

## ОТЗЫВ официального оппонента

о диссертации Деминой Варвары Анатольевны на тему «**Влияние кальций фосфатных наполнителей на физико-механические свойства, кинетику кристаллизации и разложения композитов на основе полиэфиров**», представленной на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 01.04.17 - химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества

Диссертационная работа Деминой В. А. посвящена исследованию структуры и свойств полимерных композитов на основе биорезорбируемых синтетических полиэфиров и наполнителей – гидроксиапатита (ГА) и трикальцийфосфата (ТКФ) для их возможного применения в качестве медицинских крепежных изделий в травматологии и ортопедии вместо используемых в настоящее время металлических аналогов. **Актуальность** выбранного диссертантом направления исследований не подлежит сомнению хотя бы в силу того, что в последнее время из-за объективных причин значительно усилилось внимание государства к разработке новых лекарств, материалов и технологий для применения в медицине. На передний план в этом ряду выходят такие направления как тканевая инженерия, разработка и создание искусственных органов для трансплантологии, а также материалов для имплантации в живую ткань. В этой связи особую значимость приобретают биорезорбируемые полимеры (полиэфиры на основе молочной кислоты, хитин и его производное - хитозан, поли-3-гидроксибутират), коммерческая доступность которых крайне ограничена, но которые играют весьма значимую роль в развитии вышеозначенных направлений в медицине. Еще более ограничено количество возможных для использования в медицинских целях нанодисперсных наполнителей, необходимых для регулирования структуры и свойств биорезорбируемых полимеров для использования в травматологии, что, собственно говоря, и определило выбор диссертантом кальций фосфата, являющегося основным минеральным компонентом кости.

Исключительно важным свойством разрабатываемых диссертантом материалов для костной пластики является исследование их скорости биорезорбции с тем, чтобы эта скорость была сопоставима со скоростью восстановления жизненно важных функций травмированной кости. Подробное исследование процесса разложения разработанных и полученных в лабораторных условиях композиционных материалов на основе синтетических полиэфиров с использованием методов *in vitro* и *in vivo* является весьма важным вкладом диссертанта в науку о полимерных

материалах для медицины и составляет, безусловно, **научную новизну** работы наряду с обнаруженными новыми свойствами этих материалов и самой их разработкой.

**Практическая значимость** диссертационной работы В.А. Деминой также абсолютно очевидна, поскольку на примере большого числа экспериментов (15 видов винтов были имплантированы в 60 овец) была продемонстрирована в силу позитивной реакции организма на эти «винты» перспективность использования полученных материалов для изготовления различных крепежных изделий для травматологии.

Диссертация изложена на 149 страницах, содержит 16 таблиц и 57 рисунков. Диссертационная работа состоит из введения, пяти глав, выводов и библиографического списка использованной литературы, состоящего из 173 наименований.

Во **Введении** обоснована актуальность работы, сформулирована цель и основные задачи исследования, обоснована достоверность полученных результатов, а также определены основные положения, выносимые на защиту. Крайне важно, что в силу большего объема используемых в работе методов исследования и полученных на их основе весьма интересных результатов, во введении особо выделен личный вклад В.А. Деминой в постановке задач исследований, их выполнении, а также по изучению биорезорбции композитов, как одном из ключевых результатов диссертационной работы.

**Первая глава** работы посвящена обзору литературы по теме диссертации. В этой главе достаточно подробно описаны материалы, используемые в настоящее время для «инженерии костной ткани». Абсолютно правильно приводится ссылка на недостаток металлических имплантатов, а именно - на необходимость повторное хирургическое вмешательство для их удаления, проблему визуализации мягких тканей с помощью магнитно-резонансной томографии, а также на возможный остеопороз кости, вызванный эффектом «экранирования напряжения». В этой связи, безусловную перспективу практического использования в медицинской практике для «инженерии костной ткани» имеют, как отмечает диссертантом на основе анализа многочисленной литературы, биорезорбируемые композиционные материалы на основе синтетических полиэфиров типа полилактида (ПЛА) и гидроксисиликатных наполнителей, являющихся к тому же составной частью натуральной кости, типа ГА и ТКФ.

Большая часть обзора литературы посвящена особенностям надмолекулярной структуры, известным физико-механическим свойствам синтетических полиэфиров типа ПЛА, их производных и сополимеров. Особую ценность для специалистов, работающих в этой области, могут представлять Таблицы 1.1-1.3, где сведены вместе данные по способам получения и механическим свойствам полимерных композитов, используемых в настоящее время для костной регенерации, а также раздел 1.3, в котором подробно анализируется литература по механизму биорезорбции исследуемых в диссертации материалов.

