

«УТВЕРЖДАЮ»

И.о. ректора
Федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего
образования «Российский химико-
технологический университет
имени Д.И. Менделеева»,
доктор технических наук, профессор



И.В. Воротынцев

«22» 05 2024 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу Булыгиной Инны Николаевны «**Кинетика высвобождения доксорубина из гибридных материалов с гидрогелевым компонентом**», представленную на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности

1.3.8. Физика конденсированного состояния

Актуальность работы.

Актуальность исследования заключается в развитии модельных представлений о сорбции и высвобождении лекарственных средств из материалов и конструкций костных имплантатов. Оптимизация кинетики высвобождения препарата заключается в изменении состава и геометрии носителя. Получение имплантируемых изделий с требуемым характером высвобождения вещества и возможность его моделирования способны улучшить функциональные характеристики конструкции. В соответствии с этим целью работы является разработка моделей диффузионных процессов высвобождения доксорубина из материалов для костных имплантатов.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

1. Предложена диффузионная модель высвобождения доксорубина из гидрогеля сферической геометрии – носителя лекарств монолитного типа, на которой основана методика экспресс-оценки эффективного коэффициента диффузии и моделирования кумулятивного высвобождения из гидрогелевых конструкций сложной геометрии;

2. Установлено влияние состава и микроструктуры биомедицинских материалов (диопсид, пористые матрицы на основе СВМПЭ и СВМПЭ/Диопсид, гидрогель состава Na-Alg/Na-CMC/CaCl₂) на высвобождение доксорубина. Получены результаты по сорбции и высвобождению доксорубина из этих материалов, результаты проанализированы с целью оценки констант и развития модельных представлений этих процессов;

3. Выявлена закономерность влияния состава гибридной конструкции на параметры сорбции и высвобождения доксорубина;

4. Показана возможность применения диопсида и пористого композиционного материала СВМПЭ/Диопсид в качестве материалов костных имплантатов с возможностью функционализации противоопухолевыми препаратами.

Практическая значимость. Практическая значимость работы заключается в разработке комплекса биомедицинских материалов, состоящего из материалов разных классов, композиционных материалов и гибридных конструкций, для восстановления костей. Разработанная гибридная конструкция по сравнению с компонентами продемонстрировала улучшенные сорбцию и профиль кумулятивного высвобождения доксорубина. На основе результатов кинетики высвобождения доксорубина предложена методика экспресс-оценки эффективного коэффициента диффузии низкомолекулярных лекарственных средств в гидрогелях сферической геометрии и моделирования высвобождения препаратов из гидрогелей сложной геометрии, последнее предлагается для моделирования кумулятивного высвобождения вещества при заполнении дефектов с помощью *in situ* биопринтера. Результаты проведенного исследования представляют интерес для научно-исследовательских и медицинских организаций как основа дальнейших исследований *in vitro* и *in vivo*.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций подтверждаются корректностью постановки цели и задач, выбранными методами исследования. Достоверность результатов обосновывается использованием современного оборудования, валидированных протоколов и необходимого количества повторов для применения методов статистического анализа. Степень достоверности представленных теоретических моделей подтверждается экспериментальными результатами и численным моделированием.

Оценка содержания диссертации. Работа состоит из введения, 7 глав, выводов, списка использованных источников из 154 источников, содержит 78 рисунков, 21 таблицу и 19 формул на 150 страницах. Введение содержит актуальность темы диссертации, цель и задачи исследования. Также, во введении сформулированы научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, положения, выносимые на защиту, а также представлены степень

достоверности и апробация результатов исследования, отмечен личный вклад автора. В первой главе приведен литературный обзор данных, в котором рассмотрены основные определения области исследования, уравнения для моделирования кинетики высвобождения лекарственных средств при диффузионном механизме высвобождения, используемые для восстановления костей материалы и существующие гибридные конструкции. В выводах к первой главе отмечен вклад работы, реализованной в рамках проекта РНФ, в данное исследование. Вторая глава содержит перечень использованных материалов, методики получения материалов, методики исследования материалов и конструкций. В третьей главе приведены результаты исследования микроструктуры и свойств разработанных материалов. Представлена характеристика трех классов материалов – частиц биокерамики, пористых материалов на основе сверхвысокомолекулярного полиэтилена, гидрогелей на основе альгината натрия и натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы. В выводах к главе 3 отмечено формирование комплекса материалов для восстановления костных дефектов, которые различаются по природе, структуре и свойствам, а также доказана перспективность использования диоксида в качестве имплантируемого носителя для восстановления костей. В четвертой главе представлены результаты оценки сорбционных характеристик разработанных материалов и кривые кинетики высвобождения доксорубина, обоснован выбор препарата. Также представлены результаты *in vitro* исследования активности доксорубина при высвобождении из частиц диоксида на тканевых сфероидов двух видах, представляющих опухолевую и здоровую ткани. В результате доказано, что инкубация нагруженных доксорубином частиц диоксида со сфероидов приводит к потере опухолевыми сфероидов способности к расплыванию, в то время как для сфероидов из фибробластов изменился только паттерн расплывания. Выводом к главе стало заключение о стабильности разработанных систем при нагрузке доксорубином. В пятой главе проанализированы кривые кинетики высвобождения доксорубина из компонентов гибридной конструкции путем сравнения с основными математическими моделями кинетики высвобождения. Также проведена оценка коэффициента диффузии доксорубина в натрий-фосфатном буфере и растворимости доксорубина при разном pH. Одним из выводов к данной главе является влияние диоксида на адсорбцию доксорубина пористым композиционным материалом СВМПЭ/диоксид, что в свою очередь приводит к выводу о возможности дальнейшей модификации адсорбции и профиля кумулятивного высвобождения препаратов пористыми матрицами на основе биоинертных полимеров. В шестой главе предложена модель гидрогеля сферической геометрии, на основе которой предложена обобщенная диффузионная

