


УТВЕРЖДАЮ
Проректор ННГУ им. Н.И. Лобачевского
по науке и инновациям
к.ф.-м.н. Грязнов М.Ю.
«10» сентября 2026 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского» на диссертационную работу Гречишниковой (Форысенковой) Анны Александровны «Биосовместимые композиционные материалы на основе альгинат-поливинилпирролидон-фосфаты кальция», представленной на соискание ученой степени кандидата технических наук по специальности 2.6.14 - Технология силикатных и тугоплавких неметаллических материалов (технические науки)

Актуальность представленной диссертации связана с тем, что композиционные материалы на основе альгинат-поливинилпирролидон-фосфаты кальция перспективны для применения в регенеративной медицине, могут быть использованы для создания биосовместимых композиционных мембран и пористых трёхмерных скэффолдов для направленной регенерации костной ткани в стоматологической и ортопедической практике.

Научная новизна результатов данной работы заключается в следующих положениях:

1. Были изучены механизмы формирования трехмерной сетки альгината под действием двухвалентных катионов (Ca^{2+} , Sr^{2+} , Cu^{2+} , Mn^{2+}) и их влияние на механические характеристики. Катионы Ca^{2+} образуют разреженную структуру сшивок, обеспечивая модуль упругости 1.2 ГПа. Ионы Mn^{2+} формируют слабые связи с увеличенным межионным расстоянием, что приводит к модулю упругости 0.5 ГПа. Катионы Sr^{2+} , взаимодействуя с карбоксильными и гидроксильными группами, создают более плотную сетку с модулем упругости 1.7 ГПа. Наиболее прочные сшивки с высокой плотностью ионов характерны для Cu^{2+} , что обуславливает модуль упругости 4.2 ГПа. Сшивание ионами Ca^{2+} повышает термостойкость (начало разложения $+20\text{ }^{\circ}\text{C}$), и сшивание ионами Cu^{2+} – ускоряет деструкцию (60% потери массы при $200\text{ }^{\circ}\text{C}$), сшивание ионами Mn^{2+} – оказывает незначительное влияние на термическую стабильность композиционных пленок.

2. Исследование показало, что реологические свойства композитных суспензий поливинилпирролидона, альгината и карбонатгидроксиапатита (КГА) зависят от

концентрации КГА нелинейным образом. При увеличении доли КГА с 10% до 30% вязкость снижается, но затем, при дальнейшем росте до 50%, снова возрастает. Эти данные позволили подобрать состав для получения пористых структур с определенными характеристиками: при 10% КГА достигается пористость 85% и размер пор 320 мкм, при 30% КГА – пористость 71% и размер пор 170 мкм, а при 50% КГА – пористость 84% и размер пор 300 мкм.

3. Установлено влияние поливинилпирролидона (ПВП) на механические характеристики композитов. При соотношении ПВП к альгинату 1:1 пленки приобретают пластичность: модуль упругости уменьшается вдвое, а способность к растяжению перед разрывом возрастает в 1.3 раза. В пленках, сшитых ионами меди (Cu^{2+}), ПВП значительно снижает жесткость (в 8 раз) и прочность (в 1.6 раза), но при этом повышает эластичность (в 1.3 раза). В случае сшивки ионами кальция (Ca^{2+}), ПВП также уменьшает модуль упругости (в 3 раза) и прочность (в 6 раз), но увеличивает удлинение в 2 раза. Добавление 5 мас.% карбонатгидроксиапатита в смесевые пленки улучшает их механические свойства: модуль упругости растет в 1.7 раза, а прочность – в 1.6 раза. Это подтверждается спектральными методами (ЯМР и ЭПР), указывающими на физическое взаимодействие между матрицей и наполнителем.

4. В экспериментах *in vivo* на модели подкожной имплантации мышам были установлены различия в скорости биodeградации и регенеративных свойствах композитных пленок в зависимости от их состава. Пленки, состоящие только из ПВП и альгината, полностью деградировали за 7 дней. Аналогичный срок деградации наблюдался и у пленок с добавлением 5% КГА, при этом частицы КГА оставались неповрежденными и были окружены здоровой грануляционной тканью. В отличие от них, пленки из ПВП и альгината, сшитые ионами кальция, сохраняли свою структуру в течение всего 7-дневного периода наблюдения. Важно отметить, что все исследованные материалы показали хорошую биосовместимость, стимулировали гены, участвующие в регенерации тканей, и не вызывали образования фиброзной ткани.

