

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу ТЕТЕРИНОЙ Анастасии Юрьевны «Композиционные материалы на основе фосфатов кальция и биополимеров для замещения дефектов костных тканей», представленную на соискание ученой степени кандидата технических наук по специальности 05.17.11.

Новые методы лечения травм и заболеваний кости опираются на сумму представлений о способности организма к восстановлению и поддержанию поврежденных тканей и органов с одной стороны и на свойства веществ и материалов на их основе, способных инициировать эти процессы с другой. Среди множества известных в настоящее время продуктов для реставрации костных тканей в особую группу можно выделить ряд материалов, содержащих различные фосфаты кальция, обладающих способностью резорбировать под действием среды организма, выделяя при этом компоненты, участвующие в биохимических процессах синтеза новой кости. Несмотря на широкий спектр исследований направленных на разработку составов и технологий неорганических материалов для костного эндопротезирования, актуальным остается вопрос создания материала-трансформера, обладающего следующими характеристиками. Способностью поддерживать форму костного дефекта на начальной стадии лечения – во время операционного вмешательства и в первые сутки после него; под действием среды организма, превращаться в пористую структуру-скелет для закрепления кровеносных сосудов и клеток новой кости и, наконец, резорбировать и полностью замещаться полноценной костной тканью. Для удобства работы хирургов такой материал должен быть представителем класса медицинских цементов, т.е. легко формуемым и быстро твердеющим.

Рецензируемая работа А.Ю. ТЕТЕРИНОЙ посвящена исследованию закономерностей синтеза и разработке составов и технологии композиционных материалов на основе биорезорбируемых фосфатов кальция и биополимеров, и созданию новых цементных материалов с регулируемыми формовочными характеристиками.

Целью работы является развитие физико-химических основ технологии композиционных материалов в системах биополимер – фосфаты кальция и получение цементов с повышенной деформируемостью.

Для достижения поставленной цели автору было необходимо решить следующие научно-практические задачи:

- исследовать влияние состава неорганической составляющей цементного композиционного материала на кинетику и морфологию кальцийфосфатных фаз, формирующихся при его твердении, а так же на микроструктуру и прочностные свойства композиционного материала

- выявить влияние состава, параметров затворяющей системы и условий затворения на получение пористого и непрерывного полимерного каркаса и сроки схватывания и твердения полимер-неорганического композита;

- исследовать возможность варьирования прочности и биодоступности композиционного материала в присутствии кальцийфосфатных и альгинатных гранулированных наполнителей;

- выявить особенности поведения разработанных композиционных материалов на основе фосфатов кальция и биополимеров в экспериментах *in vitro* и *in vivo*;

- рекомендовать основные параметры технологического процесса производства разработанных составов композиционных материалов на основе фосфатов кальция и биополимеров для замещения дефектов костных тканей.

Актуальность темы, целей и задач диссертационной работы определяется соответствием их приоритетным направлениям развития науки, технологий и техники в Российской Федерации и перечню критических технологий Российской Федерации согласно Указу президента РФ N 899 от 07 июля 2011 г., федеральной целевой программы «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014 - 2020 годы», согласно постановлению Правительства Российской Федерации от 28 ноября «2013» г. № 1096, планам НИР Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института металлургии и материаловедения им. А.А. Байкова Российской академии наук. Результаты диссертационной работы получены в рамках выполнения работ по гранту РФФИ № 12-03-00079 «Создание новых композиционных костных цементов биополимер - фосфаты кальция с улучшенными свойствами», Соглашению № 0015042 по теме «Создание композиционных реакционно-твердеющих систем биополимер – фосфаты кальция для заполнения костных дефектов» для победителя конкурса «Участник молодежного научно-инновационного конкурса» («УМНИК»); Соглашению № 14.604.21.0132 (уникальный идентификатор ПНИ RFMEF 160414X0132) между Федеральным государственным бюджетным учреждением науки Институт металлургии и материаловедения им. А.А. Байкова Российской академии наук (ИМЕТ РАН) и Федеральным государственным бюджетным учреждением «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России).

Диссертационная работа А.Ю. Тетериной состоит из введения, шести глав, выводов и списка отечественных и иностранных источников из 149 наименований, изложена на 138 страницах, включает 12 таблиц и 41 рисунок и 1 приложение.

