

Отзыв  
официального оппонента  
на диссертацию Хайрутдиновой Динары Рустамовны  
«ФОРМИРОВАНИЕ СТРУКТУРЫ, ФАЗОВОГО СОСТАВА И СВОЙСТВ  
БИОМАТЕРИАЛОВ В СИСТЕМЕ ТРИКАЛЬЦИЙФОСФАТ – СУЛЬФАТ КАЛЬЦИЯ»,  
представленную на соискание ученой степени кандидата технических наук по  
специальности 05.17.11 – технология силикатных и тугоплавких неметаллических  
материалов

Неорганические биосовместимые материалы на основе фосфатов и сульфатов кальция необходимы для создания костных имплантатов, предназначенных для лечения или компенсации дефектов костной ткани. Существующие методики лечения, базирующиеся на различных подходах (включая компенсирующий и регенеративный), требуют разработки, совершенствования и создания технологий как биорезорбируемых, так и устойчивых к биорезорбции материалов.

Преимуществом материалов с заданными свойствами, получаемых в результате протекания реакций химического связывания в пастах заданного состава, является возможность неинвазивного лечения дефектов костной ткани, а также способность заполнять полости сложной конфигурации. Для лечения дефектов костной ткани как правило используют кальцийфосфатные цементы, которых доминируют такие фазы как гидроксипатит, брушит или монетит. Использование кальцийфосфатных цементов в качестве материала матрицы, гранул более растворимого двуводного сульфата кальция в качестве наполнителя и неорганических порообразователей, таких как  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  и  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , открывает широкие возможности создания композитов с регулируемыми свойствами как в отношении биорезорбируемости так и в отношении osteoconductive способности.

Целью работы Хайрутдиновой Динары Рустамовны являлось разработка и исследование новых композиционных биоматериалов с заданными свойствами на основе порошковых систем, включающих  $\alpha$ -трикальцийфосфат и сульфат кальция, с регулируемым составом, микроструктурой и свойствами, предназначенных для регенерации костной ткани.

При выполнении работы было проведено исследование формирования микроструктуры и свойств цементных композитов на основе порошковых смесей, включающий  $\alpha$ -трикальцийфосфат  $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$  и полуводного сульфата кальция  $\text{CaSO}_4 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$  в широком диапазоне их соотношения. Были созданы и изучены цементные материалы на основе порошка, синтезированного из смешанно-анионных растворов.

Синтез из смешанно-анионных растворов создавал условия в структуре трикальцийфосфата для осуществления анионного замещения фосфат-групп на сульфат-группы в заданном диапазоне. Полученные порошки затем были использованы для получения цементного камня. В работе были применены различные способы подготовки гранул на основе двуводного гипса  $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , которые были использованы в качестве наполнителей в композитах с кальцийфосфатной матрицей, формирующейся в результате реакций химического связывания. Были исследованы свойства полученных неорганических композитов, важные с точки зрения применения в качестве костных имплантатов, такие как прочность, фазовый состав, микроструктура, а также биосовместимость и биodeградируемость при испытаниях *in vitro* и *in vivo*.

В результате выполнения работы автором был получен ряд новых научных результатов, среди которых в качестве наиболее значимых можно отметить следующие: выявлено влияние соотношения компонентов системы  $\alpha$ -ТКФ – СК (как  $\text{CaSO}_4 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ , так и  $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) на свойства цементов, получаемых на их основе, таких как фазовый состав, микроструктура, прочность при сжатии, растворимость, а также цитотоксичность, биосовместимость в экспериментах *in vitro* и *in vivo*. При этом, впервые установлены особенности формирования поровой микроструктуры цементных материалов и их свойств (фазовый состав, растворимость, время схватывания, прочность) на основе системы  $\alpha$ -ТКФ – СК, содержащих добавки неорганических порообразователей таких, как карбонаты калия  $\text{K}_2\text{CO}_3$  и натрия  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Впервые при использовании термообработки продукта, полученного осаждением из смешанно-анионных растворов, проведён синтез сульфат-замещенного трикальцийфосфата, состав которого может быть отражен как  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_{(2-0,02x)}(\text{SO}_4)_{0,03x}$  (при содержании сульфат-групп:  $x=1, 5, 10, 20$ ). Было выявлено, что при введении сульфат-групп в значительном (20 мол. %) количестве термообработка при  $900^\circ\text{C}$  приводит к образованию апатитовой структуры. Для материалов с замещением 10 и 20 мол. % при повышении температуры термической обработки до  $1200^\circ\text{C}$  так же наблюдали образование апатита, количество которого возрастало с увеличением содержания замещающего аниона. Впервые установлены особенности эволюции микроструктуры, фазового и химического состава композиционных цементных материалов на основе  $\alpha$ -ТКФ, содержащих гипсовые гранулы в количестве 25 - 50 масс. %, в процессе растворения при испытаниях *in vitro* и *in vivo*.

