ОТЗЫВ

официального рецензента на диссертационную работу
Косиловой Екатерины Юрьевны на тему «Оценка взаимодействия биокомпозита из наноцеллюлозы с дигидратом дикальций фосфатом на костную ткань in vivo», представленную на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности «8D10100 – Медицина»

№ п/п	Критерии	Соответствие критериям (подчеркнуть один из вариантов ответа)	Обоснование позиции официального рецензента (замечания выделить курсивом)
1.	Тема диссертации соответствует направлениям развития науки и/или государственным программам	1.1 Соответствие приоритетным направлениям развития науки или государственным программам:	Тема диссертации полностью соответствует направлениям развития науки Республики Казахстан, поскольку работа выполнена в рамках грантового финансирования Комитета науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан по проекту № AP19678427 «Исследование взаимодействия биокомпозита на основе наноцеллюлозы в модели костного дефекта трубчатой кости в эксперименте in vivo», реализованному в 2023-2025 гг. Соответствует приоритетному направлению науки «Науки о жизни и здоровье»; направлена на решение актуальной государственной задачи по разработке и развитию отечественных биомедицинских и тканеинженерных технологий для восстановления костной ткани и совершенствования методов лечения костных дефектов.
		1) **диссертация выполнена в рамках** грантовой работы полученной от Комитетоа науки Министерства образования и науки Республики Казахстан	
		2) диссертация выполнена в рамках другой государственной программы (указать название программы);	
		3) **диссертация соответствует приоритетному направлению развития науки, утвержденному Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан** («Наука о жизни и здоровье»).	

2.	Важность для науки	Работа **вносит**/не вносит **существенный вклад в науку, а ее важность хорошо раскрыта**/не раскрыта.	Работа вносит существенный вклад в развитие медицинской науки. Научная значимость диссертации «Оценка взаимодействия биокомпозита из наноцеллюлозы с дигидратом дикальций фосфатом на костную ткань in vivo» заключается в экспериментальной оценке взаимодействия разработанного биокомпозита с костной тканью и изучении его влияния на процессы репаративной регенерации костного дефекта. Полученные результаты позволили установить особенности остеоинтеграции, биодеградации и ремоделирования биокомпозита в зависимости от способа его имплантации, а также оценить динамику восстановления костной ткани на различных сроках эксперимента. Результаты исследования расширяют научные представления о возможности применения биокомпозитов на основе нанофибриллярной целлюлозы и дигидрата дикальций фосфата в регенеративной ортопедии и тканевой инженерии и создают предпосылки для их дальнейшего изучения и практического применения. Важность работы для науки раскрыта достаточно полно. Актуальность, научная новизна и практическая значимость исследования в диссертации обоснованы убедительно.
3.	Принцип самостоятельности	Уровень самостоятельности: **1) высокий;** 2) средний; 3) низкий; 4) самостоятельности нет.	Автор самостоятельно сформулировал цель и задачи исследования, принимал непосредственное участие в планировании и проведении экспериментального исследования, моделировании костного дефекта, имплантации исследуемого биокомпозита, формировании экспериментальных групп, сборе и систематизации полученных данных, анализе результатов и их научной интерпретации. Автором проведена сравнительная оценка процессов репаративной регенерации костной ткани при различных способах имплантации биокомпозита на основе наноцеллюлозы с дигидратом дикальций фосфатом. Объем и характер выполненной работы свидетельствуют о достаточной степени научной самостоятельности диссертанта.
4.	Принцип внутреннего единства	4.1 Обоснование актуальности диссертации: **1) обоснована;** 2) частично обоснована; 3) не обоснована.	Актуальность исследования обоснована достаточно полно и убедительно. В диссертационной работе автор указывает, что заполнение костных дефектов различного генеза остается одной из актуальных проблем современной травматологии и ортопедии, особенно в случаях, когда собственный регенераторный потенциал костной ткани оказывается недостаточным для полноценного восстановления ее структуры. В работе обоснованно отмечена необходимость поиска новых биосовместимых и резорбируемых материалов, способных временно замещать костный дефект, создавать