Таким образом, на основе весьма подробного (обзор литературы занимает почти 52 страницы текста) анализа литературы по теме диссертационной работа делается вывод о недостатки знаний в такой чувствительной для человека области, как разработка эффективных биорезорбируемых полимерных имплантатов взамен металлических для костной регенерации, а также, что не менее важно, поиск опытно-промышленных подходов для создания таких материалов, которые в РФ в настоящее время не производятся.

Завершается глава постановкой цели и задач исследования.

Во **второй главе** (методической части) приведены спецификации и характеристики использованных в работе полимерных материалов на основе молочной кислоты, а также кальций фосфат наполнителей.

Достаточно подробно описаны лабораторные методы переработки полимерных материалов в требуемые для проведения дальнейших физико-механических исследований изделия типа «пластин» и «лопаток», а также в специально разработанные для исследования биосовместимости и резорбции разработанных композитов *in vivo*, то есть на подопытных животных, «винты».

Представлен широкий набор физических методов исследования структуры и свойств полученных композитов и их компонентов. В силу развитой надмолекулярной структуры ПЛА, способных к кристаллизации, большое значение в диссертационной работе придаётся рентгеноструктурному анализу, дифференциальной сканирующей калориметрии, термогравиметрическому анализу, электронной микроскопии.

Особый интерес представляет метод импульсной акустической микроскопии, который был использован в сочетании с другими методами типа гель-проникающей хроматографии для исследований процесса разложения исследуемых полимеров в экспериментах *in vitro*, а также, безусловно, различные специальные биологические методы для оценки

биосовместимости и поведения во времени разработанных материалов в экспериментах *in vivo*.

В **третьей главе** диссертационной работы приводятся результаты по переработке полиэфиров и кальций фосфатных наночастиц в композиционные материалы, а также исследование их структуры и основных физико-механических свойств.

Достаточно подробно описан способ получения композиционных материалов методом смешения в мини-экструдере при температуре ~ 200°C полилактида (ПЛА) с частицами гидроксиапатита (ГА). Проблема равномерного диспергирования гидрофильных частиц ГА с гидрофобным ПЛА, действительно, существует, но, тем не менее, диссертанту удалось получить вполне приемлемые при сопоставлении со свойствами кости механические свойства (прочность и модуль упругости) полученных композитов. Единственный параметр, на который следует обратить особое внимание разработчикам таких композитов – это деформация до разрушения материала, величина которой в пределах нескольких процентов может быть серьезным препятствием при использовании изделия из него в реальной хирургии взамен металлических аналогов, которые являются достаточно пластичными.

Большое внимание в этой главе уделено исследованию процесса кристаллизации ПЛА и влиянию на его скорость и степень кристаллизации частиц ГА и ТКФ. Безусловно, это весьма важные характеристики, поскольку они будут в значительной степени влиять и на механические свойства композитов. К достоинствам работы следует отнести и достаточно трудоемкий процесс определения с помощью метода ДСК параметров уравнения Авраами для композиционных материалов на основе ПЛА, наполненных ПЛА и ТКФ (Таблица 3.4), на основе чего было показано, что процесс кристаллизации в таких материалах хорошо соответствует модели гетерофазного зародышеобразования и трехмерному линейному росту кристаллов.

Из-за отмеченной выше проблемы с «гидрофильностью» используемых в работе частиц и «гидрофобностью» полимерной матрицы диссертантом было предложено повысить их совместимость и, соответственно, адгезионное взаимодействие между ними, путём модификации гидроксиапатита растворами молочной кислоты в этаноле. С этой, надо отметить, также весьма трудоёмкой работой диссертант успешно справился и добился, хотя и небольшого, прироста значений прочности и модуля упругости композита.

В **четвертой главе** представлены весьма интересные с точки зрения эксперимента и познавательные для специалистов, работающих с биорезорбируемыми полимерами для медицины, результаты процесса разложения различных полиэфиров на основе молочной кислоты в условиях *in vitro*, а именно в подогретой до 37°C воде. Здесь следует отчасти покритиковать диссертанта, поскольку исследовать деградацию полимера в водной среде с тем, чтобы трансформировать эти результаты в реальные условия живого организма совершенно неправильно. Можно было использовать хотя бы физиологический раствор, что тоже далеко от реальности. Обычно при исследовании резорбции *in vitro* используют фосфатные буферные растворы, на приготовление которых есть отдельный ГОСТ, что также несложно и недорого было бы сделать.

В главе «*in vitro*» весьма интересен метод высокочастотной акустической микроскопии для объемной визуализации структуры полимера и контроля за упругими характеристиками материала при гидротермальном старении. В сочетании с современными методами рентгеноструктурного анализа, ДСК и гельпроникающей хроматографии метод акустической микроскопии позволяет представить цельную картину разложения полиэфиров в водной среде и, в свою очередь, представить модель их разложения в этих условиях эксперимента.

