

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу на соискание ученой степени кандидата химических наук Тошева Отабека Улугбековича на тему:

«Керамические материалы в системах $M_2O-CaO-P_2O_5$ ($M = Na, K$), полученные обжигом цементно-солевого камня, для биомедицинских применений» по специальности 1.4.15. Химия твердого тела

На сегодняшний день ввиду непрерывного увеличения продолжительности жизни населения планеты и соответствующего возрастающего количества пожилых людей происходит увеличение числа травм и заболеваний опорно-двигательного аппарата. Это обуславливает возрастающую потребность в создании новых материалов и подходов для применения в травматологии, ортопедии, онкологии для восстановления утраченных функций костной ткани. Для восстановления дефектов костных тканей, характеризующихся размерами, превышающими критический (1 см^3) требуется применение специальных остеопластических препаратов. На сегодняшний день одним из наиболее перспективных материалов являются фосфаты кальция, а также их замещенные формы, характеризующиеся повышенной скоростью биорезорбции сопоставимой со скоростью образования костной ткани *de novo*. Пути повышения резорбируемости кальцийфосфатных материалов могут быть различными: от модифицирования структуры, химического и фазового состава фосфатов кальция, обладающих остеоиндуктивными и остеокондуктивными свойствами на микро- и наноуровнях, до создания различного вида допированных материалов с функциональными ионами, присутствующими в значительном количестве в организме, такими как натрий и калий. Так же в соответствии со Стратегией научно-технологического развития Российской Федерации, утвержденной Указом Президента Российской Федерации от 28 февраля 2024 г. N 145 "Переход к персонализированной, предиктивной и профилактической медицине, высокотехнологичному здравоохранению и

технологиям здоровьесбережения, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов (прежде всего антибактериальных) и использования генетических данных и технологий" важным является создание научных основ и технологии, обеспечивающих переход от гранулированных костных матриц к материалам, характеризующимся заданными геометрическими характеристиками, соответствующими характеристикам костного дефекта пациента и контролируемой пористостью за счет применения аддитивных технологий. В работе Тошева О.У. впервые продемонстрирована возможность применения твердеющего на воздухе цементно-солевого камня в аддитивном производстве методом экструзионной печати. В этой связи диссертационная работа Тошева Отабека Улугбековича ««Керамические материалы в системах $M_2O-CaO-P_2O_5$ ($M = Na, K$), полученные обжигом цементно-солевого камня, для биомедицинских применений» представляется **актуальной и научно-значимой**.

Анализ содержания диссертации. Диссертация состоит из введения, 5 глав, включая заключение и выводы, списка цитируемой литературы, включающего 259 ссылок, и 6 приложений (Кристаллографические данные для фосфатов кальция; фосфаты кальция, представляющие интерес для биомедицинских применений; список коммерческих брусчатых и апатитных кальцийфосфатных цементов, которые представлены на рынке и результаты обработки по методу Лебеля профилей образцов керамики). Диссертация изложена на 259 страницах, включает 17 таблицы и 54 рисунка.

Во введении обоснована актуальность выбранного направления исследований, сформулирована цель, поставлены конкретные задачи, определены объект и предмет исследования, выделены научная новизна и практическая значимость, изложены положения, выносимые на защиту, обоснована достоверность полученных результатов, приведены сведения об апробации работы и отмечен личный вклад автора.

Первая глава (стр. 11-46) посвящена аналитическому обзору литературных данных по тематике диссертационного исследования.

Проведен сравнительный анализ составов фосфатно-кальциевой керамики, а также керамики на основе натриевого и калиевого ренанитов для биомедицинских применений. Представлены способы получения керамических изделий сложной формы, включая аддитивное производство керамики. Описаны составы кальций фосфатных цементов, а также методы их получения, преимущества и недостатки, основные функциональные свойства. Описаны подходы, применяемые для замедления твердения цементных материалов и их влияние на время схватывания для возможности применения таких подходов для создания твердеющих паст. На основе литературного обзора сформулирована цель диссертационного исследования и поставлены конкретные задачи.

Во второй главе (стр. 47-57) приведены сведения об исходных реагентах и о способах получения цементно-солевого камня и керамики на их основе, изготовление изделий методом экструзионной трехмерной печати, а также описаны современные методы исследования и подходы, используемые в работе. Описаны компоненты, необходимые для синтеза исходных цементно-солевых паст, а также описана технология их получения. Перечислены основные методы исследования цементных материалов: рентгенофазовый анализ, ИК – спектроскопия, растровая электронная микроскопия, распределение частиц по размеру, энергодисперсионный анализ, термический анализ, методы исследования пластической прочности и прочности при сжатии, пористости материалов, растворимости, а также приведены сведения о проведении биологических исследованиях *in vitro* и *in vivo*, гистологических и биохимических исследований образцов.

