

000026

ФАНО РОССИИ
Федеральное государственное
бюджетное учреждение науки
Институт биохимической физики
им. Н.М. Эмануэля
Российской академии наук
(ИБХФ РАН)

Косыгина ул., д. 4, Москва, 119334,
Тел.: (499) 137-64-20, факс: (499) 137-41-01
E-mail:ibcp@sky.chph.ras.ru

ОКПО 40241274, ОГРН 1037739274308

ИНН/КПП 7736043895/773601001

18.09.15г. № 12113-6525/439

на № _____ от _____

В диссертационный совет
Д.501.001.90 по химическим наукам
при МГУ имени М.В. Ломоносова

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт биохимической физики имени Н.М. Эмануэля» Российской академии наук направляет отзыв ведущей организации на диссертационную работу **Сошниковой Юлии Михайловны** «Структурные изменения хрящевой ткани при неразрушающем лазерном воздействии с длиной волны 1,56 мкм», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальностям 02.00.04 – физическая химия и 02.00.09 – химия высоких энергий.

Отзыв заслушан и одобрен на заседании семинара Института биохимической физики, протокол №25 от 8 сентября 2015 года.

Приложение: отзыв на 6 стр. – 2 экз.

Ученый секретарь

ИБХФ РАН

к.х.н.



/Долгая М.М./



«УТВЕРЖДАЮ»
Директор государственного бюджетного учреждения науки Института
биохимической физики имени Н.М. Эмануэля
Российской академии наук
д.х.н., профессор И. Н. Курочкин
18.09.2015 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации Институт биохимической физики имени Н.М. Эмануэля РАН о диссертационной работе Сошниковой Юлии Михайловны на тему «Структурные изменения хрящевой ткани при лазерном воздействии с длиной волны 1,56 мкм», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальностям 02.00.04 – «физическая химия» и 02.00.09 – «химия высоких энергий».

Актуальность.

Существующие методы лечения заболеваний, вызванных деградацией хрящевой ткани, не обеспечивают достаточно полного и долгосрочного решения проблем. Развитие эффективных медицинских технологий, в основе которых лежит лазерное воздействие на биологические ткани, требует изучения и адекватного описания сложных процессов, протекающих в тканях под воздействием лазера.

Диссертационная работа Сошниковой Ю.М. посвящена изучению физико-химических свойств хрящевой ткани при неразрушающем лазерном воздействии. Кроме этого, в работе представлен вариант решения конкретной практической задачи лазерного изготовления имплантатов из реберного хряща для использования в операциях по лечению стеноза гортани. В исследовании применены наночастицы магнетита для диагностики состояния микроструктуры матрикса хрящевой ткани. В настоящее время методы лазерной терапии и диагностики являются перспективными для значительного количества медицинских приложений и успешно конкурируют с методами традиционной инвазивной медицины. При этом безопасность воздействия для структурных компонентов ткани является ключевым критерием оценки применимости медицинских лазерных технологий. Проводимый в работе анализ микроструктуры матрикса и клеток ткани позволяет проанализировать влияние терапевтических лазерных режимов воздействия, в

том числе при введении поглощающих наночастиц, и дать оценку возможности их применения.

Структура диссертации.

Диссертация включает введение, четыре главы, первая из которых представляет собой обзор литературы, выводы и список цитируемой литературы. Во введении обоснована актуальность работы, сформулированы основные задачи и цель исследования, показана научная новизна и практическая значимость полученных результатов, указана их апробация.

Литературный обзор состоит из четырех разделов. В первом разделе (1.1) приведена информация о структуре хряща, механизмах его лазерной модификации и о проблемах деградации хрящевой ткани. В разделе 1.2 описаны методы лечебного лазерного воздействия на хрящ. Проанализирован процесс выбора оптимальных лазерных параметров, а также обозначены проблемы ранней диагностики деградации хряща и локализации воздействия. Раздел 1.3 посвящен методам исследования структуры хрящевой ткани: микроскопии, спектроскопии, калориметрии, гистологии и гистохимии. В Разделе 1.4 даны требования к наночастицам, использующихся для диагностики и структурных исследований биологической ткани; обоснован выбор типа наночастиц для импрегнации в хрящевую ткань и методов их характеристики. По результатам литературного обзора автором сделан вывод, что количество работ, посвященных лазерной модификации реберного хряща, а также использованию биосовместимых наночастиц для импрегнации в хрящевую ткань, крайне невелико.

