

О Т З Ы В

официального оппонента на диссертационную работу Шэнь Тяньи «Наноалмаз содержащие покрытия ксеногенных биологических протезов клапанов сердца: получение и анализ с помощью меченных тритием веществ», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.13. Радиохимия

Диссертационная работа Шэня Тяньи по теме «Наноалмаз содержащие покрытия ксеногенных биологических протезов клапанов сердца: получение и анализ с помощью меченных тритием веществ» посвящена получению и характеристике наноалмазных покрытий коллагеновых матриц бычьего перикарда, являющихся материалом для изготовления протезов сердечного клапана. В работе показано, что использование наноалмазов детонационного синтеза в качестве покрытий коллагеновых матриц позволяет улучшить их механико-прочностные характеристики и дополнительно придать им антимикробные свойства. Операции по замене сердечных клапанов остаются важнейшим способом лечения ряда опасных для жизни заболеваний. Биологические материалы, полученные из тканей животных и доноров, являются хорошей альтернативой механическим. Важное их преимущество перед механическими клапанами — это отказ от пожизненной терапии препаратами для предотвращения образования тромбов. При этом клапаны из биологических материалов относительно недолговечны: так многие из них требуют доработки в течение 10–20 лет. Поэтому улучшение характеристик материалов используемых для изготовления биологических протезов и исследования их свойств является востребованным. В связи с изложенным не вызывает сомнения **актуальность** представленной к защите диссертационной работы Шэня Тяньи.

Цель диссертационной работы Шэня Тяньи заключалась в получении и диагностике с помощью радиохимических методов покрытий, улучшающих свойства биологических материалов, которые используют для изготовления протезов клапана сердца.

Научная новизна работы.

Впервые показана возможность использования меченных тритием наноалмазов для определения их количества в покрытиях прототипов ксеногенных биологических протезов клапанов сердца. Тритий прочно удерживается в составе наночастиц и не удаляется даже при кипячении их в концентрированной азотной кислоте в течение часа.

Впервые получены и охарактеризованы адсорбционные комплексы наноалмазов с левофлоксацином и ванкомицином. Проведено сравнение механизма образования комплекса наноалмазов с амикацином и левофлоксацином; определены параметры кинетики адсорбции ванкомицина на наноалмазах.

Впервые показано влияние заряда поверхности и количества наноалмазов на механико-прочностные характеристики коллагенового материала с алмазосодержащим покрытием.

Впервые определена *in vivo* стабильность каждого компонента покрытия при эксплуатации материала и его кальцинирование.

Достоверность и обоснованность результатов исследования, научных положений, выводов и рекомендаций является высокой, так как автором диссертационной работы выполнен тщательный эксперимент с использованием современного оборудования и многократным повторением экспериментов, проведен анализ полученных экспериментальных результатов и их сопоставление с расчетными данными.

Значимость полученных результатов и сделанных выводов в ходе работы определяется вкладом, который они вносят в развитие фундаментальной науки, в частности в радиохимию, физическую химию поверхностных явлений и кардиологию.

Результаты, полученные в ходе выполнения диссертационной работы, представляют интерес для учреждений, занимающихся изучением поверхностных явлений и адсорбции, таких как Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Институт физической химии и электрохимии имени А. Н. Фрумкина РАН, Институт геохимии им В. И. Вернадского РАН, Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Санкт-Петербургский государственный университет, Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Воронежский государственный университет, Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева. Могут быть рекомендованы к использованию в курсах лекций по радиохимии, физической химии, аналитической химии и адсорбции.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, восьми глав, заключения, выводов, списка сокращений, списка цитируемой литературы из 304 наименований работ отечественных и зарубежных авторов, изложена на 156 страницах, содержит 19 рисунков и 24 таблицы.

Основные научные результаты работы:

Во введении обосновывается актуальность темы исследования, формулируется его цель и задача, отражена новизна и значимость полученных результатов, сформулированы положения, выносимые на защиту, приведены результаты апробации работы и имеющиеся публикации по теме диссертации.

Основные научные акценты, полученные в работе сформулированы в виде положений, выносимых на защиту:

1. Наноалмазы детонационного синтеза образуют на поверхности биологической ткани прочные покрытия, улучшая механико-прочностные характеристики материала.
2. Алмазосодержащие покрытия биологических тканей устойчивы в организме и не вызывают дополнительное кальцинирование ткани.
3. Отрицательные наноалмазы, промышленно стабилизированные в форме суспензии, способны сами подавлять развитие бактериальных инфекций. Их действие может быть усилено введением в состав покрытия адсорбционных комплексов наноалмазы-антибиотик.

Для доказательства этих положений была отработана следующая экспериментальная методика, которая включала следующие пункты:

1. Получение меченных тритием веществ;
2. Получение адсорбционных комплексов наноалмазы-антибиотик;
3. Нанесение покрытий на коллагеновые матрицы бычьего перикарда;
4. Анализ антимикробных свойств покрытий;
5. Изучение *in vivo* стабильности покрытий и их изменений при эксплуатации.

При прочтении работы обращает на себя внимание широкий спектр методов, который был использован автором, что свидетельствует о его хорошей подготовке.

