ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Савденбековой Балжан Есимханкызы на тему: «Физико-химические основы получения антибактериальных покрытий для имплантируемых изделий», представленной на соискание ученой степени доктора философии (PhD) по специальности «6D060600 – Химия»

1.Актуальность темы исследования и ее взаимосвязь с общенаучными и общегосударственными программами.

Фармацевтическая промышленность Казахстана в настоящее времянаходится в стадии быстрого роста и развития. Главная проблема отечественной фармацевтики – отсутствие производства инновационной продукции, что делает наших производителей менее конкуренто способными на фармацевтическом рынке. В практической медициневажной проблемой на сегодняшний день являются инфекционные заболевания, связанные с последствиями имплантируемых в организм изделий медицинского назначения. В стоматологии, травматологии, хирургии, косметологии при имплантации часто возникают воспалительные процессы, мешающиевживлению, а иногда приводят к необходимости их удаления, что сопровождается моральными и материальными затратами. Прием антибиотиков не всегда эффективен. В связи с этим остро стоит вопрос ингибирования роста биопленки вокруг имплантата. Одним из перспективных и многообещающих путей решения данной проблемы является разработка многослойных покрытий (нанопокрытий методом LbL) пролонгированного действия, содержащих антибактериальные агенты, включая и наночастицы металлов.

Цель представленной диссертационной работы – разработка оригинальных антибактериальных покрытий для изделий медицинского назначения (имплантов) на основе биосовместимых, безопасных для человека катионных и анионных полимеров и фармакопейных активных действующих веществ. Для выполнения поставленной целиавтором использованы самые передовые технологии, которые в мировой фармацевтике в настоящее время развиваются бурными темпами и остро востребованы в производстве.

С этой точки зрения, исследования, выполненные диссертантом весьма важны и актуальны как для мирового научного сообщества, так и производства. Следует отметить, что в настоящее время это направление актуально не только для создания изделий медицинского назначения, но и для разработки жизненно важных лекарственных препаратов.

Диссертационная работа выполнена в рамках проекта ГФ на 2018-2020 годы «Физико-химические основы получения многофункциональных биомедицинских материалов (нанопленок) с антибактериальными и противовоспалительными свойствами», ИРН AP05131647, а также в рамках договора о международном научном сотрудничестве между КазНУ им. аль-

Фараби, ИХТТМ СО РАН и Новосибирского государственного технического университета.

2. Научные результаты в рамках требований к диссертациям

В работе получены следующие наиболее значимые научные результаты:

1. На основании квантово-химических расчетов структурных и энергетических характеристик научно обоснован выбор полимерных матриц: хитозана, карбоксиметилцеллюлозы натрия, альгината и антибактериальных агентов. Разработка инновационной продукции для медицины дорогостоящее и рисковое. Поэтому научное прогнозирование фармакологической активности на этапе выбораактивных действующих и вспомогательных веществ, а также и технологии очень важно для снижения вышеуказанных рисков.
2. Разработаны новыеоптимальные условия очистки, подготовки и активации поверхности используемых подложек. Исследованы морфология и гидрофильность их поверхностей.
3. Установлены оптимальные параметры синтеза многослойных нанопленок на основе хитозан-карбоксиметилцеллюлоза натрия (анионный полиэлектролит) и хитозан-полиакриловая кислота (катионный полиэлектролит). Исследованы факторы, влияющие на качествополучаемых пленок. Подобраныусловия получения пленокразной шероховатости, пределы pH для получения пленок нужной толщины и условия нанесения на пленку антибактериальных агентов. Предложен механизм формирования пленок на поверхности твердых подложек. Обоснованы технологически приемлемые способы получения пленок нужного качества – автоматическое поочередное погружение подложек в растворыс анионным и катионным полимером без перемешивания и ручное погружение с перемешиванием.
4. Исследованы антибактериальныесвойства полученных пленок против штаммов бактерий, наиболее часто встречающихся при имплантации. Выявлена высокая антибактериальных активность новых многослойных полимерных пленок с включенными активными действующими веществами.
5. Предложены оптимальные условия синтеза оригинальных антибактериальных пленок пролонгированного действия.

3.Степень обоснованности и достоверности каждого научного результата (научного положения), выводов и заключений соискателя, сформулированных в диссертации.

