических процессов на мембранах» (№ 20). Протокол № 11 от 27 мая 2019 г.

На основании изложенного Саркисов Артур Игоревич заслуживает присуждения ученой степени кандидата технических наук по специальности 05.17.18 – Мембраны и мембранная технология.

Отзыв составил:

Заведующий лабораторией "Исследования каталитических процессов на мембранах" ИНХС РАН, чл.-корр. РАН, д.х.н.

 Ярославцев А.Б.

Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Ордена Трудового Красного Знамени Института нефтехимического синтеза
им. А.В. Топчиева Российской академии наук (ИНХС РАН).

119991, ГСП-1, Москва, Ленинский проспект, 29.

Телефон/факс: (495) 955-42-01

E-mail: tips@ips.ac.ru Официальный сайт: <http://www.ips.ac.ru>

Подпись А. Ярославцева заверено



Член-секретарь ИНХС РАН
д.х.н. Ю.В. Костина

