

УТВЕРЖДАЮ

И.о. директора ИБХФ РАН

д-р хим. наук, проф.

И.Н. Курочкин

2025 г.



ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертацию **Пермяковой Елизаветы Сергеевны**
«Функциональные наноструктурированные покрытия поликапролактоновых субмикронных
волокон для медицинских применений»,
представленную на соискание ученой степени кандидата технических наук по специальности
2.6.6. Нанотехнологии и наноматериалы

Актуальность работы

Актуальность диссертационной работы обусловлена растущими потребностями в разработке инновационных биоматериалов, сочетающих антибактериальную активность с безопасностью для человека и окружающей среды. В условиях глобальных вызовов — от роста устойчивости микроорганизмов к традиционным антибиотикам до пандемических угроз, связанных с воздушно-капельной передачей патогенов — особенно остро встают задачи создания современных перевязочных и фильтрующих материалов с пролонгированным антибактериальным действием и способностью к самоочищению.

Тема диссертации, посвященная разработке антибактериальных покрытий на основе субмикронных поликапролактоновых (ПКЛ) волокон, напрямую соответствует приоритетным направлениям развития отечественной науки и технологий, закреплённым в «Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации», а также в государственных программах по обеспечению биобезопасности, развитию биомедицинских технологий и импортозамещению в сфере здравоохранения и индивидуальной защиты. Актуальность диссертационной работы подтверждается тем, что работа выполнялась в рамках проектов Российского научного фонда №20-19-00120 по теме «Разработка новых бактерицидных поверхностей на основе изучения основных механизмов подавления возбудителей бактериальной и грибковой инфекции», № 20-52-26020 по теме «Ионоплазменная и плазмо-полимерная модификация микропористых биodeградируемых наноматериалов для применения в терапии ран».

Поликапролактон, как биосовместимый, биоразлагаемый и сертифицированный для медицинского применения полимер, является перспективной основой для создания функциональных волокнистых структур. Фильтрующие материалы на основе субмикронных волокон обладают уникальными характеристиками: высокой пористостью, малым аэродинамическим сопротивлением и способностью эффективно удерживать ультрадисперсные частицы (вплоть до 50 нм), включая вирусы, бактерии и споры. Однако длительная эксплуатация таких фильтров сопряжена с риском вторичной контаминации из-за накопления и возможного высвобождения патогенов из фильтрующего слоя. Введение самоочищающихся свойств за счет формирования антибактериальных покрытий позволяет решить эту проблему и значительно повысить надёжность и ресурс использования фильтров.

В сфере регенеративной медицины разработка антибактериальных волокнистых матриц, сочетающих биосовместимость и пролонгированное подавление микробной колонизации, отвечает ключевым требованиям к материалам для тканевой инженерии,

особенно при восстановлении костной и кожной ткани, где инфекционные осложнения остаются одной из главных воспалительных процессов и осложнений.

Полученные в работе результаты — включая разработку новых подходов к модификации ПКЛ-волокон и создание функциональных покрытий с контролируемым высвобождением активных компонентов — представляют как теоретическую, так и прикладную ценность. Они открывают перспективы для практического внедрения в производство:

Научная новизна

1) Впервые установлены закономерности влияния скорости потоков и состава смеси $\text{CO}_2/\text{C}_2\text{H}_4/\text{Ar}$ на химический состав плазменно-осаждаемого карбоксилсодержащего полимерного покрытия. Показано, что увеличение доли CO_2 в газовой смеси приводит к росту содержания активных карбоксильных групп в составе осаждаемого покрытия, при этом общее количество сложноэфирных и карбоксильных групп достигает насыщения при соотношении $R = 0.39$ (где R рассчитывается по соотношению скорости потоков (Q) реакционных газов: $R = Q(\text{CO}_2)/[Q(\text{CO}_2) + Q(\text{C}_2\text{H}_4)]$). Установлено, что плазменноосаженный полимер стабилен в нейтральной среде и деградирует в кислой и щелочной средах;