			благоприятные условия для репаративного остеогенеза и в дальнейшем подвергаться биодеградации и замещению вновь образованной костной тканью. Автором логично обоснована перспективность применения наноцеллюлозы в качестве основы для создания таких биоматериалов благодаря ее биосовместимости, структурным характеристикам, возможности модификации и использования в составе биокомпозитов. Особое значение имеет сочетание наноцеллюлозы с дигидратом дикальций фосфата, позволяющее сформировать биокомпозит, ориентированный на взаимодействие с костной тканью и создание условий для ее регенерации. В связи с этим экспериментальная оценка взаимодействия данного биокомпозита с костной тканью in vivo, изучение особенностей его биодеградации, остеоинтеграции и влияния на процессы репаративной регенерации являются актуальными и соответствуют современным направлениям развития регенеративной медицины, тканевой инженерии, травматологии и ортопедии.
		4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации: **1) отражает;** 2) частично отражает; 3) не отражает.	Содержание диссертационной работы полностью соответствует заявленной теме. Все разделы посвящены оценке взаимодействия биокомпозита на основе наноцеллюлозы с дигидратом дикальций фосфатом с костной тканью в эксперименте in vivo. В работе последовательно представлены анализ современных подходов к замещению и восстановлению костных дефектов, характеристика и обоснование применения исследуемого биокомпозита, методология экспериментального исследования с моделированием костного дефекта и различными способами имплантации биокомпозита, а также сравнительная оценка процессов репаративной регенерации костной ткани на различных сроках наблюдения с использованием рентгенологических, гистологических и гистоморфометрических методов исследования.
		4.3. Цель и задачи соответствуют теме диссертации: **1) соответствуют;** 2) частично соответствуют; 3) не соответствуют.	Цель исследования - провести патоморфологическую и рентгенологическую оценку репаративной регенерации костной ткани при использовании композитного материала на основе наноцеллюлозы в модели дефекта бедренной кости у крыс, полностью соответствует теме диссертации. Поставленные задачи логично конкретизируют заявленную цель и включают моделирование костного дефекта и применение исследуемого биокомпозита, оценку его взаимодействия с костной тканью при различных способах имплантации, изучение динамики репаративной регенерации на различных сроках эксперимента, а также сравнительную

			патоморфологическую, гистоморфометрическую и рентгенологическую оценку полученных результатов. Все поставленные задачи взаимосвязаны, последовательно направлены на достижение цели исследования и обеспечивают комплексное раскрытие темы диссертационной работы.
		4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны: 1) **полностью взаимосвязаны**; 2) взаимосвязь частичная; 3) взаимосвязь отсутствует.	Структура диссертации выстроена последовательно и логично. Литературный обзор формирует научное обоснование исследования и отражает современные представления о регенерации костной ткани и применении биоматериалов для замещения костных дефектов. Методологический раздел подробно раскрывает дизайн экспериментального исследования, модель дефекта бедренной кости у крыс, способы имплантации исследуемого биокомпозита и применяемые методы оценки. Представленные результаты непосредственно соответствуют поставленным задачам и основаны на данных патоморфологического, гистоморфометрического и рентгенологического исследований. Выводы логично вытекают из полученных экспериментальных данных. Прослеживается четкая взаимосвязь между актуальностью исследования, поставленной целью и задачами, выбранными методами их реализации, полученными результатами и сформулированными научными положениями диссертационной работы.
		4.5 Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями: 1) **критический анализ есть;** 2) анализ частичный; 3) анализ представляет собой не собственные мнения, а цитаты других авторов; 4) анализ отсутствует.	Автором проведен анализ современных подходов к замещению костных дефектов и применению биоматериалов для стимуляции репаративной регенерации костной ткани. На основании анализа литературных данных и результатов собственного экспериментального исследования обоснована перспективность применения биокомпозита на основе наноцеллюлозы с дигидратом дикальций фосфатом. Предложенный подход аргументирован результатами сравнительного исследования с контрольной группой, в котором изучены различные способы имплантации биокомпозита и их влияние на процессы восстановления костной ткани. Полученные патоморфологические, гистоморфометрические и рентгенологические данные позволили установить особенности взаимодействия биокомпозита с костной тканью, динамику репаративной регенерации и зависимость выраженности остеорегенеративного эффекта от способа его имплантации.
5.	Принцип научной новизны	5.1 Научные результаты и положения являются новыми? 1) **полностью новые;**	Научные результаты диссертационной работы являются новыми для Республики Казахстан. Впервые в отечественной экспериментальной травматологии и ортопедии проведена комплексная оценка

