

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Минайчева Владислава Валентиновича на тему «Клеточные и тканевые аспекты биосовместимости кальций-фосфатных соединений, полученных низкотемпературным синтезом», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.22. – Клеточная биология

Диссертационная работа Минайчева Владислава Валентиновича посвящена изучению клеточных и тканевых аспектов биосовместимости (безопасности и эффективности) различных кальций-фосфатных соединений, полученных низкотемпературным синтезом. Установлено, что пастообразный гидратированный кальций-фосфатный материал, полученный при низкой температуре, обладает более выраженными признаками биологической безопасности и остеокондуктивности по сравнению с его аналогом после высокотемпературной обработки. Исследование цитотоксичности *in vitro*, а также биологической безопасности и остеокондуктивности *in vivo* предшественников гидроксиапатита октакальций фосфата и дикальций фосфата дигидрата показало наибольшую степень совместимости с клетками и тканями реципиента дикальций фосфата дигидрата. Установлено, что замещение в структуре октакальций фосфата части ионов  $\text{Ca}^{2+}$  на  $\text{Sr}^{2+}$  приводит к повышению его биосовместимости. Разработан способ получения биомиметического реминерализованного композита с выраженными остеогенными свойствами за счет осаждения дигидрата дикальцийфосфата на поверхность трабекул деминерализованного костного матрикса.

Таким образом, в ходе работы были исследованы различные кальций-фосфатные соединения, полученные методом низкотемпературного синтеза, и предложены подходы к повышению их биосовместимости. Представленные в работе данные открывают новые возможности для создания высокоэффективных остеопластических материалов.

В автореферате представлены все необходимые структурные части. Текст написан в научном стиле и хорошо иллюстрирован. Экспериментальные данные были получены с применением современных методов в области клеточной биологии, гистологии, биофизики и материаловедения, с использованием обширной приборной базы и специализированного программного обеспечения. Анализ данных проведен на высоком уровне, с подробными пояснениями. Выводы, представленные в работе, четко обоснованы и соответствуют результатам экспериментов. Основной материал диссертационной работы опубликован в 8 рейтинговых журналах, входящих в базу данных RSCI, Web of Science и Scopus; докладывались на 6 российских, в том числе, с международным участием конференциях.

В соответствии с объемом полученных экспериментальных данных, высоким методическим уровнем и актуальностью полученных результатов представленная Минайчевым В. В. диссертационная работа «Клеточные и тканевые аспекты биосовместимости кальций-фосфатных соединений, полученных низкотемпературным синтезом» является законченным научным трудом и соответствует требованиям ВАК, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата биологических наук и отраженным в «Положении о присуждении ученых степеней» (п.п. 9-14, утверждено постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. с изменениями постановлений Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335; от 02.08.2016 г. № 748; от 29.05.2017 № 650; от 20.03.2021 г. № 426), а ее автор, Минайчев Владислав Валентинович, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.22. – «Клеточная биология».

Согласен на включение моих персональных данных в аттестационное дело и дальнейшую их обработку, необходимую на основании нормативных документов Правительства, Минобрнауки и ВАК, на размещение их в сети Интернет на сайте ФИЦ ПНЦБИ РАН, на сайтах ВАК, в Единой информационной системе».

Должность: директор

Организация: Автономная некоммерческая организация «Институт медико-биологических исследований и технологий» (АНО «ИМБИИТ»)

доктор биологических наук (03.01.02 Биофизика),

профессор (биофизика)

Виктор Иванович Севастьянов

тел.: +7 (916) 173 4184

e-mail: viksev@yandex.ru



адрес организации: Б. Тишинский пер., д.43/20, стр. 2, Москва, 123557

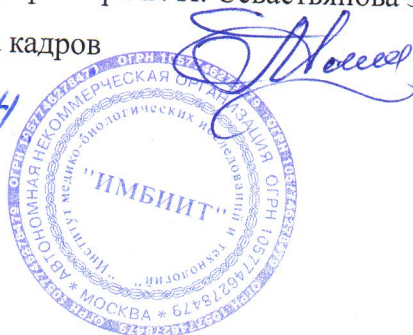
АНО "ИМБИИТ"; [www.imbiit.com](http://www.imbiit.com); e-mail: [post@imbiit.com](mailto:post@imbiit.com)

Подпись д.б.н., профессора В. И. Севастьянова заверяю:

Начальник отдела кадров

(Маланцева Л.И.)