Достоверность и обоснованность каждого научного результата в полной мере подтверждаются данным и современных физико-химических исследований. Шероховатость подложек была исследована с помощью атомно-силовой микроскопии («НТ-МДТ»), для эллипсометрического анализа системы использовали данные, полученные с помощью спектрального эллипсометра «ЭЛЛИПС-1891-САГ» (ИФП СО РАН), изображения СЭМ были получены с помощью двух сканирующих электронных микроскопов (Quanta 3D 200i (FEI company) и Hitachi S-3400N (USA)), определение угла смачиванияобыл использован метод лежащей капли с использованием аппарата “DSA100-KRUSS GmbH”,содержание ионов

серебра определяли с помощью двухлучевого атомно-абсорбционного спектрофотометраАА-6200 (Shimadzu) при спектральном диапазоне соответствующий ионам металла.

Степень обоснованности и достоверности полученных результатов, сформулированных в диссертации соответствует международным стандартам в сфере разработки инновационных продуктов для медицины «Фармацевтическая разработка», начиная от цели диссертационного исследования, так и выбором задач поразработкеантибактериальных пленок на основе биосовместимых, безопасных для человека полиэлектролитов для покрытийизделий медицинского назначения. Диссертантом выбраны самые передовые технологиинанопокрытий методом LbL, направленных на решение поставленных в диссертации задач.

Диссертационная работа является законченным научным трудом, содержащим новые, научно обоснованные результаты в области химии ифармацевтики. Выводы и заключения, приведенные в диссертационной работе, логично вытекают из содержания работы.

4.Степень новизны каждого научного результата (положения), вывода соискателя, сформулированных в диссертации.

Автором работы впервые разработаны оптимальные условия получения нанопленок на основе полисахаридов в виде хитозан-карбоксиметилцеллюлозы натрия и хитозан-полиакриловой кислоты, исследованы физико-химические характеристики полученных мультислоев, установлены влияние природы полиэлектролитов и pH среды на механизм формирования нанопленок, обоснованы зависимость толщины пленок от количества бислоев и формполиэлектролитов, разработаны два способа получения наночастиц серебра и механизм их внедрения в мультислои, установлена антибактериальная активность полученных нанопленок на титановых и стальных имплантатах. Новизна исследований подтверждена получением положительного решения о выдаче патента на полезную модель.

5. Практическая и теоретическая значимость научных результатов

Теоретическая значимость исследования. Теоретический интереспредставляют:условия получения тонких пленок на основе полиэлектролитов с внесенными антибактериальными средствами, предложенный механизм формирования нанопленок в зависимости от pH среды и природы полимерных матриц, значения физико-химических параметров, влияющих на морфологию поверхности тонких пленок, а также условия внедрения и высвобождения анибактериального агента из пленки. Особый интерес представляют методы синтеза наночастиц серебра, их стандартизация и эффективность от формы наночастиц.

Практическая ценность. Ценностьрезультатов, полученных в ходе выполнения диссертационной работы,заключается в возможностивнедрения полученных пленокв производство на отечественных предприятиях или продажи лицензии на производство); кроме того, результаты изучения зависимости морфологии поверхности тонких пленок от физико-химических параметров найдут применение в будущем при получении новых тонких

пленок; по результатам диссертационной работы будут выданы рекомендации по получению и нанесению тонких пленок на основе полиэлектролитов на различные подложки, в частности на имплантируемые материалы для придания им противомикробных свойств.

6. Замечания, предложения по диссертации

По представленной диссертантом работе имеются следующие замечания:

1) Имеются стилистические неточности и опечатки;

2) На мой взгляд, поскольку в работе использованы известные фармакопейные продукты (активные действующие вещества и полимеры) следовало бы привести литературные данные по безопасности для человека, что в первую очередь потребуется при подаче медицинского изделия на регистрацию для получения разрешения на выпуск и применение в медицине.

7. Соответствие диссертации предъявляемым требованиям раздела 2 «Правил присуждения ученых степеней» Комитета по надзору и аттестации в сфере образования и науки РК.

Диссертационная работа Савденбековой Балжан Есимханкызы «Физико-химические основы получения антибактериальных покрытий для имплантируемых изделий», представленная на соискание степени доктора философии PhD по специальности «6D060600 – Химия», по актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости полученных результатов соответствует требованиям «Правил присуждения ученых степеней» Комитета по контролю в сфере образования и науки МОН Республики Казахстан, а ее автор заслуживает присуждения степени доктора философии PhD по специальности «6D060600 – Химия».

Доктор химических наук,
ассоциированный профессор, главный
научный сотрудник «Научно-исследовательского
института новых химических технологий
и материалов»
РГП на ПХВ КазНУ им. аль-Фараби **Мурзагулова К.Б.**