Практическая значимость работы заключается в создании новых неорганических композиционных материалов с регулируемой пористостью и фазовым составом, матрица которых, формируется в результате реакций химического связывания, а наполнитель представлен растворимыми гранулами на основе двуводного гипса. Лабораторная

опытная партия разработанных композиционных цементных материалов прошла доклинические испытания. Материалы продемонстрировали высокую биологическую совместимость и перспективность применения в клинической практике, в частности, для восстановления костной ткани постоперационных онкологических пациентов. Использование созданных композитов непосредственно *in vivo* в организме вследствие растворения гранул СК позволяет создать поры в заданном количестве и заданного размера, что является необходимым для восстановления костной ткани.

Научные положения, выводы и рекомендации диссертации обоснованы и достоверны, поскольку они базируются на анализе новейших мировых достижений в данной области, значительным объемом эксперимента с достижением крайних значений варьируемых внешних параметров, применении современных взаимодополняющих методов исследования и статистических методов обработки результатов. Работа прошла достаточную апробацию и обсуждение в периодической литературе и в докладах на конференциях.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИР Института металлургии и материаловедения им. А.А. Байкова РАН. Представленные в работе результаты являются частью исследований, проведенных при финансовой поддержке грантов РФФИ № 15-03-01729 «Создание новых костных цементов на основе фосфатов и сульфатов кальция с селективной резорбируемостью для инженерии костной ткани: влияние физиологически важных катионных замещений на формирование микроструктуры и свойств», гранта РФФИ 18-03-00429 «Создание кальцийфосфатных композиционных костных цементов, содержащих гранулы сульфата кальция: влияние состава, размера, пористости гранул на фазовый состав, микроструктуру, механические и биологические свойства цементов», гранта РФФИ № 16-13-00123 «Композиционные биокерамические конструкции на основе катионных и анионных замещенных форм фосфатов кальция с заданными свойствами для восстановления костных тканей» и Соглашения № 11655ГУ/2017 для финансирования НИР по теме «Разработка кальцийфосфатных костных цементов на основе системы дикальцийфосфат дигидрат-сульфат кальция» победителя конкурса «УМНИК».

#### Структура работы

Диссертация состоит из введения, 6 глав, выводов, списка цитируемой литературы, включающего 100 наименований. Диссертация содержит 121 страницу, 17 таблиц и 49 рисунков.

Во введении обоснована актуальность темы, сформулированы цель, задачи работы, изложены научная новизна и практическая значимость научных результатов.

Первая глава содержит литературный обзор отечественных и зарубежных литературных источников, в котором рассмотрены материалы для регенерации и восстановления костной ткани, где особое внимание уделено основным видам кальций-фосфатных и кальций-сульфатных цементных материалов, а также композиционным материалам на их основе.

Во второй главе перечислены основные методы исследования синтезированных порошков, порошковых смесей и образцов цементных материалов: рентгенофазовый анализ, ИК-спектроскопия, растровая микроскопия, энергодисперсионный анализ, исследование механической прочности, времени схватывания цементов, растворимости, пористости, а также биологические исследования *in vitro* и *in vivo*. Описаны компоненты, необходимые для синтеза исходных композиционных порошковых материалов, а также описаны технологии синтеза цементов на их основе.

В третьей главе представлены и описаны данные исследований композиционных цементных материалов, полученных из порошковых смесей с помощью прямого механического смешивания исходных компонентов. Приведены результаты исследования фазового состава, микроструктуры, механической прочности и времени схватывания и твердения цементов на основе порошковых смесей, включающих аморфный фосфат кальция и полуводный сульфат кальция, а также  $\alpha$ -трикальцийфосфат и полуводный сульфат кальция. Исследовано влияние состава исходных порошковых смесей в системе  $\alpha$ -трикальцийфосфат – полуводный сульфат кальция на основные свойства цементных материалов, такие как фазовый состав, микроструктура, механическая прочность, плотность, пористость и время схватывания, растворимость в изотоническом растворе.