2) Впервые получены и исследованы композитные материалы на основе поли-ε-капролактоновых волокон с покрытием TiCaPCON и имплантированные ионами серебра (ПКЛ- TiCaPCON-Ag), предназначенные для применения в костной тканевой инженерии. Определена оптимальная концентрация ионов Ag , обеспечивающая эффективный локальный антибактериальный эффект без снижения биосовместимости материала;

3) Методами ИК-спектроскопии, сканирующей электронной микроскопии (СЭМ), энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии (ЭДС) и рентгеновской фотоэлектронной спектроскопии (РФЭС) экспериментально подтверждено образование кальцийсодержащих фаз на поверхности модифицированных волокон ПКЛ- COOH и ПКЛ- TiCaPCON после выдержки в растворе, имитирующем биологическую среду организма (SBF). Полученные данные свидетельствуют о проявлении биоактивных свойств разработанных материалов *in vitro*;

4) Разработаны нанокompозитные покрытия с высокой антипатогенной активностью за счет формирования иммобилизованных наночастиц Ag_2O на поверхности волокон ПКЛ с плазменно-осаженным карбоксилсодержащим полимерным покрытием. Полученные волокна проявляют контролируемое высвобождение ионов серебра и могут быть использованы для разработки антибактериальных биоматериалов нового поколения.

Практическая значимость

Практическая значимость выполненных работ подтверждена регистрацией секрета производства (ноу-хау) на «Плазменная обработка термочувствительных нановолокнистых скаффолдов», свидетельство № 02-457-2020 ОИС от 20.04.2020. Разработаны и оптимизированы технологические режимы электроформования наноструктурированных волокнистых материалов из полиε-капролактона (ПКЛ) с контролируемым диаметром волокон 260 ± 60 нм, что соответствует морфологическим характеристикам внеклеточного матрикса. Впервые разработаны технологии нанесения биоактивных и антибактериальных покрытий (COOH , TiCaPCON , TiCaPCON-Ag) на поверхность термолабильных ПКЛ волокон методами плазмохимического осаждения и магнетронного распыления, а также их последующей модификации. Полученные материалы апробированы

Диссертация состоит из введения, 4 глав, общих выводов, списка цитируемой литературы из 245 наименований и 7 приложений. Работа изложена на 151 страницах машинописного текста и содержит 50 рисунков, 24 таблицы.

Во **Введении** сформулированы актуальность темы исследования, цель диссертационной работы, задачи, научная новизна и практическая значимость, а также защищаемые положения. Дополнительно, приводятся сведения об обосновании

достоверности результатов, об апробации работы на научных конференциях и личном вкладе автора.

Первая глава является обзорной и посвящена как применению электроформованных волокон в медицине, так и способам модификации материала с целью придания им антибактериальных/биоактивных свойств. Подробно рассмотрены параметры процесса электроформования на диаметр получаемых волокон. Структура нано- и субмикронных волокон имитирует внеклеточный матрикс, что способствует адгезии и пролиферации клеток, получение таких структур из биоразлагаемых полимеров предотвращает потребность в замене материала, что минимизирует риски механических повреждений. При использовании волоконных материалов при создании фильтрующего слоя продемонстрирована высокая эффективность при фильтрации нано- и субмикронных частиц, при этом демонстрируется высокая воздухопроницаемость и низкое сопротивление воздушному потоку. Сделан акцент, что для повышения эффективности использования таких материалов необходимо придать им антибактериальные свойства. Поверхностная модификация является наиболее предпочтительным подходом, поскольку позволяет минимизировать количество требуемого терапевтического агента и при этом обеспечить выраженный антибактериальный эффект. Рассмотрены подходы плазменной обработки полимерных материалов с целью введения функциональных групп, которые могут быть использованы для электростатической/ковалентной сорбции антибактериальных агентов, показано преимущества использования плазменной полимеризации в сравнение с плазменной активацией, поскольку создается более стабильное покрытие, способное сохранять активные функциональные группы, в то время как плазменная активация теряет свою эффективность в течение месяца. Рассмотрены подходы магнетронного напыления и ионной имплантации для создания биоактивных и антибактериальных покрытий. Хотя данные подходы широко применяются и подробно изучены для модификации термоустойчивых материалов, модификация температурно-чувствительных полимерных материалов данными методами является нетривиальной задачей, и требует тщательного подбора режима для сохранения морфологии обрабатываемых материалов.

