

## **Отзыв официального оппонента Паллаевой Татьяны Николаевны**

на диссертационную работу Савельевой Марии Сергеевны

«Влияние наноструктурированных материалов на основе карбоната кальция и поликапролактона на регенеративные процессы *in vivo*», представленной на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по научной специальности 1.5.2. – Биофизика.

### **Актуальность диссертационной работы**

Исследования в области разработки новых имплантационных материалов для костной пластики на основе биосовместимых материалов является актуальной задачей биомедицины. К достоинствам таких материалов можно отнести их способность к биорезорбции и трансформации в организме, гибкость в разработке структуры и состава полимерных композитов. Одной из наиболее перспективных стратегий, направленных на улучшение регенеративных свойств имплантов, является разработка так называемых биомиметических, т.е. сходных по составу и структуре с костной тканью, материалов. Исследование биологической реакции организма при помещении импланта в мягкую или костную ткань является особенно важным этапом разработки новых имплантационных материалов. С этой точки зрения, наноструктурные тканеинженерные конструкции на основе неорганических наночастиц, полимерных матриц и биологически активных молекул как потенциальные кандидаты для костных имплантов нового поколения представляют большой интерес для выяснения механизмов фундаментальных структурно-функциональных взаимосвязей в модельных и биологических системах. Поэтому актуальность исследования не вызывает сомнений.

### **Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций диссертационной работы**

Диссертация Савельевой М.С. является законченным исследованием. Степень достоверности полученных результатов не вызывает сомнений и подтверждается широким спектром использования современных физико-химических методов и статистически достоверных способов обработки результатов. Полнота освещения выполненных в рамках диссертационной работы исследований отражается многочисленными докладами на всероссийских и международных конференциях и симпозиумах. Результаты работы опубликованы в высокорейтинговых международных журналах с высоким импакт-фактором. Задачи, поставленные в диссертации Савельевой М.С., а также предмет и методы исследования, полученные результаты и выводы, полностью соответствуют специальности 1.5.2. – Биофизика.

### **Основное содержание работы**

Представленная для рассмотрения диссертационная работа Савельевой М.С. состоит из введения, 5 глав, заключения и списка использованных источников, состоящего из 219 наименований. Общий объем диссертации составляет 155 страниц, включая 38 рисунков и 8 таблиц.

Во **Введении** обоснована актуальность работы, сформулирована цель исследования и определены задачи для ее достижения, отмечены научная новизна и практическая значимость, личный вклад автора и достоверность полученных результатов, приведены положения, выносимые на защиту.

**Первая глава** диссертации носит обзорный характер. Представляет аналитический анализ литературы, относящийся к проблеме исследования. Рассмотрены различные типы материалов для костных имплантов, изучены современные данные о биологической реакции

живых тканей и целого организма на интеграцию материалов. Приведен обзор существующих работ, в которых ведутся исследования в области инженерии костной ткани и создания биоматериалов, используемых в медицинской практике.

**Во второй главе** описаны основные методики синтеза и модификации нетканых полимерных матриц, методы исследования и характеристики данных матриц, а также методы исследования адгезивных и биосовместимых свойств матриц на культуре клеток нормальных дермальных фибробластов человека *in vitro*, и методы исследования биосовместимых и функциональных свойств матриц *in vivo*.

**Третья глава** посвящена описанию формирования однослойных биомиметических полимерных матриц и их модификации частицами ватерита для тканеинженерных конструкций. Продемонстрировано формирование ватеритных покрытий на поверхности полимерной матрицы методом соосаждения из водных растворов солей. При этом полимерные волокна выступали в качестве центров зародышеобразования кристаллов карбоната кальция. Показано, что данная модификация полимерной матрицы ватеритными покрытиями позволяет улучшить адгезию и пролиферацию фибробластов в матрице *in vitro*. Проведена модификация нетканых матриц из поликапролактона (ПКЛ) частицами серебра и продемонстрирована возможность эффективного обнаружения органических молекул с помощью данных матриц.

**В четвертой главе** описано исследование местной биологической реакции тканей после имплантации матриц ПКЛ/ $\text{CaCO}_3$  подкожно в область холки белым крысам. Результаты показали, что имплантированные матрицы ПКЛ/ $\text{CaCO}_3$  обладают высокой степенью биосовместимости. Описано, что ПКЛ-матрицы позволяют осуществлять иммобилизацию функциональных БАВ (на примере таниновой кислоты) и их доставку в область имплантации. Можно сделать вывод, то иммобилизация различных БАВ в ватеритное покрытие волокон ПКЛ-матриц способна инициировать требуемую биологическую реакцию со стороны прилежащих тканей и организма, в зависимости от типа БАВ.

**В пятой главе** описывается исследование местной биологической реакции костной ткани в результате имплантации двухслойных матриц ПКЛ/ $\text{CaCO}_3$  в дефект бедренной кости белых крыс в течение 28 дней. Было проведено сравнение эффективности образцов неминерализованная матрица из ПКЛ), минерализованная ватеритом матрица ПКЛ/ $\text{CaCO}_3$  и минерализованная ватеритом матрица с щелочной фосфатазой, иммобилизованной в ватеритные покрытия, ПКЛ/ $\text{CaCO}_3$ /ЩФ) на регенеративные процессы дефекта бедренной кости крысы. Продемонстрировано, что комбинация двух нетканых слоев с двумя различными размерами волокон позволяет достичь сочетания достаточной механической прочности и биосовместимости, обеспечивая положительную реакцию со стороны тканей организма при имплантации. Показано, что имплантация нетканых полимерных матриц ПКЛ/ $\text{CaCO}_3$  в дефект бедренной кости крыс приводит к ускорению процесса формирования новой костной ткани в 2 раза по сравнению с имплантацией матриц ПКЛ без ватеритного покрытия.

