

О Т З Ы В

Официального оппонента на диссертационную работу Савельевой Марии Сергеевны

"Влияние наноструктурированных материалов на основе карбоната кальция и поликапролактона на регенеративные процессы *in vivo*", представленную на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.5.2 – биофизика

Актуальность темы диссертации Савельевой М.С. обусловлена высокой практической востребованностью полимер-неорганических композитов с кальцийсодержащими включениями, промотирующими регенерацию костной ткани, для задач современной имплантационной хирургии. Используемый в работе в качестве матрицы поликапролактон обладает выигрышными свойствами в плане биорезорбции, имеет хорошие механические характеристики, и, при внедрении в его структуру дисперсных частиц фатерита, должен стимулировать рост новой костной ткани. В работе как раз систематически изучается реакция живых организмов на имплантацию подобных композитов. Действительно, такого плана исследования очень важны, поскольку выявляют закономерности биологической реакции организма на биомиметический имплантат, что может позволить выработать понимание возможных путей дальнейшего совершенствования этих функциональных композитных структур.

Таким образом, **объектом** исследования в настоящей работе являются нетканые полимерные матрицы из биорезорбируемого материала с фатеритными включениями. Для этих композитов найдены оптимальные пути внедрения кальцийсодержащей неорганической фазы, изучены эффекты от дополнительного привнесения биологически активных веществ на примере таниновой кислоты и щелочной фосфатазы, а также частиц серебра. Изучена биосовместимость материала при контакте с модельными клетками фибробластов человека, а также при имплантации в живые организмы, в частности, исследован процесс регенерации костных тканей с искусственно формируемыми дефектами *in vivo* на модельной системе крыс с генетическим разнообразием.

Диссертация представляет собой цельное и законченное исследование. В диссертации разработан способ внедрения в поликапролактоновую матрицу кальцийсодержащих включений именно в форме фатерита при использовании ультразвукового воздействия. Разработанные материалы характеризуются хорошей биосовместимостью, способствуют росту костной ткани, и могут быть использованы для целей восстановления дефектов в костях. Протестированные биологически активные добавки стимулируют ускоренное и эффективное восстановление костной ткани.

Интересным и важным для практических приложений экспериментальным **результатом** является то, что было показано, что присутствие дисперсного фатерита в

полимерной матрице действительно стимулирует пролиферацию и благоприятно для жизнеспособности клеток, а также улучшает рост новой костной ткани.

Другим важным **результатом** является разработка способа формирования двуслойного матрикса с улучшенным комплексом механических характеристик в сочетании с высокой биосовместимостью. Последнее обусловлено более мелким поверхностным рельефом дополнительно наносимого тонкого слоя, чьи собственные механические характеристики, в отсутствие армирующей подложки, были бы невысоки.

Диссертантка является соавтором четырнадцати статей в рецензируемых изданиях из списка ВАК, включая публикации в ведущих профильных журналах высокого уровня: Q1 и Q2. Наличие публикаций в рецензируемых журналах высокого уровня доказывает **достоверность** всех результатов работы, полностью представленных в опубликованных статьях. Систематический анализ отклика организма на полученные материалы накоплен на примере большого числа экспериментов по имплантации в различные участки тела крыс. Важно, что крысы не принадлежат какой-то конкретной линии и отличаются генетическим разнообразием. Это повышает достоверность и степень универсальности интерпретаций. Также можно отметить, что результаты надлежащим образом статистически обработаны. **Степень их обоснованности** высокая.

Новизна работы несомненна и обусловлена тем, что все полученные результаты носят приоритетный характер. В работе четко проиллюстрировано, в чем состоял уровень техники до работ автора, и очерчена новизна реализованных оригинальных подходов: формирование фатеритных включений при ультразвуковом воздействии и дополнительное привнесение биологически активных веществ. Причем присутствие фатерита способствует эффективности связывания добавок.

Таким образом, все полученные результаты характеризуются **новизной, оригинальностью и приоритетностью**, все экспериментальные данные полностью отражены в публикациях в рецензируемых изданиях, а также очень широко представлены на научных конференциях. **Достоверность** результатов дополнительно обусловлена использованием современного научного оборудования и современных экспериментальных методик, проводимым автором статистическим анализом на обширном экспериментальном материале, воспроизводимостью всех результатов. Можно утверждать, что выводы, заключение и положения работы являются вполне **обоснованными**.

Практическая значимость диссертации обусловлена тем интересом, которые вызывают новые имплантационные функциональные композиты с улучшенными характеристиками в плане биорезорбции и стимулирования роста нативных тканей в организме, для практических задач имплантационной хирургии.

Тем самым выполненная работа делает существенный **вклад** в развитие подходов к синтезу перспективных для хирургических приложений поликапролактоновых матриц с функциональными включениями фатерита, что позволяет улучшить биосовместимость и усилить рост костной ткани.

Основное содержание работы

Диссертация изложена на 159 стр., содержит 219 источников в списке литературы, 38 рисунков, 9 таблиц. Она состоит из Введения, Обзора литературы в области гибридных полимер-неорганических композитных материалов для инженерии костной ткани (Глава 1), Описания материалов и методов (Глава 2, где с требуемой степенью детализации приводится информация об используемых материалах, методиках получения композитов, методиках тестирования биосовместимости, методиках анализа морфологии и состава, статистических методах обработки данных), а также трех глав с изложением оригинальных результатов (Глава 3 про формирование биомиметических полимерных матриц с неорганическими включениями, Глава 4 про исследование биологической реакции на ткань при подкожной имплантации, Глава 5 про исследование биологической реакции при имплантации в дефект кости).

