

**ОТЗЫВ официального оппонента  
на диссертацию на соискание ученой степени  
кандидата химических наук Тихонова Андрея Александровича  
на тему: «Композиционные материалы для костной пластики на основе  
гидрогелей, наполненных слоистыми фосфатами кальция»  
по специальности 1.4.15 – «Химия твердого тела»**

Диссертационная работа Тихонова Андрея Александровича посвящена разработке новых композиционных материалов для костной пластики на основе гидрогелей, наполненных слоистыми фосфатами кальция.

**Актуальность работы** определяется как выбором объектов исследования, так и необходимостью развития научных основ создания новых неорганических материалов для регенеративной медицины с использованием современного аппарата химии твердого тела.

Цель данной работы – установление закономерностей формирования композиционных материалов на основе наполненных слоистыми фосфатами кальция гидрогелей и биокерамики на основе продуктов термолиза слоистых фосфатов. В связи с тем, что исследование имеет явно выраженную практическую ориентацию с возможностью последующего применения при реконструкции костной ткани, создаваемые материалы должны удовлетворять набору определенных требований: гидрогели должны быть достаточно эластичными, прочными, обеспечивать остеокондуктивность и при этом обладать способностью к биодegradации; а биокерамика должна соответствовать заданным показателям по остеокондуктивности и резорбируемости.

**Анализ содержания работы.** Работа построена по классической схеме: она состоит из введения, литературного обзора, экспериментальной части, обсуждения результатов, выводов, списка литературы и приложений. Работа изложена на 179-и печатных страницах и содержит 132 рисунка, 29 таблиц, 7 приложений. В диссертации процитировано 184 работы российских и зарубежных авторов; из них почти 80% – ссылки на работы, опубликованные после 2000 года, что также можно рассматривать как свидетельство актуальности и востребованности тематики исследования.

Во введении обоснована актуальность темы диссертационной работы, сформулированы цель и задачи, объекты исследования, научная новизна, практическая значимость полученных результатов, положения, выносимые на защиту. Приведены сведения об апробации работы, публикациях, структуре и объеме диссертации, личном вкладе автора.

В девяти разделах главы «Литературный обзор» представлен достаточно полный и систематический анализ имеющихся литературных данных по теме диссертационной работы.

В первом и втором разделах описаны состав и строение костной ткани, а также перечислены основные требования к свойствам современных материалов для регенеративной медицины. В третьем разделе рассматриваются различные аспекты синтеза, структуры и свойств гидрогелей, интересных с точки зрения создания биоимплантатов для регенерации костной ткани. Особое внимание уделено механическим свойствам, характеристикам набухания и деградации. В четвертом разделе кратко описан процесс фотополимеризации, охарактеризованы основные компоненты, необходимые для проведения этого процесса и получения гидрогелевых материалов, а также композитов на их основе. В пятом и шестом разделах описаны структура, свойства и примеры применения слоистых фосфатов кальция - брушита, октакальциевого фосфата, замещенных октакальциевых фосфатов, алкилфосфатов кальция и бифазных керамик на основе фосфатов кальция. В седьмом разделе приведены примеры композитов на основе гидрогелей и фосфатов, при рассмотрении сделан акцент на описание диффузии солей в гидрогелях. Восьмой раздел посвящен способам создания макропористых материалов (рассмотрены аддитивные технологии и стереолитография) и выбору архитектуры макропористых материалов.

Обзор литературы хорошо структурирован, информация представлена лаконично, но содержательно и логично. Обзор литературы завершается общим подведением итогов (9-й) раздел, из которого вытекают задачи проведенного диссертационного исследования.

Следующая глава «Экспериментальная часть» состоит из двух частей; в первой описаны синтетические процедуры, во второй – использованные в работе методы изучения образцов. Особо обращает на себя внимание разнообразие современных инструментальных методов, использованных диссертантом: это и качественный РФА, растровая электронная микроскопия и рентгеноспектральный микроанализ, инфракрасная спектроскопия и спектроскопия поглощения в УФ и видимом диапазоне, метод статического рассеяния света, метод синхронного термического анализа, измерения твердости и механические испытания при сжатии. Набухание материалов определяли с использованием гравиметрического метода до и после вымачивания в среде и магнитно-резонансной томографии. В рамках диссертационной работы исследованы прочностные и вязкоупругие характеристики гидрогелей и композитов (прочность при сжатии, модуль Юнга и величину обратимой деформации, модуль сдвига, фактор потерь), изучена кинетика растворения гидрогелей. Отдельно следует подчеркнуть не столь характерные и привычные для химиков методы, как исследование биологической деградации гидрогелей *in vitro* и имплантации композитов *in vivo*. Помимо экспериментальных работ, автором самостоятельно проводилось моделирование ионных равновесий, а также протекания и одноосного одностороннего нагружения 3D-моделей с использованием современных программных продуктов.