30.05.2024





## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Минайчева Владислава Валентиновича на тему «Клеточные и тканевые аспекты биосовместимости кальций-фосфатных соединений, полученных низкотемпературным синтезом», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.22. – Клеточная биология

Работа Минайчева В. В. посвящена изучению клеточных и тканевых аспектов биосовместимости кальций-фосфатных соединений, полученных низкотемпературным синтезом. Известно, что использование данных материалов сопряжено с рядом сложностей, в частности, с нестабильными биологическими эффектами, проявляемыми ими в организме. В связи с этим особую актуальность приобретают исследования, направленные на изучение факторов, влияющих на биологическую совместимость кальций-фосфатных соединений. Таким образом, актуальность и научная новизна представленной работы не вызывает сомнений.

В автореферате четко прописаны цель и задачи работы, адекватно и всесторонне описаны использованные методы и объекты исследования. На первом этапе работы автор сравнил биосовместимость пастообразных гидроксиапатитных материалов, полученных высоко- и низкотемпературным синтезом. Было установлено, что материал, полученный при низкой температуре обладает большей биологической безопасностью и остеокондуктивностью по сравнению с его высокотемпературным аналогом. Подобный эффект автор связал с гетерогенностью состава материала и на следующем этапе работы проводит исследование кальций-фосфатных соединений, таких как дикальций фосфат дигидрат и окта кальций фосфат, с целью выявления среди них наиболее биосовместимого. Среди исследованных кальций-фосфатных соединений наименьший цитотоксический эффект *in vitro* и наибольшую биосовместимость *in vivo* проявлял дикальций фосфат дигидрат. В ходе исследования цитотоксических свойств *in vitro* выявлено более выраженное воздействие на зависимые от прикрепления мезенхимальные клетки. Методом сканирующей электронной микроскопии была показана различная степень адгезии фосфатов кальция к клеточной поверхности, что связывалось автором с их цитотоксическим эффектом. Поскольку все исследованные кальций-фосфатные соединения не проявляли остеогенных свойств *in vivo* был предложен подход создания биомиметического материала путем осаждения покрытия из дикальций фосфата дигидрата на ксеногенный деминерализованный костный матрикс. Полученный материал обладал наибольшей степенью биосовместимости среди исследованных материалов и проявлял остеогенные свойства *in vivo*.

Таким образом, полученные результаты расширяют существующие представления о биосовместимости кальций-фосфатных соединений, полученных низкотемпературным синтезом и могут быть использованы для разработки новых высокоэффективных остеопластических материалов.

Автореферат написан ясно, последовательно, хорошим научным языком, значимых замечаний нет. Представленная работа выполнена на высоком методическом уровне и является законченным исследованием. Результаты работы логически обоснованы, выводы полностью соответствуют поставленным цели и задачам и отражают общее содержание работы.

С учетом объема экспериментальных данных, высокого методического уровня и актуальности полученных результатов, диссертационная работа Минайчева В. В. «Клеточные и тканевые аспекты биосовместимости кальций-фосфатных соединений, полученных низкотемпературным синтезом» является законченным научным трудом и соответствует требованиям ВАК, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата биологических наук, отраженным в «Положении о присуждении ученых степеней» (п.п. 9-14, утверждено постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. с изменениями постановлений Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335; от 02.08.2016 г. № 748; от 29.05.2017 № 650; от 20.03.2021 г. № 426), а ее автор, Минайчев Владислав Валентинович, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.22. – «Клеточная биология».

Согласен на включение моих персональных данных в аттестационное дело и дальнейшую их обработку, необходимую на основании нормативных документов Правительства, Минобрнауки и ВАК, на размещение их в сети Интернет на сайте ФИЦ ПНЦБИ РАН, на сайтах ВАК, в Единой информационной системе».

Ведущий научный сотрудник

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт металлургии и материаловедения им. А.А.Байкова Российской академии наук

119334г. Москва, Ленинский пр-т, д.49

email организации: [imet@imet.ac.ru](mailto:imet@imet.ac.ru)

Кандидат технических наук

e-mail: [fedotov.ayu@gmail.com](mailto:fedotov.ayu@gmail.com)

Подпись Федотова А.Ю. заверяю:

Ученый секретарь

03.06.242  
Федотов Александр Юрьевич/  
Фомина Ольга Николаевна/





## ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы

**Минайчева Владислава Валентиновича**

на тему «Клеточные и тканевые аспекты биосовместимости кальций-фосфатных соединений, полученных низкотемпературным синтезом», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.22. – Клеточная биология