		2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).	взаимодействия биокомпозита на основе наноцеллюлозы с дигидратом дикальций фосфатом с костной тканью в модели дефекта диафиза бедренной кости in vivo. Разработана воспроизводимая экспериментальная модель костного дефекта, позволяющая оценивать эффективность исследуемого биокомпозита с учетом глубины и уровня его имплантации. Получены оригинальные рентгенологические, патоморфологические и гистоморфометрические данные, характеризующие динамику репаративной регенерации костной ткани при применении биокомпозита в сравнении с аутогенным кровяным сгустком. Установлено, что особенности остеоинтеграции, неоангиогенеза и ремоделирования костной ткани зависят от способа и глубины имплантации биокомпозита. Полученные результаты расширяют научные представления о взаимодействии наноцеллюлозных биокомпозитов с костной тканью и их остеорегенеративном потенциале.
		5.2 Выводы диссертации являются новыми? 1) **полностью новые;** 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).	Выводы диссертации являются новыми, поскольку на основании комплексного экспериментального исследования in vivo установлены закономерности репаративной регенерации костной ткани при применении биокомпозита на основе наноцеллюлозы с дигидратом дикальций фосфатом. Получены данные, свидетельствующие о его биосовместимости и способности создавать условия для репаративного остеогенеза в сравнении с аутогенным кровяным сгустком. Установлено влияние способа и глубины имплантации биокомпозита на процессы остеоинтеграции, неоангиогенеза и ремоделирования костной ткани: интрамедуллярное размещение характеризуется более ранним формированием костной ткани, тогда как заполнение дефекта до уровня кортикальной пластинки оказывает влияние на последующее восстановление кортикального слоя. Полученные выводы формируют научно-экспериментальную основу для дальнейшего изучения биокомпозита на основе наноцеллюлозы с дигидратом дикальций фосфатом в качестве перспективного материала для регенерации костной ткани.
		5.3 Технические, технологические, кономические или управленческие решения являются новыми и обоснованными: 1) **полностью новые;**	Предложенные технологические решения являются новыми и достаточно обоснованными. Автором разработана и экспериментально апробирована модель дефекта диафиза бедренной кости у лабораторных животных с последующим заполнением биокомпозитом на основе наноцеллюлозы с дигидратом дикальций фосфатом, позволяющая воспроизводимо оценивать его взаимодействие с костной тканью in

