

**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 решению актуальной социально-значимой задачи – созданию новых материалов для протезирования и регенерации костной ткани. Такие материалы разрабатываются с начала XX века и напрямую влияют на увеличение продолжительности жизни людей. В самом начале развития этого направления медицины и материаловедения основной приоритет отдавался биосовместимым и биоинертным металлам, которые успешно выполняли свою функцию, но при этом требовали периодичной замены. На текущий момент приоритетным видится создание сложноорганизованного материала, практически полностью копирующего как химический состав, так и макро- и микроструктуру и механические свойства того фрагмента скелета человека, который планируется восстанавливать. При таком подходе материал помогает организму формировать нативную костную ткань в месте дефекта, постепенно замещая имплантат. В этой связи перспективным и инновационным видится создание макропористого гидрогелевого каркаса, наполненного фосфатами кальция.

Представленная диссертантом рукопись состоит из традиционных разделов: Введения, Литературного обзора и Выводов из обзора литературы, Экспериментальной части, Результатов и обсуждения, Заключение и Выводов, Списка литературы и Приложений. Общий объем рукописи диссертации – 179 печатные страницы со 132 рисунками и 29 таблицами, а также 7 Приложениями и Списком литературы из 184 наименований.

Во Введении кратко описаны актуальность и значимость проблемы, сформулированы основная цель исследования и семь задач, которые, по

мнению диссертанта, надо решить для достижения указанной цели. Описаны новизна и практическая значимость работы. Положения, выносимые на защиту, хорошо коррелируют с приведенными задачами. Достоверность полученных в работе результатов обоснована использованием различных методов физико-химического и медико-биологического анализа, воспроизводимостью экспериментальных и модельных данных и согласованностью с литературными данными. Приведена информация о личном вкладе автора, апробации работы на научных конференциях, в том числе и международных. Результаты работы опубликованы в 6 статьях, в том числе в журнале *Journal of Mechanical Behaviour of Biomedical Materials*, относящегося к Q1 по Web of Science.

В Литературном обзоре описаны состав, строение и типы костной ткани, основные свойства биоматериалов для претворения регенеративного подхода, обсуждены синтез, структура и свойства гидрогелей, а также нюансы процесса фотополимеризации, с помощью которого в работе предлагается синтезировать композитные материалы на основе полиэтиленгликоль диакрилатных (ПЭГ-ДА) гидрогелей. Отдельные разделы посвящены описанию слоистых фосфатов кальция брусита, октакальциевого фосфата ОКФ и алкилфосфатов кальция, способам получения макропористых материалов и отдельно стереолитографии, а также примерам композитов типа гидрогель/фосфат кальция.

Экспериментальная часть традиционно состоит из двух подразделов. В первом описывается подготовка образцов слоистых фосфатов кальция, керамики на их основе и плотных и макропористых ПЭГ-ДА гидрогелей. Во второй части подробно указаны использованные методы исследования и приборная база, с помощью которых определялись как состав и структура кальцийфосфатных наполнителей, так и функциональные, механические и медико-биологические свойства гидрогелей и композитов на их основе.

В разделе Результаты и обсуждение приведены результаты влияния условий синтеза слоистых фосфатов кальция на их гранулометрический

состав. Выбор условий синтеза, которые являются важнейшими с точки зрения фазовой однородности целевых слоистых соединений, сопоставляются с термодинамическими данными ионных равновесий в соответствующих многокомпонентных системах. Варьирование условий синтеза в случае адипинат-замещенного ОКФ приводит к получению соединений с одинаковой степенью замещения $x=0.67$. Для синтеза ПЭГ-ДА гидрогелей выбраны цитосовместимые компоненты, что впоследствии подтверждается результатами медико-биологических испытаний, и проведено обоснование выбора их содержания с точки зрения значений критической энергии полимеризации и фоточувствительности. Полученные данные используются в процессе стереолитографической 3D печати как ненаполненных гидрогелей, так и композитов гидрогель/слоистые фосфаты кальция. Выбор макропористой структуры материалов проводится с использованием компьютерного моделирования протекания жидкостей и одноосного одностороннего нагружения – полученные результаты коррелируют с литературными данными и экспериментальными данными механических испытаний при сжатии. Для аддитивно изготовленных композитных имплантатов изучаются свойства набухания в водной среде, деградации в модельном растворе и вязкоупругости в зависимости от количества и типа наполнителя.