Использованы наноалмазы детонационного синтеза, которые обладают функционально развитой поверхностью и достаточно большой удельной поверхностью, что позволило адсорбировать на их поверхности антибиотики (амикацин, левофлоксацин и ванкомицин) для усиления антимикробных свойств наноалмазов. Каждому антибиотику посвящена в работе отдельная глава, описывающая его адсорбцию на наноалмазах и характеризацию комплекса с точки зрения его состава и антимикробности.

Для определения количества антибиотика на поверхности наноалмазов, описания механизма адсорбции и определения устойчивости адсорбционных комплексов использованы меченные тритием вещества, которые были получены автором работы с помощью метода термической активации трития

и выделены с помощью хроматографии. В работе получены изотермы адсорбции антибиотиков на наноалмазах в широком диапазоне концентраций сорбата. Для описания изотерм использованы модели адсорбции Ленгмюра, Фрейндлиха и Дубинина-Радускевича. Комплексы наноалмазов с антибиотиками с наибольшим содержанием сорбата были проанализированы с помощью ИК-спектроскопии с преобразованием Фурье для установления типов связей между поверхностью и веществом. Также для всех комплексов исследованы их антимикробные свойства по отношению к золотистому стафилококку – самому распространенному возбудителю заболеваний.

Полученные комплексы были использованы для получения покрытий коллагеновых матриц бычьего перикарда. С помощью радиоактивных индикаторов – меченных тритием наноалмазов, антибиотиков и хитозана определен состав комплексов на поверхности материала, в том числе после подкожного введения крысам линии Wistar. В этих экспериментах была использована дополнительно методика ИСП-АЭС для определения содержания кальция на поверхности матриц.

Универсальность методики получения покрытий коллагеновых матриц бычьего перикарда наноалмазами детонационного синтеза подтверждена и для другого биологического материала – свиной аорты. Материал был покрыт наноалмазами с разным функциональным составом поверхности (положительные и отрицательные). Причем использовались отрицательные наноалмазы как промышленного производства, так и отрицательные наноалмазы, полученные отжигом на воздухе положительных наноалмазов. С помощью тритиевой метки определено количество наноалмазов в покрытиях до и после эксплуатации в кровотоке животного. Такой эксперимент был поставлен впервые и показал возможность использования покрытий для материалов протезов.

По логике представления материала и по объему проведенных исследований работа в целом является достаточно обоснованным, завершённым трудом и соответствует уровню, предъявляемому к кандидатским диссертациям.

Анализ исследования, представленного Шэнь Тяньи, показывает, что в его результате автором получен ряд новых ценных научных и практически важных результатов. Заключение и выводы из работы полностью обоснованы и подтверждают положения, выносимые на защиту.

Тем не менее, по работе имеется ряд следующих *вопросов и замечаний*:

1. При описании результатов экспериментов по измерению механико-прочностных характеристик коллагеновых матриц

автор пишет (стр.70), что "получали зависимости приложенной силы от удлинения". В этом утверждении явно нарушена причинно-следственная связь.

2. На стр. 75 автор указывает, что "для описания изотерм адсорбции и количественного сравнения сорбционной способности наноалмазов по отношению к различным веществам использовали уравнения аналогичные уравнению Ленгмюра и Фрейндлиха (уравнения 5 и 6 соответственно)". Но указанное уравнение 5 (стр. 37) определяет поток F , полученных при диссоциации атомов, а уравнение 6 (стр. 47) это полуэмпирической формулой Биркса. Т.е. оба эти уравнения не являются аналогами уравнений Ленгмюра и Фрейндлиха.
3. В диссертации приведены значения удельных поверхностей 390 и 250 м²/г использованных в работе наноалмазов SDND и ДНА, соответственно. Но отсутствует такая важная характеристика этих наноалмазов как распределение размеров пор, которая часто необходима для корректной интерпретации результатов адсорбционных экспериментов.
4. **Основное замечание.** Вызывает большие сомнения оптимальность выбора автором моделей Ленгмюра, Фрейндлиха и Дубинина-Радушкевича и правильность его утверждения (стр. 77) о том, что "все модели адсорбции хорошо согласуются и описывают изотермы адсорбции (коэффициенты корреляции для каждой модели приведены в табл. 5)". Дело в том, что в этих моделях приняты разные допущения, некоторые из которых несовместимы. Так в модели Ленгмюра принято допущение об однородной поверхности, а в модели Фрейндлиха принята неоднородность поверхности, в модели Ленгмюра принята мономолекулярная адсорбция, а в модели Дубинина-Радушкевича – объемное заполнение микропор.

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования. Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует специальности 1.4.13. Радиохимия (по химическим наукам), а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова, а также оформлена согласно требованиям Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на

соискание ученой степени доктора наук Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Таким образом, соискатель Шэнь Тяньи заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.13. Радиохимия (химические науки).

Официальный оппонент:

Доктор химических наук, профессор,
Профессор кафедры физической химии
Химического факультета
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Московский государственный университет
имени М.В. Ломоносова»

Ланин Сергей Николаевич

04.02.2025г.