		2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).	vivo. Разработан методический подход к оценке жизнеспособности и остеорегенеративных свойств исследуемого биокомпозита на основании морфологических критериев его остеокондуктивного и остеоиндуктивного потенциала. Новизна предложенных решений подтверждается результатами комплексного экспериментального исследования с применением рентгенологических, патоморфологических и гистоморфометрических методов, сравнением различных способов имплантации биокомпозита с контрольной группой, а также наличием двух свидетельств об авторском праве на разработанные методические решения.
6.	Обоснованность основных выводов	Все основные выводы **основаны**/не основаны на весомых с научной точки зрения доказательствах либо достаточно хорошо обоснованы (для qualitative research (куолитатив ресеч) и направлений подготовки по искусству и гуманитарным наукам).	Обоснованность выводов подтверждается результатами сравнительного экспериментального исследования in vivo с включением контрольной группы с аутологичным сгустком крови и двух экспериментальных групп с различными вариантами имплантации биокомпозита на основе наноцеллюлозы, применением патоморфологических, гистоморфометрических и рентгенологических методов оценки репаративной регенерации костной ткани на 14, 30 и 60 сутки эксперимента. Автором проведена статистическая обработка полученных данных, продемонстрировавшая статистически значимые различия между исследуемыми группами по показателям формирования новообразованной костной ткани, закрытия дефекта кортикальной пластинки, деградации и ремоделирования биокомпозита, а также рентгенологической динамики репаративного остеогенеза. Полученные результаты позволяют считать сформулированные выводы логически вытекающими из результатов исследования. Основные положения диссертации последовательно подтверждаются представленными патоморфологическими, гистоморфометрическими, рентгенологическими и статистическими данными, что свидетельствует о достаточной научной обоснованности сделанных заключений.
7.	Основные положения, выносимые на защиту	Необходимо ответить на следующие вопросы по каждому положению в отдельности: 7.1 Доказано ли положение? **1) доказано;** 2) скорее доказано;	**Положение 1** – подтверждено результатами проведенного экспериментального исследования, в котором разработана и апробирована методика создания дефекта диафиза бедренной кости у лабораторных животных с контролем глубины и уровня заполнения сформированного дефекта. Разработанная методика позволила стандартизировать условия эксперимента и провести сравнительную оценку репаративной регенерации костной ткани при различных вариантах имплантации биокомпозита на основе наноцеллюлозы. Положение не является

		3) скорее не доказано; 4) не доказано; 5) в текущей формулировке проверить доказанность положения невозможно. 7.2 Является ли тривиальным? 1) да; 2) **нет;** 3) в текущей формулировке проверить тривиальность положения невозможно. 7.3 Является ли новым? 1) **да;** 2) нет; 3) в текущей формулировке проверить новизну положения невозможно. 7.4 Уровень для применения: 1) узкий; 2) средний; 3) **широкий;** 4) в текущей формулировке проверить уровень применения положения невозможно. 7.5 Доказано ли в статье? 1) **да;** 2) нет; 3) в текущей формулировке проверить доказанность положения в статье невозможно.	тривиальным, поскольку воспроизводимость параметров костного дефекта и возможность контроля локализации биокомпозита обеспечивают объективную оценку его взаимодействия с костной тканью in vivo. Новизна положения определяется разработкой экспериментальной модели, позволяющей изучать влияние глубины и уровня имплантации биокомпозита на процессы костной регенерации. Разработанная методика может быть использована при проведении дальнейших экспериментальных исследований биоматериалов для замещения костных дефектов. Положение подтверждено результатами экспериментального исследования и свидетельством об авторском праве на разработанную модель. **Положение 2** – автором установлено статистически значимое преимущество применения биокомпозита на основе наноцеллюлозы с дигидратом дикальций фосфатом по рентгенологическим и морфологическим показателям репаративной регенерации костной ткани по сравнению с контрольной группой. Положение имеет самостоятельную научную ценность, поскольку сравнительная оценка выполнена на основе комплексного экспериментального исследования in vivo с применением патоморфологических, гистоморфометрических и рентгенологических методов. Для отечественной травматологии и ортопедии результаты данного экспериментального исследования являются новыми. Полученные данные могут быть использованы при дальнейшем изучении и разработке биокомпозитных материалов на основе наноцеллюлозы для регенерации костной ткани. Положение отражено в публикациях автора и подтверждено результатами статистического анализа. **Положение 3** – в работе установлено, что различные варианты глубины трансплантации биокомпозита на кортикальном и интрамедуллярном уровнях определяют интенсивность остеоинтеграции, неоангиогенеза и скорость ремоделирования костной ткани: интрамедуллярное размещение способствует раннему формированию костной ткани, интенсивной остеоинтеграции и ускоренному ремоделированию костного дефекта. Оценка влияния глубины и локализации трансплантации биокомпозита на процессы репаративной регенерации костной ткани представляет самостоятельный научный интерес. Положение является новым для отечественной экспериментальной травматологии и ортопедии. Полученные результаты могут быть использованы при дальнейшем совершенствовании способов применения биокомпозитов на основе наноцеллюлозы для замещения костных дефектов и проведения