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.

Несомненным положительным качеством данной диссертационной работы является ее направленность на получение материала с необходимыми свойствами, что требует использования большого круга разнообразных исследований. В работе удалось удачно сочетать фундаментальные и прикладные аспекты. Диссертантом разработаны способы синтеза кристаллов брушита и ОКФ с размерами в плоскости 1–10 мкм и получены

аналитические зависимости среднего латерального размера от параметров синтеза (концентрация раствора солей/буферного раствора, температура, pH), описаны фазовая и морфологическая термические эволюции алкилфосфатов кальция и замещенных октакальциевых фосфатов, а также установлены условия термолиза для получения плотных керамических материалов; подробно изучены фотохимические свойства рассматриваемых материалов; 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 «гироид», изготовленный методом стереолитографической 3D печати. Представленная соискателем работа носит ярко выраженный междисциплинарный характер и содержит ценную информацию не только по специальности «химия твердого тела», но и по физической химии и технологии изготовления биорезорбируемых имплантов, Характеризуя работу в целом, можно оценить ее очень положительно. Диссертант, овладевший таким количеством методов исследования и творчески представивший их результаты, несомненно является сложившимся исследователем.

При прочтении рукописи и автореферата возникли следующие вопросы и замечания.

При прочтении рукописи и автореферата возникли следующие вопросы и замечания.

1) В работе обсуждаются условия получения октакальциевых фосфатов, замещенных сукцинат-, адипинат- и цитрат-анионами. При этом они рассматриваются только в качестве прекурсоров плотных керамических материалов, хотя основной посыл работы заключается в создании пористых osteoconductive материалов. Могут ли такие фосфаты использоваться в качестве наполнителей гидрогелей или самостоятельно и какие потенциальные преимущества они могут дать по сравнению с исследованными незамещенными фосфатами?

- 2) Для получения плотной керамики был выбран только ОКФ, замещенный на адипинат-анион, хотя просматриваются перспективы получения плотной керамики на основе алкилфосфатов кальция, учитывая их морфологию и гранулометрию после термического разложения.
- 3) Возникает вопрос о соответствии экспериментальных данных и модельных зависимостей, изображенных на рис.4.34 диссертации. Было бы желательно указать ошибки определения степени конверсии в зависимости от дозы излучения.
- 4) В литературном обзоре (раздел 2.7.1 Диффузия солей в гидрогелях) упоминается о возможности реализации двойной диффузии с использованием ион-селективных мембран для выращивания кристаллов фосфатов в объеме гидрогеля, которая, по литературным данным, может увеличить степень наполнения гидрогеля. В рукописи диссертации и автореферате приводятся данные экспериментов лишь по односторонней диффузии. В связи с чем не были проведены эксперименты по двойной диффузии?
- 5) На рисунках, описывающих результаты, полученные методом синхронного термического анализа (например рис.4.19, 4.21, 4.22) не указано направление эндо- и экзо-эффектов, что затрудняет понимание природы процессов.

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,
заведующий лабораторией термического анализа и калориметрии
Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт
общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН

ГАВРИЧЕВ Константин Сергеевич

23.11.2023 г.

Контактные данные:

тел.: 7(916)3306616, e-mail: gavrigh@igic.ras.ru
Специальность, по которой официальным оппонентом
защищена диссертация: 02.00.04 – Физическая химия

Адрес места работы:

119991, РФ, 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