модель абсорбции и высвобождения доксорубина гидрогелем сферической геометрии. Модель гидрогеля сферической геометрии использована для моделирования высвобождения доксорубина с помощью численного решения уравнения диффузии и методом конечных элементов. Обобщенная диффузионная модель проиллюстрирована рядом модельных представлений, основанных на экспериментальных данных кинетики высвобождения доксорубина гидрогелем на основе альгината натрия и натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы, и использована для разработки методики экспресс-оценки эффективного коэффициента диффузии низкомолекулярных соединений в гидрогелях сферической геометрии и моделирования высвобождения низкомолекулярных соединений из гидрогелей сложной геометрии. Главным результатом данной главы является применение методики экспресс-оценки коэффициента диффузии при анализе кинетики высвобождения доксорубина из гидрогеля сферической геометрии состава 1Alg05CMC, эффективный коэффициент диффузии в данной системе составил $1,7 \cdot 10^{-13} \text{ м}^2/\text{с}$. В заключительной седьмой главе представлены результаты изучения сорбции и высвобождения доксорубина разработанной гибридной конструкцией, исследовано влияние состава компонентов на эти параметры. Также предложена модель диффузионно-контролируемого высвобождения доксорубина и сформулированы преимущества гибридной конструкции перед индивидуальными компонентами. Сформулированы основные выводы по диссертационному исследованию.

В диссертации четко сформулирована актуальность, цель и задачи исследования, необходимые для ее выполнения. Прослеживается логическое построение глав диссертационной работы, позволяющие автору корректно выбирать цели и методы исследования. Работа составлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к кандидатским диссертациям. Материал диссертации изложен грамотным языком в академическом стиле. Автореферат диссертации соответствует её содержанию.

Результаты исследований полностью отражены в публикациях автора (8 публикаций). Результаты апробированы на российских и международных конференциях.

Замечания по диссертационной работе

1. В диссертационной работе продемонстрировано владение множеством методов получения и исследования материалов, однако описание методик синтеза, разработанных автором исследования, могло быть более полным, а также ввиду большого количества результатов исследований в третьей главе можно было представить больше результатов, демонстрирующих различие структурных характеристик материалов и функциональных свойств, важных для оптимизации

материалов-носителей лекарственных средств, применяющихся для восстановления костей;

2. Методика экспресс-оценки эффективного коэффициента диффузии основана на модели гидрогеля сферической геометрии, при этом в первой главе также приведены решения уравнения диффузии для образцов другой геометрии, что говорит о возможности использования и таких образцов для оценки коэффициента диффузии.

Приведенные замечания не влияют на общую положительную оценку диссертационного исследования.

Заключение

Оценивая выполненную работу, важно отметить, что по совокупности полученных результатов она является самостоятельным научным исследованием, в котором решена важная научно-практическая задача. Автореферат и публикации объективно отражают содержание диссертации. Достигнутые результаты могут быть использованы как основа будущих работ в области создания новых имплантируемых носителей лекарственных средств, применяемых для восстановления костной ткани, а также моделирования кинетики высвобождения препаратов для оптимизации дизайна и состава нагруженных конструкций.

По методологии, содержанию и сформулированным выводам диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 1.3.8. Физика конденсированного состояния (направления исследований 1, 2, 6).

Результаты, представленные в диссертации, могут быть использованы в работе следующих профильных учреждений РХТУ им. Д.И. Менделеева, НМИЦ травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова, НМИЦ травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

Актуальность, достоверность и новизна научных положений, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, делают диссертацию Булыгиной Инны Николаевны необходимой научно-исследовательской работой, соответствующей поставленным целям и задачам.

Диссертация «Кинетика высвобождения доксорубина из гибридных материалов с гидрогелевым компонентом» является законченной научно-квалификационной работой и соответствует требованиям Положения о порядке присуждения ученых степеней в Национальном исследовательском технологическом университете "МИСИС", а ее автору, Булыгиной Инне Николаевне может быть присвоена ученая степень кандидата физико-математических наук по научной специальности 1.3.8. Физика конденсированного состояния.

Отзыв на диссертационную работу обсужден и утвержден на заседании кафедры биоматериалов ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева» (протокол № 5 от 21 мая 2024 г.)

Отзыв подготовил:

доктор химических наук (02.00.06 – Высокомолекулярные соединения), доцент, заведующий кафедрой биоматериалов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева"

Межуев Ярослав Олегович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева" (РХТУ имени Д.И. Менделеева, 125047, г. Москва, Миусская площадь, д. 9, стр. 1, телефон +7 (499) 972-48-08, e-mail: mezhuev.i.o@muctr.ru)

Подпись

Межуева Ярослав Олеговича

доктора химических наук, доцента, заведующего кафедрой биоматериалов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева"

у д о с т о в е р я ю

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева",

доктор технических наук, профессор

« 22 » 05 2024 г.

Николай Александрович Макаров



/В.С. Мирошников