			последующих экспериментальных исследований. Данные о влиянии различных вариантов трансплантации биокомпозита на остеоинтеграцию, неоангиогенез и ремоделирование костной ткани представлены в результатах исследования и подтверждены патоморфологическими, гистоморфометрическими и рентгенологическими данными.
8.	Принцип достоверности. Достоверность источников и предоставляемой информации	8.1 Выбор методологии - обоснован или методология достаточно подробно описана: 1) **да;** 2) нет.	Выбор методологии исследования является обоснованным и соответствует цели и задачам диссертационной работы. Примененный экспериментальный дизайн позволяет провести комплексную оценку репаративной регенерации костной ткани и изучить особенности взаимодействия биокомпозита с костной тканью при различных вариантах его имплантации. Методология исследования описана достаточно подробно: представлены характеристика лабораторных животных, модель дефекта диафиза бедренной кости, принципы формирования контрольной и экспериментальных групп, варианты имплантации биокомпозита и сроки наблюдения. Для оценки полученных результатов использован комплекс патоморфологических, гистоморфометрических и рентгенологических методов с последующей статистической обработкой данных. Выбранные методы соответствуют характеру поставленных задач и позволяют обеспечить объективность, сопоставимость и научную обоснованность полученных результатов.
		8.2 Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов научных исследований и методик обработки и интерпретации данных с применением компьютерных технологий: 1) **да**; 2) нет.	Результаты диссертационной работы получены с использованием современных экспериментальных, патоморфологических, рентгенологических и статистических методов исследования. Для оценки репаративной регенерации костной ткани применены гистологические и гистоморфометрические методы, позволяющие оценить формирование новообразованной костной ткани, процессы остеоинтеграции, биодеградации и ремоделирования биокомпозита, а также объективная лучевая визуализация состояния костного регенерата посредством рентгенологического исследования с оценкой по шкале Lane–Sandhu. Статистическая обработка результатов выполнена с применением специализированных компьютерных программ, что позволило провести сравнительный анализ контрольной и экспериментальных групп на различных сроках наблюдения и установить статистическую значимость полученных различий.
		8.3 Теоретические выводы, модели, выявленные взаимосвязи и закономерности доказаны и подтверждены	Теоретические положения работы о возможности усиления репаративной регенерации костной ткани при использовании биокомпозита на основе наноцеллюлозы с дигидратом дикальций фосфатом нашли подтверждение в результатах экспериментального

		экспериментальным исследованием (для направлений подготовки по педагогическим наукам результаты доказаны на основе педагогического эксперимента): 1) **да;** 2) нет.	исследования in vivo. Выявленные закономерности между применением исследуемого биокомпозита и интенсивностью процессов костной регенерации подтверждены результатами патоморфологического, гистоморфометрического и рентгенологического исследований, а также статистически значимыми различиями между экспериментальными группами и группой контроля. Полученные данные свидетельствуют о подтверждении выдвинутого автором положения о влиянии биокомпозита на процессы репаративного остеогенеза, при этом выраженность его остеорегенеративного эффекта зависит от способа и глубины имплантации.
		8.4 Важные утверждения **подтверждены**/частично подтверждены/не подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу.	В работе ключевые положения обоснованы ссылками на современные отечественные и зарубежные публикации, посвященные проблеме регенерации и замещения дефектов костной ткани, применению наноцеллюлозы, кальций-фосфатных материалов и биокомпозитов в тканевой инженерии. Автором использованы данные актуальных исследований в области регенеративной ортопедии, экспериментальной травматологии, тканевой инженерии и биоматериаловедения, что обеспечивает научную состоятельность теоретического обоснования исследования.
		8.5 Использованные источники литературы **достаточны**/не достаточны для литературного обзора.	Литературный обзор охватывает современные представления о механизмах репаративной регенерации костной ткани, существующих методах замещения костных дефектов, ограничениях традиционных подходов и перспективах применения наноцеллюлозы, кальций-фосфатных материалов и биокомпозитов в регенеративной ортопедии и тканевой инженерии. Представленный объем и содержание источников являются достаточными для всестороннего раскрытия исследуемой проблемы и формирования научного обоснования диссертационной работы.
9.	Принцип практической ценности	9.1 Диссертация имеет теоретическое значение: 1) **да;** 2) нет.	Диссертационная работа имеет теоретическое значение, поскольку расширяет современные научные представления о возможностях применения биокомпозита на основе наноцеллюлозы с дигидратом дикальций фосфатом для восстановления дефектов костной ткани. Полученные результаты углубляют понимание процессов взаимодействия биокомпозита с костной тканью, его биодеградации, остеоинтеграции и ремоделирования, а также подтверждают зависимость репаративной регенерации от способа и глубины имплантации исследуемого материала. Работа вносит вклад в развитие

