

ОТЗЫВ

Официального оппонента Лукиной Юлии Сергеевны 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)

Восстановление костной ткани остается одной из ключевых проблем ортопедии и травматологии. Вязкоупругие композиционные материалы, сочетающие карбонатгидроксиапатит с биосовместимыми полимерами на основе поливинилпирролидона и альгината, способные к сшиванию с образованием пленок и объемных пористых матриц представляют значительный интерес как основа для создания остеопластических материалов, способных обеспечивать направленную регенерацию костной ткани. Комплексное системное изучение взаимодействия альгината, поливинилпирролидона и карбонатгидроксиапатита как единого композиционного материала — с одновременным анализом реологических, структурных, механических, термических и биологических свойств — к настоящему времени не проводилось, что и определило направление данной работы.

Научная новизна работы заключается в следующем:

1. Впервые установлены особенности формирования координационной сетки альгината при сшивании ионами Ca^{2+} , Sr^{2+} , Cu^{2+} и Mn^{2+} , а также их влияние на механико-термические свойства пленок. Показано, что ионы Ca^{2+} образуют разреженные сшивки (модуль упругости $\sim 1,2$ ГПа), тогда как Sr^{2+} за счет взаимодействия как с карбоксильными, так и с гидроксильными группами формирует более плотную сетку (модуль $\sim 1,7$ ГПа). Наиболее прочные и компактные сшивки наблюдаются при использовании Cu^{2+} (модуль до 4,2 ГПа), в то время как Mn^{2+} дает слабые связи с увеличенным межионным расстоянием (модуль $\sim 0,5$ ГПа). При этом сшивание ионами Ca^{2+} повышает термостойкость материала (сдвиг начала разложения на $+20$ °C), тогда как Cu^{2+} , несмотря на высокую механическую прочность, катализирует термоокислительную деструкцию (потеря массы $>60\%$ при 200 °C).

2. Выявлена немонотонная зависимость реологических характеристик композиционных суспензий от содержания карбонатгидроксиапатита (КГА): снижение кажущейся вязкости при увеличении доли КГА от 10 до 30 мас.% с последующим ее ростом при 50 мас.%. Эта закономерность коррелирует с микроструктурой лиофилизированных скэффолдов: минимальная пористость (71 об.%) и наименьший средний размер пор (170 мкм) достигаются при 30 мас.% КГА, тогда как при 10 и 50 мас.% пористость возрастает до 85 и 84 об.% соответственно, а размер пор — до 320 и 300 мкм.

3. Продемонстрировано модифицирующее действие поливинилпирролидона (ПВП) на механические свойства композитных пленок: введение ПВП в соотношении 1:1 с альгинатом снижает жесткость и повышает пластичность материала. Особенно выраженный эффект наблюдается в системах, сшитых ионами Cu^{2+} и Ca^{2+} : Модуль упругости уменьшается в 8 и 3 раза, соответственно, а удлинение при разрыве возрастает в 1,3 и 2 раза. Добавление 5 мас.% КГА в смесевые пленки приводит к улучшению механических характеристик (рост модуля и прочности в 1,7 и 1,6 раза), что подтверждается данными ЯМР- и ЭПР-спектроскопии, свидетельствующими о физическом (нехимическом) взаимодействии компонентов.

4. В экспериментах *in vivo* на модели подкожной имплантации у мышей показано, что скорость биodeградации и регенеративный потенциал материалов зависят от их состава: несшитые пленки полностью рассасываются за 7 суток; пленки с 5 мас.% КГА демонстрируют аналогичную динамику деградации полимерной матрицы, при этом частицы КГА сохраняются, окруженные здоровой грануляционной тканью без признаков хронического воспаления или фиброза; сшитые ионами Ca^{2+} пленки сохраняют целостность в течение всего срока наблюдения. Все исследованные материалы проявили высокую биосовместимость и способность стимулировать экспрессию генов, участвующих в регенерации тканей.

Практическая значимость работы подтверждена получением патента РФ № 2854380 «Способ получения высокопористых композиционных материалов на основе биополимеров с фосфатами кальция для медицины» и демонстрацией управляемой макропористости, варьированием механических характеристик в зависимости от состава и типа сшивающего иона, отсутствия цитотоксичности в испытаниях *in vitro* и высокой биосовместимости в экспериментах *in vivo* на мышинной модели, что позволяет целенаправленно подбирать состав и условия сшивания композитов под различные клинические задачи.

Личный вклад автора заключается в самостоятельной постановке задач, проведении комплекса экспериментальных исследований, анализе и интерпретации полученных данных, а также подготовке публикаций и патента.