Четвертая глава посвящена исследованиям  $\beta$ -трикальцийфосфата, синтезированного из смешанно-анионных растворов при содержании в своём составе сульфат – групп в количестве 0, 1, 5, 10 и 20 мол. %. Установлено влияние температуры термообработки при 900°C и 1200°C на фазовый состав и микроструктуру синтезированных  $\beta$ -ТКФ порошковых материалов. Описано влияние сульфат-групп на фазовый состав, микроструктуру, время схватывания и механическую прочность цементных материалов, синтезированных на основе полученных порошков.

В пятой главе диссертации говорится о результатах исследования цементных материалов на основе  $\alpha$ -ТКФ, содержащих гранулы из двуводного сульфата кальция. Показаны данные исследования микроструктуры, фазового состава, времени схватывания, прочности и растворимости в изотоническом растворе цементов.

В шестой главе описаны результаты биологических испытаний *in vitro* и *in vivo*.

Диссертационная работа завершается выводами, в которых сформулированы основные результаты исследований. В заключении и общих выводах отражены основные результаты исследования и отмечены предлагаемые технологические решения для получения пористых композиционных резорбируемых композитов.

#### Замечания

1. Текст диссертации и публикации по теме диссертации дают полное представление о сути выполненной работы. Однако, текст диссертации выглядел бы более совершенным, если бы содержал раздел «Постановка исследования», который обычно размещают после обзора литературы и до описания методик получения образцов материалов и методов исследования. В данном разделе можно было бы четко обозначить используемую научную гипотезу, положенную в основу работы, и обосновать целесообразность выбора объектов исследования. Цели и задачи исследования описаны во введении, а вот объекты исследования всплывают только при описании результатов.
2. В методической части, к сожалению, отсутствуют технологические схемы получения материалов. Некоторая визуализация описанных методик получения материалов, на мой взгляд, позволила бы более ярко подать результаты работы.
3. Раздел 4.1, посвященный синтезу сульфат-содержащего трикальцийфосфата следовало бы дополнить данными о фазовом составе порошков синтезированных из смешанно-анионных растворов, содержащих одновременно фосфат- и сульфат-ионы, до термообработки. Исследования термической эволюции этих порошков или данные термического анализа также не представлены в тексте диссертации, хотя безусловно были использованы при назначении режима термообработки синтезированного порошка при получении из него цементного клинкера.
4. В тексте диссертации, написанном аккуратно и продуманно, тем не менее, встречаются опечатки или неточности. Несколько затрудняет восприятие текста диссертации примененные аббревиатуры СК в литературном обзоре и СКП при описании полученных экспериментальных данных для обозначения полуводного гипса. На мой взгляд было бы предпочтительнее вместо сокращений использовать химические формулы, а именно  $\text{CaSO}_4$ ,  $\text{CaSO}_4 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ .

Сделанные замечания не снижают общего положительного впечатления о работе Хайрутдиновой Динары Рустамовны. Автором выполнен большой объем экспериментальных исследований. Хайрутдинова Динара Рустамовна показала себя высококвалифицированным специалистом, способным решать сложные проблемы в области технологии неорганических материалов, предназначенных для использования в регенеративной медицине.

### Заключение

Считаю, что диссертация Хайрутдиновой Динары Рустамовны является научно-квалификационной работой, вносящей существенный вклад в решение актуальной задачи совершенствования технологии резорбируемых материалов, получаемых с использованием реакций химического связывания, что имеет важное значения для развития материалов медицинского назначения. Тема работы соответствует п. 1 области исследований, определенных паспортом специальности 05.17.11.

По актуальности заявленной научной проблематики, научной новизне и практической значимости результатов диссертация Хайрутдиновой Динары Рустамовны соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (ред. от 01.10.2018, с изм. от 26.05.2020), а ее автор Хайрутдинова Динара Рустамовна заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата технических наук по специальности 05.17.11 – технология силикатных и тугоплавких неметаллических материалов.

Официальный оппонент

Кандидат технических наук, доцент

Т.В. Сафронова

Декан химического факультета

ФГБОУ ВПО МГУ имени М.В. Ломоносова

Член-корреспондент РАН



С.Н. Калмыков

Официальный оппонент

кандидат технических наук, доцент

Сафронова Татьяна Викторовна

старший научный сотрудник

кафедры неорганической химии

химического факультета

ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова,

119991, Москва, Ленинские Горы, дом 1, строение 3

Тел.: +7(495)9395245