

ОТЗЫВ официального оппонента
на диссертацию на соискание ученой степени
кандидата химических наук Преображенского Ильи Ивановича
на тему: «Материалы для регенерации костной ткани на основе
фосфатов магния-натрия: керамика и наполненные гидрогели»
по специальности 1.4.15 – «Химия твердого тела»

Диссертационная работа Преображенского И.И. направлена на комплексное изучение соединений системы $Mg_3(PO_4)_2 - Mg_4Na(PO_4)_3$ и композитов на основе керамики и гидрогелей как основы для создания новых материалов, предназначенных для использования в качестве костных имплантатов.

Актуальность работы обосновывается важностью поиска и создания новых биоматериалов для регенеративной медицины, характеризующимися свойствами близкими с таковыми для костной ткани. Работа в данном направлении имеет выраженный социальный аспект, поскольку напрямую влияет на увеличение продолжительности и улучшение качества жизни населения. При разработке соответствующих материалов необходимо создать химические соединения, состав которых будет удовлетворять требованиям, предъявляемым к материалам для регенерации кости, таким как биосовместимость, резорбируемость, остеокондуктивность, остеоиндуктивность и задавать определенный уровень прочностных свойств. В этом плане многообещающе выглядят замещенные щелочными металлами фосфаты магния. Поиск конкретных составов, синтез соединений, выбор режимов термической обработки и спекания с последующей оценкой свойств полученного материала, получение макропористых структур с использованием аддитивных технологий видятся в качестве логичных инструментов, позволяющих решить возникающие задачи, и, вместе с тем, требуют значительных экспериментальных усилий. В настоящее время

приоритетным подходом является создание сложноорганизованного, композитного материала, содержащего как неорганическую, так и органическую составляющую, состав которого будет напоминать костную ткань. В этой связи целью работы является установление закономерностей формирования и разработка керамических и композиционных материалов для регенерации костной ткани на основе магнийсодержащих фосфатов, обладающих большей резорбируемостью по сравнению с кальцийфосфатными материалами. Задачами работы являлись разработка методик синтеза порошков фосфатов магния и магний-натриевых фосфатов, приемлемых для изготовления керамических и композиционных имплантатов методами стереолитографической 3D печати; исследование фазовых отношений в двойной системе $Mg_3(PO_4)_2 - Mg_4Na(PO_4)_3$ и описание фазовых превращений соединений этой системы; изучение влияния условий спекания на свойства керамических материалов на основе фосфатов магния-натрия и составов системы $Mg_3(PO_4)_2 - Mg_4Na(PO_4)_3$; исследование резорбируемости керамических материалов на основе составов системы $Mg_3(PO_4)_2 - Mg_4Na(PO_4)_3$ и пирофосфата магния, $Mg_2P_2O_7$; исследование влияния наполнителя на механические свойства композиционных материалов на основе гидрогелей и их поведение в модельных растворах; определение основных параметров стереолитографической 3D-печати и состава фотосуспензии с мономерами ПЭГМА и ПЭГДА для получения макропористых остеокондуктивных конструкций из биоконкомпозитов на основе гидрогелей, наполненных фосфатами магния; проведение клеточных экспериментов для оценки полученных материалов на предмет цитотоксичности.

Анализ содержания работы. Диссертационная работа построена по классической схеме, и состоит из списка терминов и сокращений, введения, литературного обзора (включающего четыре раздела), экспериментальной части (два раздела), обсуждения результатов (девять разделов), выводов,

списка литературы и 6 приложений. Основное содержание работы изложено на 202 печатных страницах и содержит 117 рисунков и 19 таблиц. В списке литературы 227 ссылок на работы российских и зарубежных авторов; более 85% из них – ссылки на работы, вышедшие после 2000 года, что также свидетельствует об актуальности и востребованности тематики исследования.

Во введении обоснована актуальность темы исследования, сформулированы цель и задачи, научная новизна работы и практическая значимость полученных результатов. Перечислены основные положения, выносимые на защиту, приведены сведения об апробации работы, публикациях, структуре и объеме диссертации. Результаты работы опубликованы в 9 статьях, в том числе в журнале *Ceramics International*, относящегося к Q1 по Web of Science.

Первая глава «Литературный обзор» состоит из четырех частей; в первой приведены виды биоматериалов и основные требования, предъявляемые к ним, преимущества и недостатки разных видов биоматериалов, рассмотрен состав костной ткани. Вторая часть посвящена рассмотрению бионеорганической химии магния, роли магния в создании новых биоматериалов для регенерации костной ткани, подробно рассмотрены биоматериалы на основе фосфатов магния, включая металлические имплантаты, цементы, керамику и пористые материалы (скаффолды). Кроме того, описан механизм резорбции магний-содержащих биоматериалов и рассмотрены системы, содержащие фосфаты магния, публикуемые в литературе. В третьем разделе рассмотрены аспекты создания композиционных материалов на основе гидрогелей. Это наиболее объемный раздел обзора литературы, в котором подробно описаны свойства гидрогелей, такие как механические, способность к биодеструкции и набухание. Кроме того, в разделе рассмотрена возможность применения аддитивных технологий, в частности 3D-печати, для создания макропористых конструкций из гидрогелей и композитов на их основе. В завершающем 1-ю главу четвертом разделе сформулированы основные выводы, которые следуют из

проведенного обзора литературы, в части выбора объектов исследования. Следует отметить, что такой обобщающий раздел облегчает читателю структурирование обширной информации, которая приведена в литературном обзоре, и позволяет понять постановку задач работы.