Во **Введении** рассмотрены актуальность темы исследования, сформулированы цель и задачи исследования, обсуждаются научная новизна, научная и практическая значимость, сформулированы положения, выносимые на защиту, обоснована достоверность результатов, указан личный вклад автора и изложены сведения об апробации результатов. В **Обзоре литературы** (Глава 1, посвященная проблеме инженерии костной ткани) даны общие сведения о структуре костной ткани и излагаются подходы к созданию полимерных композитов разной природы для решения задач ее инженерии. Обсуждаются известные биокерамические материалы, дан анализ полиморфных модификаций карбоната кальция, используемого в работе в качестве материала включений в форме фатерита. Описаны математические модели выхода активных веществ из матрицы при резорбции. Изложены способы непосредственного анализа биологической реакции организма на имплантацию материалов с изложением основных моделей.

В разделе **Материалы и методы** (Глава 2) и **оригинальных главах** (Главы 3–5) дано подробное описание условий проведения экспериментов, описаны полученные результаты и приводится их обсуждение.

В качестве замечаний по диссертации следует отметить следующее:

1. На стр. 34 относительно уравнения (1) утверждается, что это уравнение в частных производных, и что оно имеет линейное по времени решение. Даже если бы при записи уравнения не была потеряна производная, это было бы еще недостаточным атрибутом

уравнения в частных производных. Линейное по времени решение там может возникать, но чаще упоминают другое решение, где зависимость выглядит как корень из времени.

2. На страницах 53 и 54 вместо выражения "нелинейные крысы" было бы лучше написать, что они не принадлежат какой-либо линии и поэтому отличаются генетическим разнообразием.

3. На стр. 99 упомянуто, что после экспозиции в организмах крыс на дифрактограмме композита отсутствуют некоторые пики фатерита, изначально наблюдаемые. Это сформулировано непонятно. То ли просто интенсивность всех пиков снизилась из-за общей убыли данной полиморфной модификации в результате перекристаллизации в кальцит и при этом некоторые наименее интенсивные пики стали неразличимы. То ли действительно селективно пропали некоторые пики, что позволило бы тогда говорить о текстурировании включений при экспозиции в организме и о возможных механизмах этого текстурирования.

4. На стр. 114 приведены результаты аппроксимации десорбции активного материала уравнением Вейбулла. Непонятно, почему не сделана сначала попытка аппроксимировать эту потерю массы известным точным простым решением из теории диффузии, справедливым при постоянном коэффициенте диффузии и граничных условиях первого рода. Может быть, экспериментальные точки удалось бы удовлетворительно описать подобной кривой, на ход которой оказывают влияние параметры с более однозначным и четким физическим смыслом, чем фигурирующие в модели Вейбулла, см. формулу (20).

5. В работе присутствуют опiski и опечатки. Так на стр. 11 во 2м положении, выносимом на защиту, видимо следовало написать не "по сравнению", а "в отличие". Также можно отметить следующие погрешности: на стр. 32 "успешного используется"; на стр. 80 "в хаотичной порядке"; на стр. 88 "выступает в роли эффективно стимулирует"; на стр. 97 "о чем более гладкая". На Рис. 7 (стр. 56) в подписи приводятся латинские обозначения C и D, а на изображении они исправлены на кириллические В и Г. На стр. 45 при перечислении материалов геллановая камедь упомянута дважды.

Однако сделанные замечания носят в значительной степени второстепенный характер, а отмеченные недостатки не снижают научной ценности диссертации.

Заключение по работе

Диссертация представляет собой законченную, самостоятельную и логически цельную (обладающую внутренним единством) научно-исследовательскую работу на актуальную тему. Научные результаты, полученные диссертанткой, являются новыми, оригинальными, опубликованными в ведущих изданиях под соавторством диссертантки, могут быть использованы на практике и свидетельствуют о важном личном вкладе автора в биофизическую область знания. Выводы и рекомендации работы полностью обоснованы.

Основные научные результаты диссертации изложены в четырнадцати публикациях в рецензируемых изданиях из списка ВАК, в том числе в журналах уровня Q1-Q2. Автореферат в полной мере отражает содержание диссертации. Таким образом, диссертационная работа Савельевой М.С. в полной мере отвечает требованиям п. 9-11, 13, 14 и иным критериям, которым должны отвечать диссертации на соискание ученых степеней, согласно «Положению о присуждении ученых степеней» ВАК РФ, утвержденному постановлением правительства РФ от 24 сентября 2013 №842, и является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи, имеющей существенное значение для биофизики, а именно:

- развиты методы создания композитных полимер-неорганических материалов для костной тканевой инженерии на основе матриц из поликапролактона с дисперсными включениями фатерита и продемонстрирована их перспективность для практического использования.

Таким образом, автор, Савельева Мария Сергеевна, заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.5.2 – биофизика.

Официальный оппонент,

доктор физ.-мат. наук по специальности 02.00.06. - высокомолекулярные соединения,

доцент по специальности "Высокомолекулярные соединения",

профессор РАН по отделению Химии и наук о материалах,

профессор кафедры физики полимеров и кристаллов

физического факультета

ФГБОУВО «Московский государственный

университет имени М.В. Ломоносова»,

119991, Ленинские горы д. 1 стр. 2,

тел.: +7(495)9391430,

эл. почта: glm@spm.phys.msu.ru

веб-сайт: www.phys.msu.ru

«19» ноября 2024 года

я даю согласие на обработку моих персональных данных (Приказ Минобрнауки России от 01.07.2015 №662).

доктор физ.-мат. наук, профессор,

и.о. декана физического факультета

МГУ имени М.В. Ломоносова



Галлямов Марат Олегович

В.В. Белокуров