Актуальность выдвигаемой на защиту диссертационной работы Минайчева В. В. определена потребностью медицины в новых высокоэффективных материалах имплантатов, обладающих комплексом физико-химических и биологических свойств, способных быстро интегрироваться в костную ткань. Проблема оптимизации состава и свойств костных имплантатов представляет серьезную медико-социальную проблему в связи с ежегодным ростом количества хирургических операций. Диссертационная работа Минайчева В. В. посвящена исследованию клеточных и тканевых аспектов биосовместимости кальций-фосфатных соединений, полученных низкотемпературным синтезом. Предложенный метод повышения биосовместимости кальций-фосфатных соединений путём их синтеза при физиологической температуре ( $\leq 37^{\circ}\text{C}$ ), а также частичной замены ионов  $\text{Ca}^{2+}$  на  $\text{Sr}^{2+}$  направлен на развитие научных представлений персонализированного подхода стратегий разработки широкого спектра биоматериалов, обладающих различной скоростью резорбции и препятствующим развитию инфекций и других осложнений, обеспечивающим эффективный мониторинг процессов восстановления кости и остеоинтеграции имплантата.

Новизна исследования обоснована и свидетельствует о значимых научных результатах, полученных автором. Среди сформулированных положений научной новизны следует отметить установленные закономерности влияния введения ионов  $\text{Sr}^{2+}$  в структуру ОКФ приводящее к снижению его цитотоксичности *in vitro*, повышению биологической безопасности образцов и проявлению остеокондуктивности *in vivo*. Показано, что цитотоксический эффект *in vitro* различных кальций-фосфатных соединений – предшественников ГАп, полученных низкотемпературным синтезом, более выражен для зависимых от прикрепления клеток. Разработанные научные положения расширяют знания в области материаловедения биоматериалов и могут служить базисом для дальнейшей разработки эффективных кальций-фосфатных имплантатов для медицины.

Работа имеет высокую практическую значимость. Особый интерес представляет разработанный подход к повышению биосовместимости кальций-фосфатных соединений для разработки новых остеопластических материалов. Работа Минайчева В. В. выполнена

на высоком научном и методическом уровне с использованием теоретических и экспериментальных подходов с привлечением современных методов исследования (микрокомпьютерная томография, сканирующая электронная микроскопия, конфокальная микроскопия, спектрофото- и флуориметрия, дифференциальный гистохимический анализ и др.), что позволило получить достаточно полную информацию о специфике биологической реакции клеток и тканей на исследуемые материалы, а также установить основные закономерности состава на биологические свойства. Таким образом, диссертационная работа Минайчева В.В. в научном и практическом плане являются важной и актуальной, а полученные результаты, несомненно, обладают научной и практической значимостью.

В качестве замечания можно отметить следующее:

1. Не дано объяснений почему увеличение концентрации замены  $\text{Ca}^{2+}$  на  $\text{Sr}^{2+}$  на рисунке 9, так неоднозначно влияет на содержание кислых компартментов (А), потенциал митохондриальной мембраны (Б) и активных форм кислорода (В) относительно чистого ОКФ. Так при увеличении концентрации замены от 0 до 10%  $\text{Sr}^{2+}$  наблюдаем снижение содержания кислых компартментов и потенциала митохондриальной мембраны, тогда как дальнейшее повышение концентрации до 50% приводит к их увеличению.
2. В текст автореферата следовало бы включить более подробное описание методик получения и исследования химического и фазового состава разработанных материалов.
3. В тексте автореферата следовало бы сделать отдельную таблицу с расшифровкой сокращений и описанием образцов, также есть незначительные стилистические замечания и наличие сленговых выражений.

Указанные замечания не снижают оценку работы в целом, и на основании представленного автореферата можно утверждать, что диссертационная работа Минайчева В.В. выполнена на высоком уровне и соответствует требованиям п. 9 «Положении о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 и другим требованиям, предъявляемым Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук. Диссертация соответствует требованиям ВАК, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата биологических наук и отраженным в «Положении о



присуждении ученых степеней» (п.п. 9-14, утверждено постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. с изменениям поставлений Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335; от 02.08.2016 г. № 748; от 29.05.2017 № 650; от 20.03.2021 г. № 426), а ее автор, Минайчев Владислав Валентинович, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.22. – «Клеточная биология».

Согласна на включение моих персональных данных в аттестационное дело и дальнейшую их обработку, необходимую на основании нормативных документов Правительства, Минобрнауки и ВАК, на размещение их в сети Интернет на сайте ФИЦ ПНЦБИ РАН, на сайтах ВАК, в Единой информационной системе.