Экспериментальная часть традиционно состоит из двух подразделов. В первом разделе описаны методы синтеза фосфатов магния и магний-натриевых фосфатов, гидрогелей и композиционных материалов на их основе, наполненных фосфатами магния, а также методы получения керамики и макропористых структур с использованием стереолитографической 3D-печати. Во втором разделе подробно описаны использованные методы исследования, способы обработки экспериментальных данных и приборная база, с помощью которых были определены состав и структура магнийфосфатных соединений, функциональные, механические и медико-биологические свойства разрабатываемых материалов. Для проведения исследования автор использовал обширный набор методов исследования: качественный и количественный РФА, метод Ритвельда, оптическая и растровая электронная микроскопия, рентгеноспектральный микроанализ, термогравиметрия и дифференциальная сканирующая калориметрия, дилатометрия, ИК-спектроскопия. Для полученных образцов керамики проводили измерения линейной усадки и относительных плотностей, прочности при сжатии, оценку цитотоксичности. В работе представлены оценка реэзорбируемости фосфатов магния, включая термодинамические расчеты и экспериментальные данные.

Полученные **результаты и их обсуждение** представлены в третьей главе диссертационной работы.

Если обобщить результаты работы, проделанной автором диссертации, то следует, в первую очередь, подчеркнуть большой объем проведенных

экспериментальных исследований, среди которых наиболее значимыми и новыми представляются:

- Данные относительно синтеза и полиморфизма фосфатов магния-натрия $MgNaPO_4$ и $Mg_4Na(PO_4)_3$;
- Исследование фазовых отношений в двойной системе $Mg_3(PO_4)_2$ – $Mg_4Na(PO_4)_3$;
- Исследование влияния полиморфных превращений $MgNaPO_4$ и $Mg_4Na(PO_4)_3$ на микроструктуру и снижение прочностных свойств из-за большого (в случае $MgNaPO_4$) объемного эффекта при полиморфном превращении, приводящего к растрескиванию керамики;
- Исследование режимов спекания и характеристика морфологии керамики на основе магний-натриевых фосфатов, проведенное впервые;
- Исследование процессов набухания и резорбируемости гидрогелей на основе смеси мономеров и композитов на основе гидрогелей, наполненных фосфатами магния.

Практическая значимость работы заключается в определении условий изготовления макропористой резорбируемой керамики на основе фосфатов магния и магний-натриевых фосфатов; описании составов фотоотверждаемых суспензий и основных параметров стереолитографической печати для формирования композитных имплантатов на основе гидрогелей, наполненных фосфатами магния. Было определено соотношение мономеров для создания композитов с улучшенной способностью к набуханию и резорбции в модельной среде по сравнению с гидрогелями на основе ПЭГДА, и, наконец, были получены прототипы имплантатов на основе фосфатов магния и магний-натриевых фосфатов, которые обладают достаточным уровнем резорбции, не вызывают острого цитотоксичного воздействия и могут быть рекомендованы для дальнейших медико-биологических исследований *in vivo* в качестве резорбируемых костных имплантатов.

Выводы диссертационной работы обоснованы результатами

проведенных исследований и отвечают цели и задачам исследования. Результаты исследований по теме диссертации полностью приведены в опубликованных статьях и тезисах в сборниках научных конференций.

Диссертационная работа написана четко, логично, хорошо оформлена, иллюстративный материал информативен.

При прочтении рукописи и автореферата возникли следующие вопросы и замечания:

- 1) В рамках данной работы изучена керамика из фосфатов магния, не содержащих кальция, в то время как основными неорганическими компонентами костной ткани являются, как известно, фосфаты кальция. Насколько приемлемо значительное локальное повышение концентрации магния, возникающее за счет растворения фосфатов, в плане влияния на организм?
- 2) Какие доводы можно привести в пользу отсутствия катионной нестехиометрии у магний-натриевых фосфатов, рассмотренных в диссертации? Насколько принципиален этот вопрос для создания резорбируемых имплантатов?
- 3) На ИК-спектрах (рис. 3.8 и 3.12) для фосфатов магния-натрия широкая и интенсивная линия при $\sim 565 \text{ см}^{-1}$ отнесена к колебаниям Mg-O, что вызывает сомнение. Есть ли у автора ИК-спектры для ортофосфата и пирофосфата магния? Присутствует ли эта линия там?
- 4) Какие процессы протекают при растворении гидрогелей? Какие продукты распада при этом образуются? Как влияет введение неорганического наполнителя на процесс растворения (резорбции)?
- 5) Для получения композиционных материалов на основе гидрогелей с использованием стереолитографической 3D-печати был выбран только пирофосфат магния, хотя просматриваются перспективы использования других керамических наполнителей на основе фосфатов магния-натрия. Какова была мотивация использования именно пирофосфата магния, а не других исследуемых фосфатов?

Приведенные замечания не отражаются на общей положительной оценке работы, выполненной как фундаментальное исследование. Диссертационная работа И.И. Преображенского характеризуется актуальностью, достоверностью, новизной, научной и практической значимостью результатов и отвечает квалификационным признакам диссертации на соискание ученой степени кандидата наук.

Указанные выше замечания не умаляют значимости диссертационного исследования. Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует паспорту 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 приложениям № 5, 6 Положения о диссертационном совете Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Таким образом, соискатель Преображенский Ильи Иванович заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.15 – «Химия твердого тела».

Официальный оппонент:

Доктор химических наук,
Главный научный сотрудник Центра коллективного пользования физическими методами исследования веществ и материалов института общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова Российской академии наук

Кецко Валерий Александрович

24.01.2025

Контактные данные:

тел.: +7(495) 955-48-71, e-mail: ketsko@igic.ras.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом
защищена диссертация: 1.4.15 – Химия твердого тела (химические науки)

Адрес места работы:

119991, г. Москва, Ленинский проспект, д. 31

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт
общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН

Тел.: 7(495)9520787; e-mail: info@igic.ras.ru