

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию

Антиповой Кристины Георгиевны

на тему: «Полимерные и композиционные гидрогелевые материалы для биомедицины с регулируемыми механическими характеристиками», представленную на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.4.7. – Высокомолекулярные соединения

Диссертация Антиповой К.Г. посвящена разработке методов направленного варьирования механических свойств полимерных композиционных систем с ориентацией на использование в биомедицине. Разработка новых композитов на основе природных и синтетических полимеров и методов их биофункционализации является перспективным направлением исследований, поскольку такие материалы находят широкое применение в биомедицине, в частности, в тканевой инженерии. Создание новых методов и подходов к решению задач тканевой инженерии соответствует направлению из Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации. В настоящее время разработкам технологий создания имплантатов для регенерации поврежденных органов и тканей уделяется значимое внимание, отмечается, что важной характеристикой биоматериала является не только биосовместимость, но и соответствие его механических свойств тканям. **Актуальность** настоящей работы определяется тем, что разработанные и исследованные полимерные системы могут иметь существенное прикладное значение в области биомедицины, а разработанные методики тестирования механических характеристик значительно ускорить выбор полимерной композиции с определёнными свойствами необходимыми для тканевой инженерии и биотехнологии.

Новизна работы заключается в разработке методики достоверного определения механических свойств мягких материалов с применением модельных подходов, включающих модели гиперупругого поведения и

численных методов, применении разработанной методики для анализа полученных гидрогелей с пористыми частицами полилактида, а также отработке методов биофункционализации и регулирования морфологии волокнистых материалов на основе полилактида.

Диссертация состоит из введения, трех глав, заключения, выводов и списка литературы (234 наименований) и содержит 157 страницы текста, включая 31 рисунок, 16 таблиц.

Во введении обосновывается актуальность темы диссертации, сформулированы цели и задачи исследования, основные положения, выносимые на защиту, а также научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы.

Первая глава посвящена обширному обзору литературы, занимает почти $\frac{1}{2}$ часть диссертации, приведен список цитируемой литературы из 234 наименований, из которых только 5 русскоязычные (Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации, Основы биохимии Ленинджера и 3 учебника). В первой главе выделены три раздела: полимерные материалы, механические свойства биологических тканей организма и биоматериалы. В первом кратко рассмотрены природные полимеры (хитозан, коллаген) и синтетические (полиакриламид, поливиниловый спирт, полилактид) с точки зрения применения в биомедицине. Во втором приведены основные механические характеристики (упруго-прочностные параметры, вязкоупругость, релаксация и ползучесть, циклическое нагружение) биологических тканей. Особое внимание уделено особенностям механических испытаний таких объектов, при тестировании их в условиях сжатия, растяжения или индентирования, приведены средние значения механических характеристик некоторых тканей организмов. Рассмотрены модели Нео-Гука, Муни-Ривлина, Огдена, Гента, используемые для описания механического поведения биологических тканей и полимерных систем. Третий раздел литературного обзора посвящен биоматериалам, обладающих структурой и свойствами наиболее точно воспроизводящих свойства нативных тканей: рассмотрены свойства и применение гидрогелей, криогелей, высокопористых губчатых,

нетканых волокнистых материалов и композитов на их основе. На основании обзора литературы автор делает заключение о роли морфологии и механического поведения прототипов сложных биологических тканей в процессах регенерации.

Во второй главе описана экспериментальная часть работы, показаны используемые материалы и реактивы, методики синтеза гидрогелей и получения композиционных материалов. Достаточно подробно изложены механические исследования гидрогелей: одноосное растяжение и сжатие, индентирование гидрогелей на основе полиакриламида, определение коэффициента Пуассона, испытания на кручение, численный эксперимент по индентированию с применением конечно-элементного моделирования, аппроксимация кривых растяжения моделями гиперупругого поведения. Также представлены механические испытания криогелей и губчато-волокнистых композитов. Кратко описаны сканирующая электронная микроскопия, инфракрасная спектроскопия, методика исследования краевого угла смачивания и акустическая микроскопия.

В третьей главе диссертации «Результаты и их обсуждение» представлены оригинальные результаты исследований, выделены 4 раздела. Первый посвящен изучению механического поведения гидрогелей на основе полиакриламида как модельной системы, разработке методики определения механических характеристик мягких материалов. Исследовали серию гидрогелей при изменении доли сшивающего агента (1-9%). Результаты, полученные при испытании образцов гидрогелей в различных видах механического нагружения (растяжение, сжатие, кручение, индентирование), демонстрируют хорошую корреляцию, что говорит об их достоверности и, соответственно, эффективности используемой методики их определения. Проведена аппроксимация кривых растяжения моделями гиперупругости, применены модели Нео-Гука и Муни-Ривлина для описания механического отклика систем при деформациях. Для исследуемой серии гелей отмечена хорошая корреляция между значениями средней молекулярной массы субцепей между сшивками, оцененной разными методами. Показано, что значения упругих характеристик гидрогелей лежат в диапазоне соответствующих значений для мягких биологических тканей.

Раздел 3.2 посвящен исследованию новых гидрогелевых композиционных материалов на основе полиакриламида с пористыми микрочастицами полилактида. Равномерность распределения частиц полилактида исследовали, используя сканирующую акустическую микроскопию и СЭМ. Упруго-прочностные характеристики гидрогелевых композитов определяли, применяя разработанную методику (3.1) с некоторыми модификациями: при аппроксимации деформационных кривых растяжения использовали высокопараметрическую модель Муни-Ривлина. Показано, что небольшие массовые доли наполнителя приводят к значительному росту модуля упругости композитов, механическое поведение композита в широком диапазоне значений можно менять, варьируя количество наполнителя и степень сшивки гидрогеля.