Практическая значимость заключается в том, что разработаны материалы с микроструктурой и механическими характеристиками, необходимыми для медицинского применения: (прочность при растяжении композиционных пленок, сшитых ионами Ca^{2+} и Cu^{2+} на уровне 41–42 МПа, пористость объемных материалов на уровне 70–85 об.%, при содержании карбонатгидроксиапатита от 10–50 мас. %), биологические испытания *in vitro* которых показали их высокую биосовместимость, а в испытаниях *in vivo* продемонстрирована высокая эффективность пленок на основе поливинилпирролидона–альгината в регенерации тканей.

Личный вклад заключается в разработке плана исследований, проведении экспериментов, обработке и анализе полученных результатов, написании статей и патента.

Достоверность полученных результатов основана на использовании взаимодополняющих методов физико-химического анализа и воспроизводимости экспериментальных данных, а также отсутствием противоречий с литературными данными.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа Гречишниковой (Форысенковой) Анны Александровны состоит из шести глав: введения, обзора литературы (Глава 1), экспериментальной части (Глава 2), обсуждения результатов (Главы 3-6), выводов и списка литературы (содержит 201 ссылку на оригинальные работы). Работа изложена на 116 страницах печатного текста и содержит 38 рисунков и 12 таблиц. Основные результаты работы представлены и апробированы на 10 конференциях и опубликованы в виде 7 статей в периодических журналах, входящих в перечень изданий, рекомендованных ВАК и патента РФ.

Во введении отражена актуальность работы, сформулированы цели и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость результатов работы, обозначены основные положения, выносимые на защиту.

Первая глава посвящена аналитическому обзору литературы по теме исследования, в котором раскрывается современное состояние исследований в области композиционных минерал-полимерных материалов для медицинских применений, описаны свойства биосовместимых полимеров, способы получения различных материалов на их основе, описаны структуры ГА и КГА, обсуждается перспективность выбора поливинилпирролидона (ПВП) и альгината натрия (Ал)г в качестве полимерной матрицы для создания композиционных материалов для медицины.

Во второй главе приведен перечень исходных материалов, использованных в работе, методика синтеза КГА и способы получения композиционных материалов, а также методы и подходы, использованные для решения поставленных задач.

Описана методика получения КГА осаждением из водных растворов солей. Для получения полимерных и композиционных материалов использовали ПВП (360 кДа, Sigma-Aldrich) и альгинат натрия (Алг) (Химмед, фармацевтический). Описан способ получения пленочных композиционных материалов, включающий формование пленок на полипропиленовых подложках и сушку на воздухе. Высушенные пленки были частично сшиты путем погружения их в 0.5М растворы CaCl_2 , BaCl_2 , $\text{Sr}(\text{NO}_3)_2$, $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ в течение 5 мин. Объемные пористые образцы, содержащие поливинилпирролидон получали вспениванием растворов и суспензий с последующей заморозкой при -10 и -50 °С и лиофильной сушкой. После

сушки образцы сшивали в 0.5 М растворе CaCl_2 , затем повторно замораживали и лиофилизировали.

В третьей главе представлены результаты исследования фазового и химического состава наполнителя КГА и содержащих его композиционных материалов, их влияния на вязкость композиционных суспензий, а также механизмы сшивания Алг ионами Ca^{2+} , Sr^{2+} , Cu^{2+} и Mn^{2+} . Приведены результаты исследования кинематической вязкости растворов ПВП, Алг, их смесей и композитов с КГА. Растворы Алг и ПВП демонстрируют различное поведение вследствие разной природы. Кинематическая вязкость раствора Алг экспоненциально возрастает при изменении концентраций от 1 до 2.5 мас.%; при концентрации раствора Алг выше 2.5 мас.% измерение кинематической вязкости невозможно из-за возрастающего электростатического набухания. Зависимость вязкости раствора ПВП от концентрации носит линейный характер и меняется незначительно от 3 до 50 $\text{м}^2/\text{с}$ с ростом концентрации ПВП от 1 до 8 мас.%. При добавлении наполнителя КГА в количестве 10–40 мас. % наблюдается монотонное снижение кинематической вязкости, обусловленное, вероятно, снятием электростатического отталкивания молекул Алг при взаимодействии с частицами КГА. При введении КГА в количестве 50 мас. % кинематическая вязкость возрастает. Результаты измерения кажущейся вязкости подтвердили ньютоновское поведение раствора ПВП: вязкость, и напряжение сдвига линейно зависят от скорости сдвига, что согласуется с данными измерения кинематической вязкости. Влияние содержания КГА на кажущуюся вязкость композиционных суспензий выражено в меньшей степени: динамические вязкости раствора ПВП-Алг и суспензий с 10% масс. КГА и 50% масс КГА близки и равны 1275, 1290 и 1308 $\text{Па}\cdot\text{с}$, соответственно. Кажущаяся вязкость ПАК-30 при этом составляет 780 $\text{Па}\cdot\text{с}$, т.е. наблюдается та же зависимость, что и при измерении кинематической вязкости.

