

«УТВЕРЖДАЮ»

И.О. ректора Российского химико-технологического университета имени Д.И. Менделеева, чл.-корр. РАН



Е.В. Юртов.

21 апреля 2017 года

## О Т З Ы В

**ведущей организации** ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева» на диссертационную работу Коноваловой Марии Владимировны «Получение и исследование противоспаечных барьерных материалов на основе биополимеров пектина и хитозана», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.06 – Биотехнология (в том числе бионанотехнологии).

### **Актуальность темы исследования**

Противоспаечные барьерные материалы на основе полимеров действуют как физические барьеры между поврежденными поверхностями и способствуют снижению спайкообразования после хирургических вмешательств. Такие материалы, в частности, получают на основе природных полисахаридов и белков, способных к биодegradации в организме. При этом научный интерес вызывает изучение свойств новых материалов на основе природных полимеров, поскольку это позволяет получать барьерные материалы с большей эффективностью и более низкой стоимостью.

В этом отношении диссертационная работа Коноваловой Марии Владимировны, посвященная получению и исследованию противоспаечных барьерных материалов на основе биополимеров пектина и хитозана, является вполне **актуальной**.

### **Оценка содержания и оформления работы**

Диссертационная работа М.В. Коноваловой построена традиционно и включает в себя введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты и

обсуждение, заключение, выводы и список литературы. Материалы диссертации изложены на 118 страницах машинописного текста, включая 5 таблиц и 28 рисунков. Список литературы содержит 250 наименований.

Во **введении** (стр. 5-9) описана актуальность диссертационной работы и сформулирована ее цель.

В **первой главе («Литературный обзор»)** (стр. 10-34) автором рассмотрены общие требования, предъявляемые к биоматериалам, а также проблема спайкообразования и специальные требования, предъявляемые к противоспаечным барьерным материалам. Приведены литературные данные по биоматериалам на основе пектина и хитозана и их противоспаечной активности.

**Вторая глава («Материалы и методы»)** (стр. 35-49) представляет описание использованных материалов, методов получения образцов полисахаридов, определения их характеристик и исследования свойств. В работе использованы современные методы исследования, такие как ИК-спектроскопия, элементный анализ, сканирующая электронная микроскопия, иммуноферментный анализ, гистологический анализ.

**Третью главу («Результаты и обсуждение»)** (стр. 50-85) диссертации условно можно разделить на четыре основные части.

Первая часть посвящена получению и характеристике образцов полисахаридов пектина и хитозана, которые в дальнейшем используются для получения материалов на их основе. Далее описан способ получения криогелей на основе пектина и хитозана, который позволяет сформировать биоматериалы без использования токсичных сшивающих агентов. Разработанным способом получены образцы криогелей на основе пектинов борщевика и яблока, имеющих различное строение углеводородной цепи, и образцов крабового хитозана, отличающихся по молекулярной массе и степени дезацетилирования.

Следующая часть посвящена исследованию состава и структуры, а также физико-химических свойств криогелей. Автором исследованы механические свойства, такие как прочность и модуль упругости, пористость, морфология поверхности, адгезия к внутренней поверхности брюшной стенки крыс, способность к деградации *in vitro* в зависимости от характеристик и строения полисахаридов, входящих в состав исследуемых криогелей.

Показано, что включение хитозана с высокой степенью дезацетилирования в состав материалов увеличивает их механическую прочность и время деградации *in vitro*, а также усиливает адгезию материалов к внутренней поверхности брюшной стенки экспериментальных животных.

Третья часть посвящена исследованию биосовместимости разработанных криогелей. Установлено, что криогели на основе яблочного пектина и хитозана

обладают высокой биосовместимостью, при этом имеют низкую иммуногенность: в слабой степени адсорбируют белки сыворотки крови, не активируют систему комплемента, вызывают низкую адгезию макрофагов к поверхности.