Глава 2 посвящена описанию эксперимента по лазерному изменению формы реберного хряща и анализу его результатов. В разделе 2.1 дано описание используемых экспериментальных методов: подготовки образцов, их лазерного облучения и проведения анализа дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК). В разделах 2.2 – 2.6 отражены результаты лазерного изменения формы. В ходе исследования была установлена возможность ИК-лазерного изменения формы реберного хряща и подобраны оптимальные лазерные параметры. При облучении растянутой и сжатой пластин реберного хряща был обнаружен эффект нелинейного термомеханического поведения хрящевой ткани, состоящий в том что порядок облучения влияет на конечную кривизну имплантата. Методом ДСК было показано, что заметные термические повреждения

структуры коллагена в лазерно-модифицированном хряще отсутствуют, что позволяет сделать вывод о безопасности найденных лазерных параметров для матрикса хряща.

Глава 3 касается аспектов синтеза и характеристики стабилизированных полисахаридом дисперсий наночастиц магнетита, а также их импрегнации в хрящевую ткань. В разделе 3.1 дано описание экспериментальных методов: синтеза наночастиц магнетита, анализа их распределения методами просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ), динамического лазерного светорассеяния (ДЛС), аналитического ультрацентрифугирования (АУЦ), импрегнации наночастиц в хрящевую ткань и оптической фотометрии скорости их диффузии в матрикс хряща. В разделах 3.2-3.4 приведено обсуждение полученных результатов. В работе установлено, что наличие и концентрации стабилизатора, в качестве которого использовали картофельный крахмал, оказывают влияние на распределение наночастиц Fe_3O_4 по размерам. Показана стабильность крахмальных систем наночастиц при увеличении температуры до $70^{\circ}C$ и при хранении в течение как минимум 7 суток. Установлено, что скорость импрегнации в хрящевую ткань наночастиц Fe_3O_4 со средним гидродинамическим радиусом 50 нм является магнитоуправляемой и зависит от состояния микроструктуры ткани.

Глава 4 посвящена исследованию структуры компонентов хрящевой ткани при лазерном облучении и импрегнации магнитных наночастиц. В разделе 4.1 дается описание экспериментальных методик по отбору и приготовлению образцов, их лазерному облучению и импрегнации наночастиц в реберный и суставной хрящи. В работе используются такие методы структурного анализа образцов с наночастицами, как ПЭМ, гистология и гистохимия, атомно-силовая микроскопия (АСМ), измерение пропускания ИК излучения. В разделах 4.2-4.6 даются результаты и их обсуждение. В ходе работы показано, что терапевтическое лазерное облучение низкой интенсивности изменяет микроструктуру хрящевого матрикса и приводит к расширению субмикропор, особенно в околочлеточном матриксе, который является наименее термически стабильной зоной матрикса хряща. Продемонстрирована возможность использования наночастиц магнетита для селективного определения поврежденной микроструктуры хряща. При этом установлено, что импрегнация наночастиц Fe_3O_4 не приводит к дополнительным изменениям клеток и матрикса хряща при лазерном воздействии; По результатам измерения пропускания было показано, что импрегнация наночастиц Fe_3O_4 увеличивает поглощение ИК лазерного излучения хрящевой тканью и ускоряет нагрев. Таким образом,

использование наночастиц позволяет выявлять и селективно воздействовать на поврежденный хрящ.

