

В Диссертационный совет Д 501.002.05 по
химическим наукам при Московском
государственном университете
им. М.В. Ломоносова

ОТЗЫВ

официального оппонента о диссертационной работе Евдокимова Павла Владимировича на тему: «Двойные фосфаты $\text{Ca}_{(3-x)}\text{M}_{2x}(\text{PO}_4)_2$ ($\text{M}=\text{Na}, \text{K}$) как основа макропористой биокерамики со специальной архитектурой», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.21 – химия твёрдого тела

Диссертационная работа П.В. Евдокимова относится к области химии твёрдого тела и посвящена разработке основ направленного синтеза двойных фосфатов кальция и щелочных металлов с заданным составом и структурой для создания компактных резорбируемых биоматериалов нового поколения, предназначенных для замены костной ткани человека. Фундаментальной научной проблемой, поставленной в работе, является поиск взаимосвязи состав – структура – функциональные свойства многокомпонентных фаз переменного состава с ионным типом химической связи. Представителем таких фаз выступают фосфаты кальция с уменьшенным по сравнению с гидроксиапатитом соотношением Ca/P , что позволяет увеличить скорость растворения материалов на их основе. Основным объектом исследования в этой связи были двойные фосфаты кальция и щелочных металлов. Работа продолжает исследования неорганических биоматериалов, успешно проводимые в последние годы на факультете наук о материалах и в лаборатории неорганического материаловедения кафедры неорганической химии химического факультета МГУ им. М.В.Ломоносова.

Актуальность работы определяется неубывающей потребностью в материалах для костной пластики. В тоже время известно, что, материалы на основе чистого гидроксиапатита (ГА), которые используются для этих целей, имеют целый ряд недостатков и в первую очередь – недостаточную скорость резорбции (растворения в организме). Важнейшими характеристиками такого рода материалов, помимо естественного требования биосовместимости, являются: способность к *резорбции*, которая коррелирует с растворимостью материалов в слабокислых и нейтральных средах; *остеокондуктивность* (или *остеопроводимость*) – способность материала обеспечивать проходимость биологических потоков, прорастание в имплантат кровеносных сосудов (васкуляризация), адгезию и связывание остеогенных клеток; эти характеристики коррелирует с физической проницаемостью

пористого тела. Повышение предела и скорости резорбируемости связано с уменьшением отношения Ca/P в материале имплантата или с переходом к кальцийфосфатным соединениям, кристаллическая решетка которых менее устойчива, чем у ГА. Такими соединениями могут быть, например, двойные фосфаты типа $\text{Ca}_{3-x}\text{M}_{2x}(\text{PO}_4)_2$ ($\text{M}=\text{Na}, \text{K}$) с ренанитоподобной структурой, априори менее прочной, чем ГА. Дополнительным инструментом варьирования резорбционных свойств является изменение состава: при увеличении x , уменьшается отношение Ca/P. Osteoconductive свойства определяются наличием связанной системы макропор (размером не менее 100 мкм). При этом керамический каркас, обрамляющий макропоры, должен обладать определенной архитектурой, позволяющей при заданной доле пор: а) максимизировать проницаемость; б) максимизировать механические характеристики, такие как прочность, жесткость; в) формировать поверхность, к которой могли бы прикрепляться, а затем делиться и дифференцироваться клетки остеогенного типа. Из данной цели вполне логично вытекают задачи работы, связанные с исследованием процессов фазообразования и установлением фазовых отношений в субсолидусной области квазибинарных разрезов $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 - \text{CaMPO}_4$ систем $\text{CaO} - \text{M}_2\text{O} - \text{P}_2\text{O}_5$ (где $\text{M}=\text{Na}, \text{K}$); получением керамических материалов на основе $\text{Ca}_{3-x}\text{M}_{2x}(\text{PO}_4)_2$ ($x=0\div 1$, $\text{M}=\text{Na}, \text{K}$) и оценкой влияния полиморфного превращения на возможность получения прочной керамики и на ее резорбируемость. Также в качестве задач для решения в работе были: разработка способов получения макропористой osteoconductive керамики со специальной архитектурой методами трехмерной (3D-) печати; оценка резорбируемости избранных составов керамики $\text{Ca}_{(3-x)}\text{M}_{2x}(\text{PO}_4)_2$ в растворяющей среде при различных значениях pH; проведение прочностных испытаний макропористых имплантатов и выборочных медико-биологических испытаний.