Четвертая часть посвящена исследованию противоспаечной активности криогелей. В эксперименте *in vivo* показано, что наложение криогелей на основе яблочного пектина и хитозана на поврежденные поверхности брюшной стенки и слепой кишки экспериментальных животных достоверно снижает образование спаек по сравнению с контролем. Автором изучено влияние молекулярной массы и степени дезацетилирования входящего в состав криогелей хитозана на противоспаечную активность материалов. Наибольшим противоспаечным эффектом обладает материал с добавлением хитозана с высокой молекулярной массой и низкой степенью дезацетилирования; при увеличении степени дезацетилирования и/или уменьшении молекулярной массы наблюдается снижение противоспаечной активности материалов на основе яблочного пектина. Показано также, что противоспаечный эффект обеспечивается за счет небольшого времени деградации криогелей на основе яблочного пектина; недеградируемые криогели на основе пектина борщевика не обладают противоспаечным эффектом. Полученный криогель может найти применение в медицине как барьерный материал для профилактики спайкообразования.

В **заключении** (стр.86-87) работы представлено обобщение проведенных исследований.

В **выводах** (стр.88) по работе сформулированы основные результаты исследований.

Следует отметить общий высокий уровень диссертационной работы Коноваловой М.В. и хорошее представление полученных результатов в диссертации и автореферате.

#### **Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Работа проведена с использованием методов статистической обработки результатов. Выводы, полученные при анализе результатов исследований, логичны и обоснованы и соответствуют содержанию диссертации. Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

#### **Научная новизна исследований и практическая значимость полученных результатов**

Научная новизна диссертационной работы состоит в том, что в ходе исследования был разработан новый способ получения материалов на основе пектина и хитозана, ингибирующих спайкообразование в брюшной полости.

В работе проведен по сравнительный анализ противоспаечной эффективности различных криогелей, полученных на основе пектина и хитозана;

Показано влияние физико-химических характеристик и структурных особенностей используемых полисахаридов на свойства материалов;

Исследована биосовместимость криогелей на основе пектина и хитозана, установлена зависимость биосовместимости от состава криогелей;

Впервые показано, что криогели на основе яблочного пектина с добавлением хитозана обладают противоспаечной эффективностью, которая зависит от характеристик используемого для получения материалов хитозана.

Полученный криогель может найти применение в медицине как барьерный материал для профилактики спаечной болезни брюшной полости.

Таким образом, новизна и значимость результатов работы не вызывают сомнения.

### **Недостатки диссертации**

Наряду с общей высокой положительной оценкой работы, к ней имеется ряд вопросов и замечаний:

1. В работе используются пектины яблочный и борщевика. Не понятно, почему были выбраны пектины именно из этих источников?

2. Как соотносится действие разработанных криогелей с коммерческими противоспаечными препаратами?

3. К сожалению, работа перегружена сокращениями, что в некоторой степени затрудняет ее чтение.

Несмотря на указанные замечания, **диссертационная работа Коноваловой Марии Владимировны «Получение и исследование противоспаечных барьерных материалов на основе биополимеров пектина и хитозана» представляет собой законченное научно-квалификационное исследование и имеет ярко выраженный фундаментальный характер в области биотехнологии, а также направленную практическую значимость для создания материалов, обладающих противоспаечными свойствами.**

### **Полнота изложения основных результатов диссертации в рецензируемых научных изданиях и их апробация**

Основные результаты проведенных диссертационных исследований апробированы обсуждением на международных и российских конференциях. Результаты работы отражены в 6 публикациях, в том числе в 1 научном журнале, рекомендованном ВАК Минобрнауки РФ и в 2 иностранных рецензируемых

научных журналах. Опубликованные работы полностью отражают содержание диссертации.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Результаты диссертации М.В. Коноваловой могут быть использованы в организациях, проводящих исследования в области получения полимерных материалов для биомедицинского применения: Институте цитологии РАН, Российском химико-технологическом университете имени Д.И. Менделеева, Московском государственном университете им. М.В. Ломоносова, Российском государственном университете имени А.Н. Косыгина и в ряде других организаций, занимающихся разработкой биоматериалов.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертация Коноваловой М.В. на тему «Получение и исследование противоспаечных барьерных материалов на основе биополимеров пектина и хитозана» соответствует паспорту специальности 03.01.06 - Биотехнология (в том числе бионанотехнологии) (пункт 8). По критериям актуальности, научной новизны и практической значимости представленная к защите диссертация соответствует требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842, с изменением Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 года № 335, и ее автор, Коновалова Мария Владимировна, заслуживает присуждения ученой кандидата биологических наук по специальности 03.01.06 - Биотехнология (в том числе бионанотехнологии).

