

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 Ильи Ивановича направлена на разработку многофункциональных биоматериалов на основе фосфатов магния, обеспечивающих регенерацию и функциональность костной ткани, для повышения терапевтической эффективности хирургического лечения травм и патологий костной системы.

Актуальность работы заключается в развитии научных представлений, включающих разработку широкого спектра биоматериалов, обладающих как различной скоростью резорбции, так и локальным терапевтическим эффектом, препятствующим развитию инфекционных и др. осложнений для персонализированного клинического лечения. Разработка биоматериалов, предназначенных для восстановления функций и регенерации утраченных тканей в области обширных костных дефектов, на сегодняшний день одна из важнейших задач современного материаловедения. Специфика структуры и свойств различных гистотипов костной ткани, а также процессов репаративного остеогенеза обуславливает высокие требования, предъявляемые сегодня как к материалам (которые должны обладать выраженным остеокондуктивным и остеоиндуктивным потенциалом), так и к технологиям производства этих изделий. Одним из наиболее перспективных и развивающихся подходов регенеративной медицины является «воссоздание» естественной костной ткани человека, т.е. гибридного материала, содержащего органическую и неорганическую составляющую - фосфаты кальция, в частности, гидроксипатит (ГА) либо его прекурсоры и аналоги.

В связи с этим использование фосфатов магния представляется интересным и перспективным подходом благодаря способности к биорезорбции и выраженными остеоиндуктивными потенциями, т.е. возможности индуцировать остеосинтез, обеспечивая согласованность процессов образования костной ткани *de novo* и деградации материала имплантата.

На основе вышеизложенного, актуальность диссертационной работы Ильи Ивановича, а также новизна и перспективность достигнутых результатов не вызывает сомнений.

Анализ содержания работы. Диссертационная работа построена по классической схеме, она состоит из введения, литературного обзора (включающего четыре раздела), экспериментальной части (два раздела), обсуждения результатов (девять разделов), заключения, списка литературы и 6-ти приложений. Основное содержание работы изложено на 176 печатных страницах, в списке литературы 227 ссылок на работы российских и зарубежных авторов; более половины из которых – ссылки на публикации, вышедшие за последние десять лет, что также свидетельствует об 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 четырех разделах главы «*Литературный обзор*» представлен достаточно полный и систематический анализ имеющихся литературных данных по теме диссертационной работы, что подтверждает владение Преображенским И.И. необходимыми знаниями о современном состоянии изучаемой проблемы, исследованиях и мировых разработках в данной области. В завершающем обзор научной литературы разделе, сформулированы основные выводы, обоснован выбор объектов и методов

исследования, способов синтеза материалов на основе фосфатов магния для применения в качестве биомедицинских изделий.

В первом разделе главы «*Экспериментальная часть*» описаны подготовка образцов для исследования и методы синтеза как фосфатов магния и керамики на их основе, так и создание методом стереолитографической 3D-печати композиционных гидрогелей с неорганическим наполнителем. Во втором разделе приведено описание методов исследования образцов и способы обработки экспериментальных данных. Стоит особо отметить, что работа диссертанта выполнена на очень высоком научно-методическом уровне, с использованием разнообразных современных инструментальных методов исследования.

Так же, важным является оценка полученных материалов не только с точки зрения химии и материаловедения, но и учитывая специфику предполагаемого биомедицинского применения. Для этого проведены модельные тесты для оценки кинетики растворения (деградации) полученных материалов в модельных средах, имитирующих физиологические и выполнено определение цитотоксичности с использованием МТТ-теста.

В главе «*Результаты и обсуждение*» представлены конкретные полученные научные результаты и проведен их критический анализ. После этой главы следуют заключения и выводы по выполненной работе.

В первых двух разделах главы представлены сведения о синтезе фосфатов магния, характере фазовых переходов фосфатов магния - натрия, исследованы границы фазовых полей в двойной системе $Mg_3(PO_4)_2 - Mg_4Na(PO_4)_3$. В третьем разделе приведены данные исследования о возможности получения керамики на основе ортофосфата магния, $Mg_3(PO_4)_2$ и установлены оптимальные температурные режимы для получения плотной керамики выбранного состава.

Четвёртый раздел посвящён оценке кинетики деградации керамических материалов в модельной среде, в условиях максимально имитирующих физиологическую среду организма. В пятом разделе представлены сведения о механических испытаниях образцов, в шестом – результаты теста на биосовместимость материалов *in vitro*. Седьмой и восьмой разделы посвящены разработке гидрогелей на основе мономеров ПЭГМА и ПЭГДА и созданию композиционных материалов на их основе. В девятом разделе показана принципиальная возможность с применением метода стереолитографической 3D-печати получать трёхмерные структуры на основе разработанных составов.