Для изучения механизмов сшивания Алг были выбраны ионы Ca^{2+} и Sr^{2+} , Cu^{2+} и Mn^{2+} . С применением методов ЯМР- и ЭПР-спектроскопии установлено, что при сшивании Алг в растворе ионы Ca^{2+} и Sr^{2+} координируются к COO^- группам, а ионы Sr^{2+} связаны также с OH группами. При сшивании Алг ионы Sr^{2+} и Cu^{2+} , координируются ко всем доступным кислородсодержащим группам Алг с наименьшим расстоянием между соседними ионами. В случае Cu^{2+} из-за небольшого ионного радиуса (0.78 Å) это приводит к образованию плотной сшитой сетки Алг.

В четвертой главе представлены результаты исследования закономерностей влияния состава и присутствия сшивок полимерных и композиционных пленок на формирование микроструктуры, процессы набухания и механическую прочность при растяжении, а также термическую стабильность. Степень набухания пленки ПВП с Алг с 5

мас. % КГА составляет 325 %. Сшитые пленки достигают наименьшей степени набухания – 150 % для пленок ПВП-Алг, сшитых ионами Ca^{2+} . Результаты согласуются с данными СЭМ: устранение пор в пленках вышеперечисленных пленках приводит к снижению степени набухания. В смесевых пленках присутствие ПВП приводит к снижению модуля упругости, и для большинства составов – к росту относительного удлинения. При сшивании ионами Mn^{2+} введение ПВП практически не влияет на модуль упругости, однако повышает прочность и разрывное удлинение в 2 раза, таким образом снижая их хрупкость. В целом, присутствие ПВП делает пленки менее хрупкими, более гибкими и эластичными.

Сшивание смесевых пленок нетоксичными, биоактивными ионами Ca^{2+} и Sr^{2+} позволяет сохранить достаточную прочность влажных пленок (сопоставима с таковыми у коммерческих мембран), при этом достичь их гибкости и эластичности, что необходимо для их практического применения.

Глава пятая посвящена исследованию свойств объемных пористых композитов, состоящих из полимерной матрицы (ПВП:Алг 1:1) и наполнителя – порошка КГА в количестве 10, 20, 30, 40, 50 мас.%. Объемные пористые композиты представляют собой ячеистый материал, структура которого представлена порами неправильной формы, размерами 170–330 мкм, с тонкими стенками толщиной 10–20 мкм, в которых распределены частицы КГА размером ≤ 20 мкм. Материал без наполнителя характеризуется показателем пористости 95 об. %, с ростом содержания КГА до 40 масс. % пористость снижается на 25 об. %; при этом средний размер пор уменьшается от 325 до 166 мкм. Кажущаяся плотность увеличивается с ростом содержания КГА, поскольку плотность наполнителя больше плотности полимера. Вид кривых сжатия полученных композитов характерен для таких макропористых материалов вне зависимости от состава, поведение под нагрузкой определяется характером пор и их объемной долей. При сжатии образцы легко деформируются, а поры приобретают единую ориентацию в направлении, перпендикулярном направлению нагрузки. При этом композиты способны полностью или частично восстанавливать первоначальную форму (обратимая деформация)

Шестая глава посвящена описанию результатов биологических испытаний *in vitro* на биосовместимость и биodeградации, а также биологических эффектов *in vivo*.