**В заключении** перечислены основные результаты и выводы работы.

#### **Новизна и практическая значимость диссертационной работы**

Автором разработаны новые гибридные нетканые матрицы, обладающие высокими показателями биосовместимости, остеокондуктивности, остеоиндуктивности и остеоинтеграции за счет присутствия на поверхности их волокон ватеритного покрытия, которое выступает в роли биофизического и биохимического стимула, влияющего на биологическую реакцию организма. Данные материалы могут найти применение в области регенеративной медицины при проведении как плановых, так и оперативных вмешательств. Продемонстрирована возможность

функционализации разработанных полимерных матриц различными БАВ (низко- и высокомолекулярными), что позволит повысить терапевтический потенциал имплантируемых материалов. Результаты работы, без сомнения, закладывают основу для создания новых перспективных материалов для нужд регенеративной медицины.

#### **Замечания и предложения по диссертационной работе**

1. При описании методов исследования автор некорректно использует термин флуоресцентный краситель к ТРИТС-БСА, который является молекулой белка, конъюгированного с флуоресцентным красителем ТРИТС.
2. С учетом того, что работа посвящена разработке нетканного материала на основе поликапролактона, в литературном обзоре не хватает структурной формулы и описания основных физико-химических характеристик данного полимера.
3. На рисунке 15 приведены СЭМ изображения, на основании которых автор делает вывод о размере наночастиц серебра. Не понятно каким образом это было сделано, принимая во внимание низкое разрешение изображений.
4. Не совсем понятно каким образом глава 3.3, в которой описывается модификация гидрогелевых матриц на основе желатиновой камеди, согласуется с темой диссертации. В данной главе нет упоминания капролактона, который вынесен в название диссертации, как один из основных компонентов исследуемых систем.
5. На стр. 85 упоминается резкое возрастание коэффициента заполнения матрицы карбонатными частицами, при этом в работе нет описания расчета данного коэффициента.
6. На стр. 100 эффективность загрузки таниновой кислоты указана просто в %. Было бы более информативно, если бы автор указал в каких процентах выражена эта величина.
7. Также на стр. 101 автор указывает, что эффективность загрузки БАВ путем адсорбции на поверхности ватеритных частиц не превышает 5%. Каких процентов? Откуда взята эта величина?
8. В оглавлении в некоторых главах нарушена целостность нумерации страниц, также присутствуют незначительные опечатки в тексте. Например, в конце главы 4, приведены выводы к главе 5.

Сделанные замечания, безусловно, не загромождают существа данной работы, представляющей собой законченное научное исследование.

По теме диссертации опубликовано 17 печатных работ, включая 14 статей в изданиях, входящих в перечень рекомендованных ВАК при Минобрнауки РФ и библиографические базы данных Web of Science и Scopus, и 3 тезисов докладов.

Объем выполненных исследований, актуальность поставленных и решенных задач и уровень научной значимости свидетельствуют о том, что диссертация Савельевой М.С. является законченным научным исследованием. Научные положения и результаты диссертации четко обоснованы. Автореферат дает полное представление о содержании диссертации. Результаты исследований, представленные в диссертационной работе, их новизна, актуальность, достоверность и практическая значимость вносят существенный вклад в биофизические аспекты исследования применения имплантируемых материалов и регенерации тканей. Диссертационная работа Савельевой М.С. «Влияние наноструктурированных материалов на основе карбоната кальция и поликапролактона на регенеративные процессы *in vivo*» соответствует требованиям п. 9-11, 13, 14, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук, согласно Положению о присуждении ученых степеней, утвержденному постановлением правительства РФ от 24 сентября 2013 №842. Автор диссертационной работы



Савельева М.С. заслуживает присуждения степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.5.2. – Биофизика.

Официальный оппонент – Паллаева Татьяна Николаевна, кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории Биоорганических структур Отделения «Институт кристаллографии им. А.В. Шубникова» Курчатовского комплекса кристаллографии и фотоники (КККиФ) НИЦ «Курчатowski институт»  
Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук защищена по специальности – «Биотехнология».

Дата: « 02 » декабря 2024 года

Адрес места работы:

лаборатория Биоорганических структур Отделения «Институт кристаллографии им. А.В. Шубникова» Курчатовского комплекса кристаллографии и фотоники (КККиФ) НИЦ «Курчатowski институт»  
119333, Москва, Ленинский проспект, дом 59, ИК РАН  
[borodina@crys.ras.ru](mailto:borodina@crys.ras.ru)

Я, Паллаева Татьяна Николаевна, даю согласие на обработку моих персональных данных (Приказ Минобрнауки России от 01.07.2015 №662) и на включение моих персональных данных в аттестационные документы соискателя ученой степени кандидата физико-математических наук Савельевой Марии Сергеевны.

Подпись к.х.н. Паллаевой Т. Н. заверяю:

Главный ученый секретарь  
НИЦ «Курчатowski институт»



Алексеева Ольга Анатольевна