Однако, при исследовании скорости разложения, диссертант получил результаты, свидетельствующие о практически одинаковой скорости разложения поликапролактона, а также аморфного и кристаллического полилактида (стр. 114). Как автор может объяснить полученный результат, поскольку известно, что скорость деградации поликапролактона в живом организме обычно ниже, чем у полилактида. Возможно, это как раз объясняется тем, что среда живого организма в значительной степени отличается от чисто водной среды, используемой диссертантом в экспериментах *in vitro*.

В заключительной **пятой главе** диссертации приводятся результаты испытаний *in vivo*, которые в значительной степени дополняют результаты предыдущей главы. Эти исследования, проведенные на 60 овцах с использованием 225 винтов, весьма впечатляют и позволяют говорить о цельности и комплексном характере выполненной работы, в которой фундаментальные знания о структуре и особых свойствах разработанных и полученных в лабораторных условиях композиционных материалов доведены до их практического воплощения. Надо отметить, что редко в

каких диссертациях удается обнаружить такое реальное сочетание «научной новизны» с «практической значимостью» работы. Безусловно, выводы этой главы весьма предварительные и требуют еще большего количества доклинических исследований для переноса их в клинику, но же сейчас можно отметить, что разработанные материалы демонстрируют явную перспективность их использования для изготовления различных крепежных изделий для травматологии и ортопедии.

Несмотря на общее положительное впечатление от работы, диссертанту рекомендуется принять во внимание следующие замечания:

1) Было бы неплохо пояснить в работе, чем обусловлен выбор наполнителя, в частности гидроксиапатита (ГА), представленного ИМЕТ им. А.А.Байкова? Кроме того, непонятно каким образом проявляется «биоактивность» ГА, если в течение длительного времени, по крайней мере полгода, ГА покрыт полимером?

2) В работе абсолютно отсутствуют данные реологических исследований расплава полимера, а они крайне важны не только с точки зрения получения композита методами экструзии и литья, но и с точки зрения оценки равномерности распределения частиц наполнителя в объеме полимера, а также возможной деградации молекулярной массы полиэфира из-за смешения его с гидрофильным наполнителем при высокой (~ 200°C) температуре в микро-смесителе.

3) В литературном обзоре диссертант пишет, что «Медицинское изделие, предназначенное для имплантации в кость, должно соответствовать физико-механическим характеристикам натуральной костной ткани». В экспериментальной части авторы приводят данные для костной ткани свиньи и коровы (рис. 3.10), но нет данных для человеческой кости. Возможно, имело бы смысл сравнить и с человеческой костной тканью, хотя бы на основании данных литературы в работах других исследователей.

4) Есть замечания к тексту диссертации. Например, слово «КАЛЬЦИЙ ФОСФАТ» где-то пишется слитно, где-то раздельно. Кроме того, желательно, чтобы все рисунки были на русском языке.

Необходимо подчеркнуть, что сделанные замечания носят редакционный или дискуссионный характер и не отражаются на общей высокой оценке работы. В целом работа производит хорошее впечатление, поскольку содержит элементы существенной научной новизны. Диссертация и автореферат правильно структурированы, написаны понятным языком и хорошо проиллюстрированы, что позволяет читателю разобраться в деталях

эксперимента. Выводы полностью соответствуют содержанию работы и полученным результатам.

Содержание и название диссертации соответствует паспорту специальности 01.04.17 - химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества – в частности пункту 1: «...физика и физические теории химических реакций, и экспериментальные методы исследования химической структуры и динамики химических превращений», а также пункту 2: «...структура и свойства кристаллов, аморфных тел, жидкостей».

Подводя итоги, можно сказать, что диссертационная работа Варвары Анатольевны Деминой «Влияние кальцийфосфатных наполнителей на физико-механические свойства, кинетику кристаллизации и разложения композитов на основе полиэфиров» по научной новизне, актуальности, объему и обоснованности научных результатов полностью отвечает требованиям ВАК РФ, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук. Работа соответствует критериям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением правительства РФ № 842 от 24.09.2013 (в действующей редакции), а ее автор, Варвара Анатольевна Демина, заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 01.04.17 - химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества.

Главный научный сотрудник  
лаборатории полимеров и композиционных  
материалов ИВС РАН, профессор,  
доктор физико-математических наук

Юдин В.Е.

Подпись В.Е. Юдина удостоверяю,  
Ученый секретарь ИВС РАН



Скуркис Ю.О.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт  
высокомолекулярных соединений Российской академии наук,  
199004 Санкт-Петербург, Большой пр. 31, Тел. +7-812-3235065  
E-mail: yudin@hq.macro.ru

20.04.2021г.