В третьей главе (стр.58-123) описаны экспериментальные результаты проведенных исследований физико-химических свойств цементно-солевых камней на основе смесей фосфатов и цитратов кальция, а также натрия и калия с дистиллированной водой с их последующим обжигом с получением керамических изделий. Определены фазовый состав, морфология частиц и микроструктура цементно-солевых камней, поведение при этих составов при

нагреве, в том числе эволюция фазового состава, потери массы, а также данные масс-спектропии и дифференциальной сканирующей калориметрии. Исследованы образцы керамики, полученной обжигом различных составов цементно-солевого камня в широком интервале температур и установлены оптимальные режимы спекания. Представлены сведения о фазовом составе и микроструктуре, относительной плотности, прочности при сжатии, поведении в модельных средах. Выявлено биологическое и биохимическое поведение материалов.

В заключении сделаны обобщения, также представлены общие выводы.

Степень обоснованности положений, выносимых на защиту и выводов по работе

Представленные в диссертации результаты получены с использованием нескольких взаимодополняющих методов исследования физико-химических и механических свойств, фазового состава и структурных особенностей, и широкого арсенала современного высокотехнологичного исследовательского оборудования. Результаты, полученные разными методами, хорошо согласуются между собой и не противоречат экспериментальным данным, полученным другими исследователями, и общепринятым физическим представлениям о связях «состав – структура – свойства» фосфатно-кальциевых материалов. Это свидетельствует о достоверности положений, выносимых на защиту, и объективности сделанных выводов.

Научная новизна данной работы заключается в следующих положениях:

1. Впервые осуществлен синтез гидрофосфатов кальция ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ и/или CaHPO_4) в пастах на водной основе (ВКТС), выявлены особенности формирования микроструктуры цементно-солевого камня из порошковых смесей, включающих тетрагидрат цитрата кальция и дигидрофосфаты кальция/натрия/калия.

2. Впервые установлено, что присутствие в ВКТС цитрат-ионов, образующихся вследствие протекания реакции химического связывания,

увеличивает продолжительность процесса твердения, что позволяет осуществлять пластическое формование цементно-солевого камня, а также изделий сложной формы.

3. Установлено, что формированию ультрапористой керамики с субмикронным размером зерен (200-600 нм), способствует гетерофазное взаимодействие продуктов термического разложения компонентов цементно-солевого камня ($\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$, CaCO_3 , CaO), сдерживающих рост зерен $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$.

Практическая значимость данной работы заключается в следующем:

1. Предложен новый метод получения однофазных и композитных керамических материалов в системах $\text{CaO-P}_2\text{O}_5$, $\text{Na}_2\text{O-CaO-P}_2\text{O}_5$ и $\text{K}_2\text{O-CaO-P}_2\text{O}_5$ обжигом цементно-солевого камня, а также определена последовательность превращений, приводящих к формированию заданного фазового состава керамических материалов.

2. Получена ультрапористая, субмикронная, биосовместимая и биорезорбируемая керамика на основе $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ с достаточной для медицинских манипуляций прочностью на сжатие (1,6 - 1,8 МПа).

3. Подтверждена биосовместимость керамических материалов в системе $\text{CaO-P}_2\text{O}_5$ методами *in vitro* и *in vivo*, что позволяет рекомендовать их для лечения дефектов костной ткани методами регенеративной медицины.

Апробация работы. Материалы диссертационной работы были представлены на 14 различных российских и международных конференциях, включая Международную научную конференцию студентов, аспирантов и молодых ученых "Ломоносов" (Москва, 2018, 2019, 2021, 2022, 2025 годы); Всероссийскую конференцию молодых ученых "Актуальные проблемы неорганической химии" (Звенигород, 2019; online, 2020; Красновидово, 2021 и 2022 годы); XIX Российскую ежегодную конференцию молодых научных сотрудников и аспирантов "Физико-химия и технология неорганических материалов" (Москва, 2022 г.); The XII International Conference on Chemistry

for Young Scientists, "Mendeleev 2021" (Saint-Petersburg, Russia, 2021); XI Всероссийскую конференцию молодых учёных по общей и неорганической химии (Москва, 2021 г.); ySAM 2020 (young Ceramists Additive Manufacturing Forum) (Online conference, Berlin, Germany, 2020); Всероссийское совещание "Биоматериалы в медицине" (Москва, 2017 г.).