Во введении к диссертации обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи работы, изложены научная новизна и практическая значимость полученных результатов

Первая глава (с. 14-51) содержит аналитический обзор отечественных и зарубежных литературных источников, в котором рассмотрены материалы для регенерации костной ткани, где особое внимание уделено кальцийфосфатным материалам, в частности составам, свойствам и технологиям цементов и композиционных материалов на их основе.

Во второй главе (с. 52-62) описаны компоненты, необходимые для синтеза полимер-неорганического цементного композита: составы сырьевых материалов и методы синтеза порошков фосфатов кальция, а так же характеристики цементной жидкости, армирующих компонентов и модифицирующих добавок. Приведены методы исследования структуры, состава, дисперсности кальцийфосфатных порошков и композиционных материалов на их основе, методики синтеза композитов, оценки времени их схватывания и механических свойств. Представлены методы биологической оценки разработанных материалов в испытаниях *in vitro* и *in vivo*.

Результаты исследования влияния параметров синтеза на свойства аморфных порошков фосфата кальция (АФК) и кристаллического тетракальциевого фосфата (ТКФ) представлены в третьей главе диссертации (с.63-80). Показано влияние параметров синтеза на степень кристалличности морфологию и размер частиц порошков, подобрано и рекомендовано их соотношение в составе композиционного материала, обеспечивающее максимальный выход апатитоподобной фазы в составе цементного камня, а так же выявлена взаимосвязь между составом цемента и его прочностными показателями.

В четвертой главе (с.81-93) представлены результаты модифицирования состава композиционного материала гранулированными наполнителями с целью повышения прочности (керамические гранулы ТКФ) и пористости (гранулы альгината натрия). Установлено, что введение дисперсного керамического наполнителя не приводит к существенному изменению прочности композиционного материала, тогда как в присутствии альгината натрия достигается удовлетворительная объемная пористость композиционного материала при сохранении достаточного уровня значений прочности при сжатии.

В пятой главе (с.94-99) исследовано влияние физиологически важных модифицирующих добавок, на формирования микроструктуры фосфатов кальция в процессе формирования цементного камня, а так же на технологические параметры затворения цемента. Показано, что введение в состав АФК до 5 мас.% катионов магния и цинка не оказывает существенного влияния на фазовый состав, сроки твердения, пористость и прочность композиционного материала

В шестой главе (с.100-110) представлены результаты исследований поведения разработанных композиционных материалов на основе фосфатов кальция, в том числе и модифицированных катионами магния и цинка и биополимеров в экспериментах *in vitro* и *in vivo*.

Диссертационная работа завершается выводами, в которых сформулированы основные результаты исследований и Приложением, в котором представлен Технологический регламент, описывающий рекомендуемые составы и

технологию: «Композиционные материалы на основе фосфатов кальция и биополимеров», оформленный в соответствии с ГОСТ 3.1105-84

Достоинством рецензируемой работы является методичность и последовательность разработки состава, методов синтеза и контроля исходных компонентов, выбора состава цементной жидкости и температурно-временных параметров затворения на основе которых составлены рекомендации по составу, технологии синтеза и применения кальцийфосфатного композиционных материала с биополимерной матрицей и регулируемые параметрами твердения в условиях операционного вмешательства. Все представленные в работе результаты подкреплены комплексом современных инструментальных и расчетных методов.

Научная новизна полученных результатов:

- установлена взаимосвязь между фазовым и морфологическим составом кальцийфосфатных порошков, а так же видом и концентрацией затворяющей жидкости и условиями схватывания со свойствами полимерного каркаса и прочностными характеристиками цементного композиционного материала

- показана возможность регулирования пористости и прочности композиционных материалов на основе фосфатов кальция и биополимеров путем введения в их состав керамических и органических дисперсных наполнителей;

- выявлены особенности процессов растворения разработанных композиционных материалов в искусственных физиологических средах и установлена корреляция между их поведением в экспериментах *in vitro* и *in vivo*.

Практическая значимость результатов:

- разработаны составы и технология цементного порошка на основе АФК и ТТКФ, подобран состав затворяющей жидкости, включающий раствор хитозана в 3% ортофосфорной кислоте и предложена последовательность соединения компонентов для получения серии композиционных материалов для лечения костных дефектов;

- проведены испытания разработанных композиционных материалов на основе фосфатов кальция и биополимеров в эксперименте *in vitro* и *in vivo*, результаты которых позволяют рекомендовать их для лечения травм и заболеваний кости;

- разработан технологический регламент изготовления малых партий композиционных систем биополимер – фосфаты кальция с заданной скоростью твердения, уровнем пористости и прочности для использования их в качестве быстротвердеющих цементных композиций во время хирургических операций.