Владение таким разноплановым набором экспериментальных и расчетных методов, несомненно, свидетельствует о высоком уровне профессиональной подготовки диссертанта.

Глава «Результаты и обсуждение» состоит из семи разделов, в которых представлены конкретные полученные результаты и проведен их критический анализ. После этой главы следуют заключения и выводы.

В 1-м разделе главы описаны результаты синтеза замещенных тремя различными карбоксилатами октакальциевых фосфатов ОКФ. При выборе условий получения целевого продукта автор диссертационной работы опирался на сформулированные в работе фундаментальные закономерности, вытекающие

из ионных и гетерогенных равновесий в соответствующих буферных растворах. В результате удалось синтезировать кристаллы брушита и ОКФ со средними размерами кристаллов около 10 мкм, приемлемыми для наполнения ими фотополимеризуемых гидрогелей. Во 2-м разделе представлены результаты изучения термического поведения замещенных фосфатов и алкилфосфатов кальция. Данный вид испытаний позволил оценить условия получения керамики и косвенно получить информацию об исходном составе синтезированных соединений. В следующем (3-м) разделе описано получение керамики на основе замещенных фосфатов кальция. *Четвертый* раздел посвящен синтезу гидрогелей; особое внимание уделено фотохимическим аспектам создания костных имплантатов на основе гидрогелей с учетом требований и ограничений по цито- и биологической совместимости компонентов. В 5-м разделе описаны результаты апробации различных способов наполнения гидрогелей фосфатами кальция; несмотря на низкие значения максимального наполнения гидрогеля, в качестве оптимального было решено использовать способ наполнения готовыми частицами фосфатов кальция. *Шестой* раздел посвящен проектированию оптимальной архитектуры костного имплантата; в качестве оптимальной с точки зрения проницаемости, податливости и биологических свойств автором выбрана архитектура типа «гиرويد»; в качестве альтернативной архитектуры в работе рассматривалась структура Кельвина. В 7-м разделе представлены результаты изучения свойств полученных гидрогелей и композитов. Исследованы такие важнейшие свойства как набухание, модуль сдвига, предел прочности при сжатии, биodeградация. На основании проведенных медико-биологических испытаний *in vitro* и *in vivo* сделан вывод о биосовместимости исследуемых компонентов гидрогеля и превосходстве в плане osteoconдуктивных свойств архитектуры «Кельвин» с большей проницаемостью над архитектурой типа «гиرويد» у материалов на основе ПЭГ-ДА-700\_10%ОКФ.

**Научная и практическая значимость.** Если обобщить результаты работы, проделанной диссертантом, то следует, в первую очередь, подчеркнуть

колоссальный объем экспериментальных исследований, среди которых наиболее значимыми и новыми представляются следующие:

- разработка способов синтеза кристаллов брушита и ОКФ с размерами в плоскости 1–10 мкм, а также слоистых алкилфосфатов кальция с различной длиной углеводородной цепи в качестве наполнителей гидрогелей для создания макропористых костных имплантатов с вязкоупругим механическим поведением;
- выявление ключевых факторов, влияющих на латеральный размер кристаллов брушита и ОКФ;
- разработка априорного подхода к анализу архитектуры osteoconductive композитных имплантатов;
- установление типа зависимости фотохимических свойств фотоотверждаемых растворов и суспензий на основе полиэтиленгликоль диакрилата от концентрации фотоинициатора/красителя, доли и типа наполнителя для выявления условий стереолитографической 3D печати макропористых композитов заданной архитектуры.