Котякова Кристина Юрьевна

Научный сотрудник Научно-исследовательского центра «Неорганические наноматериалы»

Секретарь экспертного совета по специальностям 1.1.10 «Биомеханика и биоинженерия» и 1.5.2 «Биофизика» Диссертационного совета НИТУ МИСИС

Национальный исследовательский технологический университет «МИСИС»

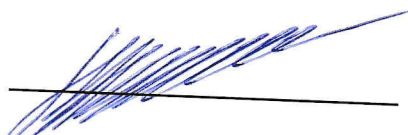
119049 Россия, Москва, Ленинский проспект 4

+7-915-065-06-32

kristinkagudz@mail.ru

к.т.н.

(специальность 2.6.5)



Котякова Кристина Юрьевна

30.05.2024  
дата

Подпись заверена

Проректор по безопасности и общим вопросам НИТУ МИСИС

И.М. Исаев



## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации **Минайчева Владислава Валентиновича** на тему «Клеточные и тканевые аспекты биосовместимости кальций-фосфатных соединений, полученных низкотемпературным синтезом», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.22. – Клеточная биология

Разработка новых высокоэффективных остеопластических материалов для регенерации костной ткани остается актуальной задачей, привлекающей внимание исследователей из различных областей. Диссертационная работа Минайчева В. В. посвящена исследованию взаимодействия клеток и тканей с кальций-фосфатными соединениями, полученных в различном температурном диапазоне. Актуальность представленной работы не вызывает сомнений, так как работа направлена на разработку новых функциональных материалов для биомедицинского применения, в частности биомиметического реминерализованного композита с выраженными остеогенными свойствами.

Представленные в диссертационной работе экспериментальные данные подтверждают, что использование низкотемпературного синтеза способствует повышению биосовместимости кальций-фосфатных соединений. В частности, показана качественно более высокая биосовместимость пастообразного гидроксиапатитного материала, полученного с использованием низкотемпературного синтеза по сравнению с его высокотемпературным аналогом. Исследования цитотоксичности различных физиологических предшественников гидроксиапатита, таких как дикальций фосфат дигидрат и окта кальций фосфат, показали их более выраженный цитотоксический эффект для клеточных культур. При этом в условиях *in vivo* наибольшую степень биосовместимости проявлял дикальций фосфат дигидрат.

Также стоит отметить, что предложенные в работе подходы к повышению биосовместимости кальций-фосфатных соединений, такие как замещение части ионов  $\text{Ca}^{2+}$  на  $\text{Sr}^{2+}$  и создание композитного материала на основе деминерализованного костного матрикса и дикальций фосфат дигидрата, являются оригинальными. Показано, что замена части ионов  $\text{Ca}^{2+}$  на  $\text{Sr}^{2+}$  может существенно повысить биосовместимость октакальций фосфата (10-ти кратное увеличение значение  $\text{IC}_{50}$ ), а композитный коллаген-кальций-фосфатный материал проявляет выраженные остеогенные свойства. Полученные в работе данные имеют как фундаментальную, так и практическую значимость для разработки новых материалов для тканевой инженерии костной ткани.

Автореферат диссертации изложен на 24 страницах и содержит все необходимые разделы. В разделе «Материалы и выводы» описаны способы получения исследованных материалов и методы их исследования. Раздел «Результаты и обсуждение» написан хорошим научным языком и богато проиллюстрирован. В качестве замечания следует отметить довольно краткое описание проблематики и актуальности с точки зрения проблем биосовместимости с учетом используемой схемы синтеза и физико-химических характеристик получаемых материалов. Также стоит отметить наличие орфографических ошибок и опечаток, что, однако, не снижает научную и практическую значимость работы. Результаты исследования опубликованы в 20 работах, включающих 8 статей в журналах,



Диссертация Минайчева В. В. является законченной квалификационной работой, в которой получены ряд ценных практических результатов. Представленная к защите работа Минайчева Владислава Валентиновича полностью соответствует всем требованиям ВАК, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата биологических наук, отраженным в «Положении о присуждении ученых степеней» (п.п. 9-14, утверждено постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. с изменениями постановлений Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335; от 02.08.2016 г. № 748; от 29.05.2017 № 650; от 20.03.2021 г. № 426), а ее автор, Минайчев Владислав Валентинович, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.22. – «Клеточная биология».

Заведующий лабораторией тераностики и ядерной медицины ФГБУН Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН

кандидат биологических наук

Тел.: +7(926) 957 43-77

email: antonpopovleonid@gmail.com

Попов Антон Леонидович

Подпись Попова А. Л.

## «ЗАВЕРЯЮ»

Ученый секретарь Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН

к.б.н. Перевязова Т. А.

Дата отзыва: 27.05.2024