Цель и задачи работы, способы решения и полученные результаты свидетельствуют о том, что диссертация П.В. Евдокимова, вносит существенный экспериментальный и теоретический вклад в актуальное направление современных исследований резорбируемых биоматериалов.

Структура диссертации достаточно традиционна. Она включает введение, три основные части (обзор литературы, экспериментальная часть, результаты и их обсуждение), выводы, список литературы из 138 наименований. Работа изложена на 145 страницах.

Введение является первым разделом диссертации, в котором обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи работы, научная новизна и практическая значимость исследования.

Вторая часть посвящена изложению современных представлений о структуре, составе и свойствах костной ткани; описаны также основные

кристаллохимические особенности апатитов, приведены данные по фазовым равновесиям ортофосфатов кальция и краткие характеристики соединений. В обзоре приводятся основные методы синтеза фосфатов кальция. Рассмотрены различные методы получения макропористой керамики, в том числе подходы с использованием различных технологий трехмерной печати для создания керамических материалов с заданной архитектурой; подробно разобраны преимущества и недостатки каждого метода. Отдельно рассмотрен вопрос о выборе оптимальной архитектуры остеокондуктивной керамики и различные подходы к его решению. В заключительном разделе обзора обсуждены методы оценки биоактивности материалов. Автору удалось осветить огромный материал, вычленив главное, более достоверное, наиболее приближающееся к задачам диссертационной работы. В этом смысле литературный обзор по своему содержанию и форме представляет большой самостоятельный интерес. Обзор завершается выводами из анализа литературы, которые обосновывают постановку и структуру работы.

Третья часть посвящена методическим аспектам исследования. Описаны методики твердофазного синтеза двойных фосфатов кальция и щелочных металлов. Детально описаны апробированные способы получения компактных материалов из синтезированных порошков. Достаточно подробно описаны методы исследования, среди которых рентгенографические методы при различных температурах, большая группа электронная микроскопия, ИК-спектроскопия, дифференциально-термический и термогравиметрический метод с масс-спектрометрией отходящих газов, дилатометрия, механические испытания, биологические тесты, всего 15 различных методов исследования. Приведенные описания методов дают полное представление о современном уровне приборной базы, что обеспечило надежность полученных данных и свидетельствует о комплексном подходе к исследованию сложных объектов.

Четвертая часть содержит результаты, полученные в ходе диссертационного исследования и их обсуждение. Эта наибольшая по объему часть, она составляет половину диссертации в целом. В данном разделе описаны результаты исследований порошкообразных образцов двойных фосфатов кальция и щелочных металлов, синтезированных твердофазным способом. Обоснованы исходные реагенты, а также подобраны оптимальные условия для получения данных материалов. Затем в данном разделе подробно исследован полиморфизм крайних составов квазибинарных разрезов $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ - CaKPO_4 от $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ - CaNaPO_4 . После уточнения фазовой диаграммы $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ - CaNaPO_4 , описано построение системы $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ - CaKPO_4 , информации по которой в литературе не было найдено. Проведенная термодинамическая оценка растворимости основных кристаллических фаз в изучаемых системах, хорошо согласуется с

полученными в дальнейшем экспериментальными данными по растворимости изучаемых материалов. Исследование прочностных характеристик керамических материалов на основе двойных фосфатов кальция и щелочных металлов и их биоактивных свойств в ходе испытаний *in vitro* позволило сузить круг до конкретных соединений с максимальным содержанием высокотемпературных фаз. На основе выбранных составов были получены высокопористые керамические материалы со специальной архитектурой с использованием различных технологий трехмерной печати. В результате были получены механические характеристики полученных керамических каркасов, а также была исследована их растворимость. Биологические исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что данные материалы являются биосовместимыми и могут быть использованы в качестве материалов для восстановления поврежденной костной ткани.