			научного направления регенеративной ортопедии, экспериментальной травматологии, тканевой инженерии и биоматериаловедения.
		9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике: 1) **да**; 2) нет.	Практическая значимость исследования определяется тем, что автором разработана и экспериментально апробирована методика создания дефекта диафиза бедренной кости у лабораторных животных с последующим применением биокомпозита на основе наноцеллюлозы с дигидратом дикальций фосфатом, позволяющая оценивать его взаимодействие с костной тканью при различных способах имплантации. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности применения разработанной экспериментальной модели и методических подходов для дальнейшего изучения биокомпозитных материалов, предназначенных для регенерации и замещения костных дефектов. Практическая ценность работы подтверждается наличием свидетельств об авторском праве на разработанные методические решения и внедрением результатов исследования в учебный процесс кафедры травматологии и нейрохирургии Карагандинского медицинского университета, что подтверждено соответствующими актами внедрения.
		9.3 Предложения для практики являются новыми: 1) **полностью новые;** 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).	Предложенные автором практические рекомендации являются новыми для Республики Казахстан. Разработана и экспериментально апробирована методика создания дефекта диафиза бедренной кости у лабораторных животных с контролем глубины и уровня заполнения дефекта биокомпозитом на основе наноцеллюлозы с дигидратом дикальций фосфатом, а также предложен методический подход к оценке его взаимодействия с костной тканью in vivo. Новизна практических предложений подтверждается результатами экспериментальной апробации, данными патоморфологического, гистоморфометрического и рентгенологического исследований, а также наличием свидетельств об авторском праве на разработанные методические решения.
10.	Качество написания и оформления	Качество академического письма: 1) **высокое;** 2) среднее; 3) ниже среднего; 4) низкое.	Текст диссертации логически структурирован, последователен изложением материала, корректным использованием научной терминологии и в целом соответствует требованиям академического стиля. Оформление разделов и представление результатов выполнены на высоком уровне для PhD-исследования.
11.	Замечания к диссертации	Существенных замечаний к содержанию, структуре и методическому уровню диссертационной работы **не выявлено.** Диссертация Косиловой Екатерины Юрьевны оформлена в полном соответствии с требованиями Комитета по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования МНВО РК,	

		предъявляемыми к структуре и содержанию работ на соискание степени доктора философии (PhD).
12.	Научный уровень статей докторанта по теме исследования (в случае защиты диссертации в форме серии статей официальные рецензенты комментируют научный уровень каждой статьи докторанта по теме исследования)	Научные труды докторанта, включая статьи в рецензируемых научных изданиях, тезисы докладов, акты внедрения, выполнены на высоком научном уровне и соответствуют тематике диссертационного исследования. Представленные публикации отражают основные результаты работы и подтверждают их научную состоятельность.
13.	Решение официального рецензента (согласно пункту 28 настоящего Типового положения)	На основании проведённого анализа и рецензирования диссертационной работы и представленных материалов установлено, что диссертационное исследование соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям по специальности **8D10100 – «Медицина», в связи с чем Косиловой Екатерине Юрьевне рекомендуется присуждение степени доктора философии (PhD).**

Официальный рецензент
PhD, врач травматолог-ортопед
отделения ортопедии №1 (вертебрология)
Национального научного центра материнства и детства
КФ «University Medical Center» (UMC)
г. Астана, Республика Казахстан
тел.: +7 701 216 88 21
e-mail: nurbeknadir@gmail.com

Надиров Н.Н.