Отзыв составили:

Штильман Михаил Исаакович

Руководитель Учебно-научного центра «Биоматериалы» ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева», доктор химических наук, профессор

125047 г. Москва, Миусская пл., д.9

Тел. 8-910-409-04-37

E-mail: [shtilmanm@yandex.ru](mailto:shtilmanm@yandex.ru)

Межуев Ярослав Олегович,

Профессор Учебно-научного центра «Биоматериалы» ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева», доктор химических наук

125047 г. Москва, Миусская пл., д.9

Тел. 8-499-972-48-08

E-mail: [valsorja@mail.ru](mailto:valsorja@mail.ru)

Диссертационная работа Коноваловой Марии Владимировны «Получение и исследование противоспаечных барьерных материалов на основе биополимеров пектина и хитозана» обсуждалась на заседании Учебно-научного центра «Биоматериалы» ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева». Отзыв заслушан и одобрен (протокол №5 от 03 апреля 2017 г.).

Председатель заседания, проф.  Штильман М.И.

Секретарь, к.х.н.  Горячая А.В.

Подписи Штильмана М.И., Межуева Я.О. и  
Горячей А.В. заверяю

Ученый секретарь Российского химико-  
технологического университета имени Д.И.  
Менделеева



## Сведения о ведущей организации

### ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева»

по диссертационной работе Коноваловой Марии Владимировны «Получение и исследование противоспаечных барьерных материалов на основе биополимеров пектина и хитозана» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.06 – Биотехнология (в том числе бионанотехнологии).

Полное наименование организации в соответствии с Уставом	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева»
Сокращенное наименование организации в соответствии с Уставом	РХТУ им. Д.И. Менделеева
Ведомственная принадлежность	Министерство образования и науки Российской Федерации
Почтовый адрес организации	125047, г. Москва, Миусская площадь, д.9
Телефон/факс	+7 (499) 978-86-57
Веб-сайт	<a href="http://www.muctr.ru">http://www.muctr.ru</a>
Адрес электронной почты	rector@muctr.ru
Список статей:	
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Drozdova M. G., Zaytseva-Zotova D. S., Akasov R. A., Golunova A. S., Artyukhov A. A., Udartseva O. O., Andreeva E. R., Lisovyy D. E., Shtilman M. I., and Markvicheva E. A. Macroporous modified poly (vinyl alcohol) hydrogels with charged groups for tissue engineering: Preparation and in vitro evaluation // Materials Science and Engineering: C. – 2017. – V.75. – P. 1075-1082.</li><li>2. Morgacheva A. A., Artyukhov A. A., Panov A. V., Gordienko M. G., Shtil'man M. I., Mezhuev Ya.O. Synthesis of polyvinyl alcohol with methacrylate groups and of hydrogels based of it // Russian Journal of Applied Chemistry. – 2015. – V.88. – N.4. – P. 617–621.</li><li>3. Mezhuev Ya.O., Artyukhov A. A., Piskareva A. I., Shtil'man M. I., Gol'din M. M., Korshak Yu. V., Solov'eva I.V., Evseev A. K. Synthesis of aqueous polypyrrole dispersions stabilized with polyvinyl alcohol and preparation of hemocompatible films based on them // Russian Journal of Applied Chemistry. – 2015. – V.88. – N.6. – P. 1026–1032.</li><li>4. Sukhanova T.V., Artyukhov A.A., Gurevich Ya.M., Semenikhina M.A., Prudchenko I.A., Shtilman M.I., Markvicheva E.A. Delta-sleep inducing peptide entrapment in the charged macroporous matrices. // Materials Science and Engineering: C. – 2014. – V.42. – N.6. – P. 461-465.</li><li>5. Osadchenko S.V., Mezhuev Ya.O., Korshak Yu.V., Shtil'man M.I. The particle</li></ol>	

size and shape of polyaniline in aqueous solutions of poly-(N-vinylpyrrolidone)  
// International Polymer Science and Technology. – 2014. – V.41. – N.4. – P.  
T41 – T46.

6. Sukhanova T.V., Artyukhov A.A., Prudchenko I.A., Golunova A.S.,  
Semenikhina M.A., Shtilman M.I., Markvicheva E.A. Entrapment and in vitro  
release of delta-sleep inducing peptide from polymer hydrogels based modified  
polyvinyl alcohol. // Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical  
Chemistry. – 2012. – V.6. – N.2. – P. 149-155.

Ученый секретарь Российского химико-  
технологического университета имени  
Д.И. Менделеева