Публикации.

По теме работы опубликовано 6 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности 1.4.15 «Химия твердого тела», включая в том числе журналы уровня 1 Белого списка, а также журналы, входящие в Scopus и Web of science

Основные результаты и выводы, изложенные соискателем в отдельном разделе, показывают, что все поставленные задачи полностью выполнены и цель работы достигнута. Основные результаты работы опубликованы в международных рецензируемых научных журналах. Автореферат кратко и достаточно полно отражает содержание диссертации, которая представляет собою законченное научное исследование. Тем не менее, при внимательном прочтении диссертационной работы, у меня возникли следующие замечания:

1. В работе подробно исследованы процессы формирования высоконаполненных цементно-солевых паст, однако отсутствуют параметры оптимизации соотношения порошок/жидкость затворения и четко сформулированные рекомендации и требования к получаемым составам.

2. В работе на рисунке 28 приведено сравнение истинной плотности керамических фосфатно-кальциевых материалов до и после обжига в интервале температур от 600 до 1000 °С. При этом сравнение ведется с истинной плотностью брусита, который при данных температурах не может существовать из-за термического разложения и дегидратации. Объясните выбор такого эталона.

3. В разделе 3.1.4 описано исследование керамических материалов *in vitro* в модельном растворе SBF. Формирование гидроксиапатита постулируется исключительно по наличию осажденных на поверхности новых кристаллов, но исследований методом рентгена в точке или данных рентгенофазового анализа не представлено.

4. На рисунке 31 представлены данные МТТ. Объясните пожалуйста, по какой причине у контрольного образца такой значительный доверительный интервал? Так же не обозначена значительная разница между результатами.

5. Ясна ли причина, по которой цитосовместимые образцы согласно данным *in vitro*, по данным экспериментов *in vivo* таблицы 12, вызывают негативный отклик организма (образец состава 0/100_1000)? Почему наилучшей биосовместимостью обладают образцы 10/90 и 20/80?

6. На рисунке 50 представлены данные РФА для образцов керамики, полученных обжигом цементно-солевого камня, на основе $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, $\text{Ca}_3(\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ и $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ в интервале температур 800 – 1100 °С. Согласно описанию процессов, на дифрактограммах должны присутствовать пики карбоната кальция, но они не обозначены, что затрудняет интерпретацию данных. Так же обращает на себя внимание сохранение пиков оксида кальция при 1000 °С, хотя в тексте и на рисунке 51 сообщается об исчезновении этой фазы.

7. В описании механических свойств спеченной керамики на странице 92 предложено в качестве предела прочности при сжатии использовать величины нагрузки, при которых «очередное перераспределение нагрузки не дает увеличения несущей способности образца и небольшая серия локальных разрушений при практически одном и том же усилии завершается расколом образца на несколько крупных частей» (рисунок 56). Это некорректно и не соответствует ГОСТ Р 57606—2017(ИСО 20504:2006) Композиты керамические. Метод испытания на сжатие при нормальной температуре.

8. На рисунке 76 представлены данные геометрической плотности (а), относительной плотности (б) и линейной усадки (в) образцов керамики в виде кривых с экстремумами в несуществующих точках за счет неудачного выбора типа графиков.

9. Обобщенный вывод 5 о биосовместимости полученных в рамках данной работы керамических материалы на основе β - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, β - $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$, β - CaNaPO_4 и α - CaKPO_4 не до конца достоверен, так как на части образцов, в частности натриевом и калиевом ренаните, биологические испытания не проводились.

Высказанные замечания не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы О.У. Тошева. 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. Диссертационное исследование оформлено 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 Тошев Отабек Улугбекович заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.15. Химия твердого тела.

Официальный оппонент:

старший научный сотрудник лаборатории №20 Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт металлургии и материаловедения им. А.А. Байкова Российской академии наук», кандидат технических наук по специальности 05.17.11 – Технология силикатных и тугоплавких неметаллических материалов

Гольдберг Маргарита Александровна

Дата: 22.05.2026

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт металлургии и материаловедения им. А.А. Байкова Российской академии наук. Адрес: Россия, 119334, г. Москва, Ленинский пр., д. 49

Телефон:

e-mail:

Подпись Гольдберг Маргариты Александровны заверяю