Исследование биосовместимости композитов показало, как полимерные, так и композиционные материалы не являются цитотоксичными и биосовместимы: выживаемость клеток на поверхности материалов ПВП-Алг и композитов с КГА составила 95% ($\Delta=5\%$). При этом клетки фибробластов мыши и клетки пульпы зуба демонстрировали низкую адгезию к полимерным образцам. Введение КГА улучшает адгезию клеток: их жизнеспособность. На модели брюшной спайки у мышей с использованием

вышеперечисленных полимерных и композиционных пленок с КГА было показано, что материалы не только биосовместимы, но и стимулируют регенерацию тканей, вызывая экспрессию генов, ответственных за свертывание крови, рассасывание фиброзной ткани, пролиферацию здоровых клеток. Несшитые пленки легко удалялись из операционной полости за счет биоабсорбции.

Диссертационная работа завершается выводами, в которых сформулированы основные результаты исследований.

Публикации. Основные результаты работы изложены в виде 7 статей в отечественных и зарубежных журналах, рекомендуемых ВАК, а также получен 1 патент РФ.

Апробация. Основные результаты были представлены на 10 Всероссийских и Международных конференциях и опубликованы в виде тезисов в сборниках трудов конференций.

Замечания по диссертационной работе, следующие:

1. Как скорость перемешивания/вспенивания (3000 об/мин) и режимы криогенной сушки ($-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ vs $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$) коррелируют с распределением пор по размерам? В автореферате приведены лишь средние значения (170–330 мкм). Была ли оценена полидисперсность пор и анизотропия структуры, характерная для материалов, полученных направленной заморозкой?

2. Как полученные данные согласуются с классическими моделями упругости полимерных сеток (например, теорией Флори-Ренера или аффинной моделью)? Учитывая, что сшивание Cu^{2+} дает максимальный модуль, но ускоряет термоокислительную деструкцию (потеря 60% массы при $200\text{ }^{\circ}\text{C}$), не рассматривался ли риск локального высвобождения ионов Cu^{2+} в тканевую среду и их цитотоксичность при длительной имплантации?

3. В автореферате отмечено быстрое вымывание ПВП (до 50% массы за первые сутки, стр. 15) и частичная растворимость сшитого альгината. При этом не приведены данные по кинетике высвобождения ионов Ca^{2+} , PO_4^{3-} , CO_3^{2-} , изменению pH модельной среды (СБФ) или динамике изменения ионной прочности раствора.

Высказанные замечания не снижают научной и практической значимости диссертационной работы, не затрагивают оценки достоверности выводов и рекомендаций и не сказываются на общей положительной оценке работы.

Заключение:

Диссертационная работа Гречишниковой А.А. по своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований, практической значимости полученных

результатов является завершенной научно-квалификационной работой и соответствует требованиям п. 9 Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 №842 (в действующей редакции) «О порядке присуждения ученых степеней (вместе с Положением о присуждении ученых степеней), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук. Тема и содержание диссертационной работы соответствуют паспорту специальности 2.6.14 – Технология силикатных и тугоплавких неметаллических материалов (п. 1-3), а автор работы, Гречишникова Анна Александровна, несомненно, заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата технических наук по специальности 2.6.14 – Технология силикатных и тугоплавких неметаллических материалов.

Диссертационная работа и автореферат обсуждены и отзыв одобрен на заседании кафедры неорганической химии химического факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского» 28.08.2026г., протокол №1.

Отзыв подготовил:

Заведующий кафедрой
неорганической химии
химического факультета
ФГАОУ ВО
«Национальный
исследовательский
Нижегородский
государственный
университет им. Н.И.
Лобачевского», д.х.н., доц.

Буланов Евгений

ПОДПИСЬ УДОСТОВЕРЯЮ Николаевич

НАЧАЛЬНИК ОТДЕЛА УПРАВЛЕНИЯ КАДРОВ
НИЖНЕГОРОДСКОГО
УНИВЕРСИТЕТА ИМ. Н.И. ЛОБАЧЕВСКОГО

Т.А. СУББОТИНА



Контакты ведущей организации

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского» (ННГУ им. Н.И. Лобачевского).
603022, г.Нижний Новгород, пр.Гагарина, 23
+7 831 462-30-03, E-mail: unn@unn.ru