Научная значимость. Если обобщить результаты работы, проделанной диссертантом, то следует, в первую очередь, подчеркнуть колоссальный объем экспериментальных исследований, из наиболее интересных выводов, полученных в результате выполнения работы следует особо отметить следующие:

1. Исследование фазовых отношений в двойной системе $Mg_3(PO_4)_2$ – $Mg_4Na(PO_4)_3$. и описание фазовых превращений соединений этой системы.
2. Изучение влияния условий спекания на плотность, микроструктуру и механические свойства керамических материалов на основе фосфатов магния-натрия.
3. Исследование влияния наполнителя на механические свойства композиционных материалов на основе гидрогелей и их поведение в модельных растворах.
4. Определение основных параметров стереолитографической 3D-печати и состава фотосуспензии с мономерами ПЭГМА и ПЭГДА для получения макропористых остеокондуктивных конструкций из биоконпозитов на основе гидрогелей, наполненных фосфатами магния, с заданной архитектурой.

Практическая значимость.

В результате работы диссертантом, помимо установления научных закономерностей, разработаны подходы создания композиционных материалов сложной химической и пространственной структуры, потенциально обладающих выраженными остеогенными свойствами и способных обеспечивать аугментацию костной ткани по месту дефекта. Полученные результаты вносят вклад в развитие области создания современных гибридных минерал - полимерных материалов медицинского назначения. Биологические испытания *in vitro*, в первом приближении, подтвердили потенциальную перспективу разработанных материалов и возможность их дальнейшего изучения в рамках клинико-биологических испытаний.

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, обладает практической ценностью, представленные в ней исследования достоверны, выводы и рекомендации обоснованы.

По тексту диссертации возникают некоторые вопросы и замечания:

1. Несмотря на элегантность термодинамического расчета и экспериментальных данных в исследовании кинетики деградации разработанных материалов, всё же возникает ряд вопросов по постановке модели исследования. Выбор непосредственно системы исследования недостаточно обоснован, поскольку влияние остеокластов нельзя отрицать, но в этом случае стоит учитывать тогда и вклад белков, аминокислот, которые

регулируют соответствующие внеклеточные процессы. В связи с чем возникает вопрос о выборе раствора лимонной кислоты с регулируемым $pH=5,0$. В дополнение, хочется уточнить, почему выбрана «быстрая» модель эксперимента по деградации материалов и оценке продуктов резорбции? Поскольку для сравнительного анализа с другими данными и, учитывая способность организма к саморегулированию процессов, было бы интересно привести данные в открытой, закрытой или проточной системе при физиологических температурах и в жидкостях, моделирующих внеклеточные, например SBF.

2. При создании биокompозитов на основе гидрогелей, наполненных фосфатами магния, с заданной архитектурой с применением метода стереолитографической 3D-печати диссертантом сделано заключение о достижении больших степеней наполнения для композитов на основе гидрогелей при использовании в качестве неорганического наполнителя пирофосфата магния. Хотелось бы более детального уточнения, насколько степень наполнения превышает уже ранее полученные.

3. Замечания технического характера: в тексте диссертации присутствуют опечатки, грамматические ошибки, некоторый иллюстрационный материал представлен слишком мелко, в связи с чем многие шкалы сложно прочитать и сопоставить (наиболее часто по тексту встречается в представлении данных РФА).

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 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 Илья Иванович заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.15 – «Химия твердого тела».

Официальный оппонент:

Кандидат технических наук,
Научный сотрудник
Лаборатории «Керамических композиционных материалов»
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Институт металлургии и материаловедения им. А.А. Байкова Российской
Академии наук (ИМЕТ РАН)

Тетерина Анастасия Юрьевна

Контактные данные:

тел.: +7(499) 135-45-41, e-mail: teterina_imet@mail.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом
защищена диссертация:

05.17.11 – Технология силикатных и тугоплавких неметаллических
материалов

Адрес места работы:

119334, г. Москва, Ленинский пр., д. 49
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт
металлургии и материаловедения им. А.А. Байкова Российской академии
наук, Лаборатория «Керамических композиционных материалов»

Тел.: +7(499) 135-45-41; e-mail: teterina_imet@mail.ru

Подпись сотрудника Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Институт металлургии и материаловедения им. А.А. Байкова Российской академии наук
Тетериной Анастасии Юрьевны удостоверяю:

учёный секретарь

_____/Фомина О.Н.
МП