Во второй главе представлены используемые материалы, методы получения наночастиц, нано- и субмикронных волокон, методы модификации поверхности, получения композиционных материалов, и методики иммобилизации антибиотика гентамицина (ковалентно/электростатически) на поверхности плазменно-модифицированных образцов. Приведены методы исследования, анализа данных, а также используемые методики оценки биосовместимости, биоактивности и антибактериального эффекта экспериментальных образцов.

Третья глава посвящена изложению результатов, полученных в ходе диссертационной работы. Была проведена оптимизация режима получения поликапролактоновых волокон, и разработаны способы поверхностной модификации полученных ПКЛ волокон, включающим плазменное осаждение карбоксил-содержащих покрытий и магнетронному распылению композиционной мишени состава $\text{TiC} + \text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ с сохранением морфологии обрабатываемых нановолоконных материалов. Было изучено влияние соотношения скорости потоков ($R = Q(\text{CO}_2) / (Q(\text{CO}_2) + Q(\text{C}_2\text{H}_4))$) в плазменной смеси на химический состав осаждаемых покрытий. Продemonстрировано повышение биоактивных свойств материалов с покрытием 2 подходами: 1) выдержка в растворе, имитирующем внутреннюю среду организма; 2) изучение активности щелочной фосфатазы.

Четвертая глава посвящена введению антибактериальных агентов в состав модифицированных волокон. Были рассмотрены как введение антибиотиков в состав карбокси-модифицированных волокон за счет формирования ковалентной связи (методом карбодиимидной химии) или за счет ионных взаимодействий. Было показано, что ковалентная связь повышает время высвобождения антибиотика из состава волокон и способствует более пролонгированному антибактериальному действию. Анализ цитотоксичности *in vitro*

демонстрирует биосовместимость полученных материалов, при этом образцы демонстрируют антибактериальную активность в отношении штаммов *E.coli*. Были также рассмотрены способы получения нанокompозитных материалов с антибактериальными частицами. Наночастицы серебра вводили как методом ионной имплантации в состав ПКЛ-TiCaPCON, так и за счет формирования наночастиц при выдержке ПКЛ-СООН в растворе нитрата серебра с последующим восстановлением захваченных ионов под действием УФ излучения. Были также получены нанокompозитные волокна ПКЛ-ZnO при выдержке ПКЛ-СООН в суспензии предварительно синтезированных наночастиц ZnO. Было показано, что ионная имплантация приводит к локальному антибактериальному эффекту, при этом получение нанокompозитных волокон на основе ПКЛ-СООН с частицами серебра и цинка демонстрирует высокую антипатогенную активность в отношении широкого спектра бактерий.

В **заключении** диссертации сформулированы основные результаты работы и пути дальнейшего совершенствования.

Рекомендации по использованию результатов и выводов, приведенных в диссертации:

В работе получен ряд результатов, которые представляют интерес для специалистов, занимающихся исследованиями и разработками в области регенеративной медицины, включая перевязочные материалы и костные имплантаты, и фильтрационных материалов, как для аппаратных комплексов, так и для средств индивидуальной защиты. Результаты и выводы диссертационной работы Пермяковой Е.С. могут быть использованы в ряде научно-исследовательских организаций и промышленных предприятий в том числе Сколковский институт науки и технологий, РХТУ имени Д.И. Менделеева, МГУ имени М.В. Ломоносова, ПАО «Фармсинтез» (производство биомедицинских материалов, хирургических имплантов), ООО «Биотек» (разработка и производство гидрогелей, коллагеновых и синтетических матриц для регенеративной медицины), АО «Фармсинтез-СИЗ» (входит в «Ростех», производит противочумные костюмы, респираторы), АО «Комбинат «Златоустовский» (Свердловская обл., крупный производитель гражданских и военных СИЗ), ООО «ТехноСфера» (производство фильтрующих элементов, в т.ч. нановолоконных) и ряде других.