Достоверность результатов обеспечена применением взаимодополняющих методов физико-химического анализа, воспроизводимостью данных и их согласованностью с литературными сведениями.

Объем и структура диссертации соответствуют требованиям ВАК. Работа изложена на 116 страницах, содержит 38 рисунков, 12 таблиц и список литературы из 201 источника. Основные положения диссертации опубликованы в 7 статьях в журналах, рекомендованных ВАК, и апробированы на 10 научных конференциях.

Стоит отметить, что диссертация и автореферат хорошо оформлены, иллюстрации отражают суть изложенного экспериментального материала.

Однако, имеются следующие вопросы и замечания к работе:

1. Пленки и объемные скаффолды позиционируются автором как остеопластический материал, при этом показана высокая скорость деградации в экспериментах *in vivo*. Потребность в остеопластических материалах возникает только в случае критических дефектов. Как соотносится скорость деградации материала со скоростью формирования новообразованной костной ткани? В каких именно клинических сценариях (размер/тип дефекта, локализация) целесообразно применение разработанных высокорезорбируемых остеопластических материалов?

2. Механические характеристики некоторых составов объемных пористых композиционных материалов выходят за пределы диапазона чувствительности универсальной разрывной машины Instron 1196 при использовании образцов, изготовленных в соответствии с размерами по указанным в разделе «Материалы и методы» стандартам. Каким способом были получены значения механических характеристик материалов тех составов, чьи показатели оказались вне диапазона чувствительности машины Instron 1196?

3. В диссертационной работе отсутствует статистическая обработка полученных данных, что не позволяет оценить достоверность выявленных различий или закономерностей и не указано количество образцов, использованных в экспериментах, что затрудняет интерпретацию результатов.

4. В работе декларируется, что ПВП выступает в качестве порогена, растворяясь быстрее, чем альгинат, обеспечивая лучшую интеграцию. Однако не приводятся наблюдения динамики растворения готового продукта, особенностей, связанных с его объемным растворением за счет более быстрой деградации одного из компонентов, изменения его механических характеристик от времени в среде, симулирующей среду организма или в физиологическом растворе.

5. Подробно исследовано сшивание ионами Cu^{2+} и Mn^{2+} , показано, что Cu^{2+} дает высокую прочность, но катализирует термоокислительную деструкцию. Ионы Cu^{2+} , вероятно, выступают катализаторами окислительных процессов в тканевой жидкости при температуре тела, разрушая альгинатную матрицу. Не приведет ли прокаталитическая активность меди в водной среде *in vivo* к ускоренной деградации альгинатной матрицы и локальному выбросу токсичных концентраций ионов меди? Не рассматривали ли возможность использования ионов бария для частичной замены ионов кальция или меди для сшивки альгинатной матрицы?

Приведенные замечания не противоречат установленным общеизвестным научным фактам и не оказывают влияния на положительное впечатление о работе.

Диссертация написана ясным научным языком, ее структура логична и соответствует поставленным задачам. Имеющиеся в работе отдельные замечания носят уточняющий характер и не снижают общую ценность работы.

На основании изложенного, считаю, что диссертационная работа Гречишниковой А.А. на тему «Биосовместимые композиционные материалы на основе альгинат-поливинилпирролидон-фосфаты кальция», представляет собой

завершенное научное исследование, соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Диссертационная работа соответствует критериям пп. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в действующей редакции Постановления Правительства Российской Федерации от 25.01.2024), с учетом соответствия паспорта специальности, а ее автор, Гречишникова (Форысенкова) Анна Александровна заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата технических наук по специальности 2.6.14 Технология силикатных и тугоплавких неметаллических материалов.

Официальный оппонент

Заведующий Лабораторией
разработки и испытания медицинских
изделий и материалов, доктор
технических наук (диплом ДОК
№007888 от 10.07.2026 г.), доцент

Лукина Юлия Сергеевна

«04» сентября 2026 г.

Наименование организации

Федеральное государственное
бюджетное учреждение Министерства
здравоохранения Российской
Федерации
Национальный медицинский
исследовательский центр
травматологии и ортопедии имени
Н.Н. Приорова
Москва, 127299, ул. Приорова 10

Адрес организации

Телефон

+7(495)744-40-10

E-mail

cito@cito-priorov.ru

Подпись Лукиной Ю.С. заверяю
д.м.н., заместитель директора по
научной работе



Кулешов Александр Алексеевич

«04» 09 2026 г.