Практическая значимость работы обусловлена возможностью использования полученных результатов при разработке новых композиционных материалов для костной пластики. Автором предложены рецептуры фотоотверждаемых суспензий и основные параметры стереолитографической печати для формирования композитных имплантатов с различной макропористой архитектурой с разрешением до 100 мкм. Установлены условия термолиза октакальциевых фосфатов, замещенных адипинат-ионом, для получения плотной биокерамики на основе  $\beta$ -ТКФ и условия термолиза алкилфосфатов кальция с различной длиной алкильной цепи для получения бифазной биокерамики на основе трехкальциевого фосфата и пирофосфата кальция. Впервые в качестве имплантата с вязкоупругим поведением предложен гидрогель на основе ПЭГ-ДА, наполненный резорбируемыми фосфатами кальция с Ca/P < 1,5 (брушитом

и ОКФ) с морфологической архитектурой Кельвина и типа «гиرويد», созданный при помощи стереолитографической 3D-печати и способный к плотному прилеганию к краям костного дефекта произвольной формы. Несомненным достоинством данной работы является тот факт, что результаты исследований уже фактически доведены до медико-биологические испытания на малых лабораторных животных; изготовленные прототипы композитных имплантатов на основе ПЭГ ДА-гидрогелей, наполненные брушитом и ОКФ с архитектурами Кельвина и типа «гиرويد», успешно прошли предварительные *in vivo* испытания для замещения монокортикального дефекта бедренной кости.

Результаты работы могут быть также использованы в образовательном процессе по направлениям подготовки «Химия», «Химия, физика и механика материалов», а также «Фундаментальная и прикладная химия».

Комплексный подход к проведению эксперимента и обработке результатов, сопоставление полученных данных с имеющимися в литературе, интерпретация экспериментальных наблюдений с использованием теоретических основ химии твердого тела определяют достоверность полученных результатов и обоснованность выводов, сделанных на их основе.

Диссертация написана четко, логично, хорошо оформлена, иллюстративный материал информативен.

По тексту работы возникают некоторые **вопросы и замечания**:

- в обзоре литературы при описании osteoconductive свойства определяются архитектурой материала, а именно, его пористостью, размером пор и их распределением», в то же время исследования пористости структур представлены достаточно скромно;
- в обзоре литературы автор указывает, что одним из методов «определения содержания различных типов воды в гидрогеле является метод дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК)»; данный метод использован в работе, однако для других целей, в

этой связи возникает вопрос: представляла ли информация о типах воды в гидрогеле интерес для данного исследования;

- при записи реакций (4.1-4.6) процесс представлен в виде стехиометрических реакций, однако, очевидно, что речь идет о равновесии твердых фаз и раствора. Наверное, для лучшего понимания происходящих процессов растворимые при условиях эксперимента соли желательнее было бы представлять в соответствующем фазовом состоянии;
- из текста диссертации не очень понятно, как определяются «приведенные» величины в разделе 4.1.6 (для брушита рН делится на 1.25, а температура – на 7.5, в то же время для ОКФ эти значения составляют 0.125 и 10, соответственно);
- есть замечания технического характера: некоторые рисунки настолько мелкие, что не всегда удается их рассмотреть без существенного увеличения; в тексте встречаются не вполне понятные утверждения (например, в формуле (3.14) указывается, что  $a$ ,  $b$  и  $c$  – внешние размеры измеряемого образца *цилиндрической* формы); при описании экспериментов с крысами написано, что их распределяли случайным образом в четыре группы (контрольную, группу Кельвин и группу Гироид), непонятно, что представляла собой 4-я группа.

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования. Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В.Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует специальности 1.4.15 – «Химия твердого тела» (по химическим наукам), а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова, а также оформлена согласно требованиям Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени

доктора наук Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

Таким образом, соискатель Тихонов Андрей Александрович заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.15 – «Химия твердого тела».

Официальный оппонент:

Доктор химических наук,  
Профессор кафедры физической химии  
Химического факультета  
МГУ имени М.В.Ломоносова  
УСПЕНСКАЯ Ирина Александровна

05.12.2023

Контактные данные:

тел.: 7(495)9392280, e-mail: ira@td.chem.msu.ru  
Специальность, по которой официальным оппонентом  
защищена диссертация: 02.00.04 – Физическая химия

Адрес места работы:

119991, РФ, г. Москва, Ленинские горы, д.1, стр.3,  
Химический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова,  
Тел.: 7(495)9393571; e-mail: dekanat@chem.msu.ru