Раздел 3.3 посвящен результатам исследования механического поведения криогелей на основе поливинилового спирта и κ -каррагинана с добавлением поли(3,4-этилендиокситиофена) и полистирол сульфоната (ПЭДОТ:ПСС). Криогели получены методом циклического замораживания/оттаивания. Изучена морфология криогелевого композита. Проанализированы механические характеристики исследуемого композиционного материала, проведены испытания при циклических нагрузках. Установлено, что упруго-прочностные характеристики материала соответствуют упруго-прочностным характеристикам бычьей вены. Циклические испытания показали высокую биомеханическую стабильность композиционного материала в условиях, приближенных к реальному организму.

Раздел 3.4 посвящен волокнистым материалам на основе поли-L-лактида и хлорированного поливинилхлорида, полученных методом электроформования из растворов полимеров, содержит результаты изучения морфологии, физико-химических и механических свойств. Полученные волокна охарактеризованы - определена толщина слоя, распределение диаметра волокон, плотность упаковки волокон, краевой угол смачивания, изменение распределения и ориентации волокон в нетканом материале при растяжении. Определены отдельные стадии многостадийного процесса разрушения и детально исследовано изменение микроструктуры волокна полилактида при растяжении. Для улучшения

биосовместимости и гидрофилизации поверхности получены и исследованы губчато-волоконистые композиты полилактид+коллаген/хитозан и перхлорвинил+хитозан. Для всех систем отмечены изменения в структуре волоконистых материалов за счет добавления природных полимеров, морфология таких материалов зависит от степени наполнения и типа наполнителя. Проведённый сравнительный анализ полилактид+коллаген и полилактид+хитозан показал значительное улучшение механических свойств композитов относительно мономатериалов, хотя изменение прочности и модуля Юнга различно для этих систем, что объяснено разной морфологией формируемой связки между полилактидными волокнами и наполнителем (хитозаном/коллагеном). Механические испытания перхлорвинил+хитозан указывают на синергетический эффект, прочность двухкомпонентного материала выше прочности каждого из компонентов при сохранении плотности упаковки материала.

В заключении кратко приведены основные этапы работы, основные выводы соответствуют положениям, выносимым на защиту.

Достоверность представленных в работе результатов не вызывает сомнений, поскольку они основаны на экспериментальных данных, полученных самосогласованными физико-химическими методами. Данную работу можно считать полноценным, законченным научным исследованием, обладающим всеми признаками актуальности, новизны, практической и теоретической значимости.

В качестве замечаний можно выделить следующие.

1. Синтез гелей полиакриламида проводили в водном растворе при концентрации мономера 20 % и варьировали концентрацию сшивающего агента 1-9%. При такой высокой концентрации мономеров саморазогрев реакционной смеси может оказать влияние на сетчатую структуру геля особенно при высоких степенях сшивки (и, соответственно, на механические свойства гелей, например, стр.90). Проводилась ли оценка степени конверсии.

2. Стр. 90. Показано, что «...В случае применения двухпараметрической модели Муни-Ривлина наблюдается значительное

расхождение с результатами натурального и численного экспериментов для концентраций для 1 и 2%...». А для концентрации 1,5 % наблюдается хорошее соотношение. С чем связано отсутствие закономерности. (Приведенное в тексте объяснение ситуацию не проясняет).

3. В таблице 8 показана молекулярная масса субцепей между сшивками, рассчитанная разными методами по результатам: равновесного набухания, одноосного растяжения и теоретической оценки. В экспериментальной части указано, что для расчета были использованы формулы 17 и 18. Однако, не поясняется, как были получены значения объемной доли полимера в равновесно набухшем гидрогеле, параметра взаимодействия полимер-растворитель Флори-Хаггинса, молярного объема растворителя, плотности сухой полимерной сетки.

4. Стр.96. «Полости на срезе вызваны преимущественным формированием кристаллов льда вокруг частицы, выступающей в данном случае в качестве центра кристаллизации.» Данное утверждение следует подтвердить ссылкой на работу, подтверждающей его.

5. Выводы пп. 4 и 5 сформулированы в обобщенном виде, без указания исследуемых объектов.

Вместе с тем, указанные замечания не снижают значимости диссертационного исследования, не влияют на новизну, практическую и теоретическую значимость полученных результатов. Выводы, представленные в работе, не вызывают сомнений. Автореферат и опубликованные статьи отражают основное содержание диссертационной работы.

Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует специальности 1.4.7. – Высокомолекулярные соединения (физико-математические науки), удовлетворяет критериям, определенным в пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова, а также оформлена согласно требованиям п 3.1 этого Положения.

Таким образом, соискатель Антипова Кристина Георгиевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.4.7. – Высокомолекулярные соединения.

Официальный оппонент:

Доцент, доктор физико-математических наук,
профессор кафедры физики полимеров и кристаллов
физического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова
МАХАЕВА Елена Евгеньевна

10.06.2024

Контактные данные:

Тел.:

E-mail: makh@polly.phys.msu.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом была защищена диссертация: 02.00.06 – Высокомолекулярные соединения

Адрес места работы: 119991, ГСП-1, Ленинские горы, д. 1, стр. 2, физический факультет МГУ имени М.В.Ломоносова

Подпись профессора кафедры физики полимеров и кристаллов
физического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова Е.Е.Махаевой
удостоверяю:

Ученый секретарь Ученого с
доктор физико-математичес
доцент, профессор


С.Ю.Стремоухов