Диссертационная работа написана понятным языком, хорошо структурирована и оформлена, однако текст диссертации содержит грамматические и пунктуационные ошибки.

По диссертационной работе Пермяковой Е.С. имеются **следующие замечания**:

- 1) Чем обусловлен выбор полимера поликапролактона (ПКЛ) для получения электроформованных волокон? Влияет ли выбор растворителей (смесь ледяной уксусной и муравьиной кислот) на скорость его деградации? Оказывает ли уксусная кислота, выбранная в качестве одного из растворителей, цитотоксическое действие на клетки? На каких клеточных линиях была проведена оценка биосовместимости?
- 2) Автор подчеркивает преимущество использования биodeградируемого полимера для рассматриваемых приложений. Однако, ни в тексте автореферата, ни в тексте диссертации не приведены данные о скорости деградации полученных материалов.
- 3) Работа имеет практическую направленность. Автором были разработаны и протестированы материалы в отношении широкого спектра клинических патогенов, тем не менее в работе не приводится сравнение комплекса свойств с материалами, которые выпускаются сейчас в России и в мире.
- 4) Автор рассматривает изменение нескольких параметров при плазмо-химическом осаждении карбоксил-содержащих полимерных покрытий. Тем не менее, в тексте диссертации отсутствует пояснения, чем обусловлен состав плазменной смеси и влияние каждого компонента.
- 5) Автор приводит данные по pH-чувствительности плазменно-осажденных полимерных покрытий, опираясь (и справедливо) на данные ИК-спектроскопии. Однако, для количественной оценки скорости деградации в работе не хватает данных о молекулярной массе получаемых полимеров и ее изменении при

выдержке материалов в рассматриваемых условиях. Это позволило бы значительно детализировать информацию о строении и химических процессах, реализующихся в физиологических условиях.

Вышеуказанные замечания носят рекомендательный характер и не влияют на положительную оценку диссертационной работы Пермяковой Е.С. Диссертационная работа выполнена на высоком научном уровне, поставленные цели и задачи достигнуты. Работа имеет научную и практическую значимость, а положения, выносимые на защиту, экспериментально подтверждены.

Заключение

Диссертационная работа Пермяковой Е.С. представляет собой законченное научное исследование, содержащее решение актуальной научно-практической задачи в области нанотехнологии и наноматериалов – оптимизация режима получения поликапролактоновых нановолокон, разработка подходов к их поверхностной модификации за счет получения наноструктурированных покрытий, получение антибактериальных покрытий, в том числе композиционных с антибактериальными наночастицами. В работе решен ряд важных задач, имеющие существенное фундаментальное и практическое значение. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертационной работы и отражает основные полученные результаты.

Диссертационная работа Пермяковой Елизаветы Сергеевны «Функциональные наноструктурированные покрытия поликапролактоновых субмикронных волокон для медицинских применений» является актуальным, завершённым и самостоятельным исследованием, полностью соответствующим требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней в НИТУ МИСИС», а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата технических наук по специальности 2.6.6 - «Нанотехнологии и наноматериалы».

Отзыв на диссертацию обсуждён и одобрен на расширенном научном семинаре лаборатории «Физико-химии композиций синтетических и природных полимеров» Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук «16» декабря 2025 г., протокол №15.

Официальный отзыв ведущей организации составил

Доктор хим. наук, профессор, зав. лаб.  Попов Анатолий Анатольевич

Почтовый адрес: 119334, г. Москва, ул. Косыгина, д.4

Телефон: +7 (926) 558-37-24,

Адрес электронной почты: anatoly.popov@mail.ru

Организация – место работы: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук, лаборатория физико-химии композиций синтетических и природных полимеров.

Должность: Заведующий лабораторией.

Web-сайт организации: <https://biochemphysics.ru>

Подпись Попова А.А. заверяю:
Ученый секретарь ИБХФ РАН
к.б.н.



Скалацкая Светлана Ивановна

Сведения о ведущей организации:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук

Адрес: 119334, г. Москва, ул. Косыгина, д.4

Телефон: +7(499)137-64-20

E-mail: ibcp@sky.chph.ras.ru

Web-сайт: <https://biochemphysics.ru>