Научная новизна. В диссертационной работе Сошниковой Ю.М. впервые проведена ИК лазерная модификация формы реберного хряща с получением стабильной новой формы и показана безопасность найденных условий воздействия для коллагена хрящевого матрикса. Обнаружен эффект нелинейного термомеханического поведения хрящевой ткани в зависимости от порядка двустороннего облучения. Впервые для микроструктурных исследований хрящевой ткани использованы наночастицы и показана безопасность наночастиц магнетита для коллагена, протеогликанов и хондроцитов хряща. Продемонстрирована способность наночастиц избирательно проникать в субмикрододефекты хрящевой структуры. Изучена кинетика импрегнации наночастиц магнетита в хрящевую ткань, в том числе при приложении магнитного поля: значения соответствующих коэффициентов диффузии составили $(3\pm 1) \cdot 10^{-9} \text{ см}^2/\text{с}$ для интактного хряща, $(1,5\pm 0,5) \cdot 10^{-8} \text{ см}^2/\text{с}$ для предварительно облученного в терапевтическом режиме хряща и $(1,60\pm 0,65) \cdot 10^{-7} \text{ см}^2/\text{с}$ для облученного хряща с приложением магнитного поля.

Практическая значимость результатов.

Результаты данной работы могут найти непосредственное применение в клинических операциях по закрытию дефектов стенки трахеи при лечении стеноза гортани. Импрегнация магнитных наночастиц в микрододефекты хрящевой структуры может быть применена для управления поглощением излучения в методах лазерной коррекции формы хряща и регенерации хряща. Становится возможным также, благодаря установленной способности наночастиц концентрироваться в области структурных повреждений, проведение ранней диагностики дегенеративных заболеваний хряща.

Достоверность результатов.

Достоверность результатов обеспечивается используемыми в работе современными методами физико-химических исследований. Результаты данной работы опубликованы в ведущих Российских и зарубежных научных журналах и доложены на всероссийских и международных конференциях. Работа проверена в системе «Антиплагиат», оригинальность составляет 98,04%.

К работе имеется ряд замечаний:

1. Одним из результатов работы является обнаружение нелинейного термомеханического поведения хрящевой ткани при облучении в различных последовательностях сжатой и растянутой поверхности имплантата. В обсуждении следовало бы дать более подробное описание данного эффекта, рассмотреть его возможные физико-химические механизмы.
2. В работе четко не обозначены границы применимости метода импрегнации наночастиц для лазерной терапии хрящевой ткани.
3. При исследовании распределения наночастиц методом аналитического ультрацентрифугирования предварительно были осаждены крупные частицы. Следовало бы указать, какую долю составляют крупные частицы относительно общей массы частиц, полученных в ходе синтеза, и подробней обсудить факторы, влияющие на ширину полученного распределения.

Отмеченные замечания не снижают общей положительной оценки диссертационной работы. Поставленные в работе задачи решены в полном объеме с использованием современных экспериментальных методов исследования, а сформулированные выводы являются надежными и достоверными. Полученные Сошниковой Ю.М. результаты могут быть использованы в научно-исследовательских организациях, учебных заведениях, а также медицинских центрах, где проводятся работы по исследованию диагностики и терапии хрящевой ткани: Саратовском государственном университете им. Н.Г. Чернышевского, Первом Московском государственном медицинском университете им. И.М. Сеченова, Физическом институте им. Н.П. Лебедева РАН (Москва).

Автореферат диссертации и публикации автора полностью отражают содержание и выводы диссертационной работы.

Диссертация Сошниковой Ю.М. «Структурные изменения хрящевой ткани при лазерном воздействии с длиной волны 1,56 мкм» является научно-квалифицированной работой и

соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 года. Автор диссертации Сошникова Юлия Михайловна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальностям 02.00.04 – «физическая химия» и 02.00.09 – «химия высоких энергий».

Отзыв составлен профессором Института биохимической физики имени Н.М. Эмануэля РАН, доктором химических наук (02.00.06 – высокомолекулярные соединения) Гольдбергом Владимиром Михайловичем. Отзыв заслушан и одобрен на заседании семинара Института биохимической физики, протокол № 25 от «8» сентября 2015 года.

Ведущий научный сотрудник
ИБХФ РАН, доктор химических наук,
профессор


/Гольдберг В.М./

Подпись Гольдберга В.М. заверена

Ученый секретарь
ИБХФ РАН
к.х.н.



Долгая М.М.

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

Тел. +7(499)135-7894

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