Научная новизна и практическая значимость работы подтверждены документально: А.Ю. ТЕТЕРИНОЙ получен патент РФ, приняты две заявки на получение патентов и утвержден Технологический регламент ИМЕТ РАН, «Композиционные материалы на основе фосфатов кальция и биополимеров» (согласно ГОСТ 3.1105-84).

Достоверность результатов работы подтверждается корреляцией между теоретическими представлениями об исследуемых материалах и результатами

эксперимента. Достоверность экспериментальных данных обеспечивается комплексным использованием современных инструментальных и расчетных методов проведения исследований.

Основные результаты диссертации опубликованы в 32 печатных работах, неоднократно обсуждались на международных и отечественных конференциях и симпозиумах и получили одобрение ведущих специалистов.

Диссертационная работа выполнена автором лично. Вклад автора в работы, выполненные в соавторстве и включенные в диссертацию, состоял в активном участии во всех этапах исследования, постановке конкретных задач и их практическом решении, интерпретации и обсуждении полученных данных.

Однако, по рецензируемой работе можно сделать следующие **замечания**:

1. В работе отсутствуют четкие требования к основным характеристикам разрабатываемого композиционного материала, в частности, не выделено ведущее свойство, по которому можно было бы сравнивать разработанный материал с существующими на рынке, патентными или другими аналогами.
2. Один из компонентов цементной композиции аморфный фосфат кальция в разных частях работы охарактеризован как нано кристаллический, частично закристаллизованный и т.д. Автору следовало бы придерживаться единой точки зрения при описании этого материала, поскольку от его параметров зависят такие свойства цементного камня как фазовый состав и прочность
3. Введение гранулированных наполнителей позиционируется автором как способ упрочнения цементной композиции, однако для подобных материалов более важной характеристикой является скорость биodeградации, которая приводит к формированию поровой структуры. В присутствии ТКФ и альгината натрия эти процессы протекают по-разному, но их обсуждению в работе не уделено должного внимания.
4. При написании технологического регламента для характеристики каждого компонента цементной композиции не совсем корректно использован термин цементный порошок, не указаны точки и параметры контроля продукции на разных стадиях изготовления систем биополимер-фосфаты кальция.
5. В оформлении диссертационной работы присутствуют дословные повторы-копирования отдельных абзацев, не везде понятны подрисуночные подписи, есть сбои в нумерации списка цитирования научной литературы.

Высказанные замечания не влияют на общую положительную оценку работы работу Анастасии Юрьевны ТЕТЕРИНОЙ «Композиционные материалы на основе фосфатов кальция и биополимеров для замещения дефектов костных тканей»

На основании приведенных выше доводов можно сделать заключение о том, что диссертация Анастасии Юрьевны Тетериной «Композиционные материалы на основе фосфатов кальция и биополимеров для замещения дефектов костных тканей», является завершенной научно-квалификационной работой, в целом отвечающей требованиям, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата технических наук по специальности 05.17.11 – Технология силикатных и тугоплавких неметаллических материалов. Работа соответствует паспорту специальности 05.17.11 и требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (с изменениями и дополнениями), и содержит научно обоснованные технические и технологические решения в области разработки составов и технологии композиционных материалов на основе фосфатов кальция и биополимеров для лечения травм и заболеваний кости.

Автор обсуждаемой диссертационной работы, Анастасия Юрьевна Тетерина, заслуживает присуждения ей искомой ученой степени кандидата технических наук по специальности 05.17.11 – Технология силикатных и тугоплавких неметаллических материалов.

Официальный оппонент
кандидат технических наук,
доцент

Е. Е. Строганова

Подпись Е.Е. Строгановой удостоверяю
Ученый секретарь университета



Т. В. Гусева

Официальный оппонент:
кандидат технических наук, доцент
Строганова Елена Евгеньевна,
доцент кафедры химической технологии
стекла и ситаллов РХТУ им. Д. И. Менделеева
125047 Москва, Миусская пл., 9
Тел. 8 (495) 496-92-93