Все полученные результаты обладают как фундаментальной новизной, так и практической направленностью.

К наиболее научно значимым и новым результатам относятся

- впервые показанные основные отличия системы $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ - CaKPO_4 от $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ - CaNaPO_4 , заключающиеся в смещении невариантных равновесий в область более высоких температур, в замедлении фазовых превращений, а также в отличной от натриевого аналога структуре низкотемпературной β - CaKPO_4 .
- замедленное фазовое превращение α/β -ренанит в материалах на основе $\text{Ca}_{(3-x)}\text{M}_{2x}(\text{PO}_4)_2$ с $\text{Ca}/\text{M} > 1$ позволяет стабилизировать высокотемпературную фазу α -ренанита и снизить растрескивание керамики.
- методы 3D-печати впервые позволили получить образцы макропористой керамики на основе двойных фосфатов кальция и щелочных металлов с архитектурой Кельвина, обеспечивающей остеокондуктивность.
- полученная керамика, содержащая фазы на основе α - CaMPO_4 , обладает высокой растворимостью, что подтверждает принятую в работе стратегию повышения резорбируемости вследствие снижения энергии кристаллической решетки (увеличения мольного объема).

К конкретным практически значимым результатам относятся

- предложенные методики твердофазного синтеза двойных фосфатов кальция и щелочных металлов с указанием исходных веществ, температуры и времени синтеза;
- установленные основные параметры процесса стереолитографии кальцийфосфатных суспензий, которые позволили создать керамические имплантаты с заданным размером макропор (от 50 мкм),

общей пористостью 70-80% и достаточной механической прочностью (до 10 МПа);

- разработанные материалы состава $\text{Ca}_{(3-x)}\text{M}_{2x}(\text{PO}_4)_2$ ($x=0\div 1$, для $\text{M}=\text{Na}$ и $x=0\div 0,7$ для $\text{M}=\text{K}$) являются биосовместимыми с культурой клеток фибробластов человека и могут быть использованы в работах по тканевой инженерии в качестве керамических матриц.

Обращает на себя внимание большой объем экспериментальной работы, выполненной Евдокимовым П.В. При этом исследования выполнены с использованием комплекса современных методов, включающих рентгенографический анализ, растровую электронную микроскопию, рентгеноспектральный микроанализ, ИК-спектроскопию, методы термического анализа, в том числе ИК-анализ и масс-спектрометрия выделяющихся газов, дилатометрия, ионометрию растворов, автоматическое титрование, определение светочувствительности и глубину полимеризации высококонцентрированных суспензий двойных фосфатов кальция и щелочных металлов, определение таких характеристик порошков, как распределение частиц по размерам, механические испытания, биологические испытания *in vitro* и *in vivo*.

Комплексный подход и широкий спектр физико-химических методов исследования определяют несомненную научную новизну работы, надежность полученных результатов, обоснованность выводов, сделанных на их основе.

Из приведенного анализа содержания диссертации непосредственно следует высокая оценка **научной значимости** диссертации П.В. Евдокимова как фундаментального исследования, в котором получены новые экспериментальные данные о процессах фазообразования двойных фосфатов кальция и щелочных металлов, взаимосвязи условий его получения, состава, структуры, морфологии, прочности, растворимости в модельных средах и биологических свойств. Безусловна и **практическая значимость** диссертации П.В. Евдокимова, в которой получены результаты, необходимые для разработки технологии получения резорбируемых кальцийфосфатных материалов. Полученные данные **надежны и достоверны**. Интерпретация, основные выводы и заключения, полностью обоснованы.

Следует отметить, что диссертация хорошо оформлена, написана четко и лаконично, ясно прослеживается логика исследования, иллюстративный материал в целом информативен. Работа в целом является тщательно подготовленным, аккуратно проведенным, законченным научным исследованием.

По тексту работы возникают некоторые вопросы и замечания:

1. Автор в работе для расчета энергии активации реакции использовал политермический метод нагрева с разными скоростями. Автор

указывает, что были использованы четыре скорости нагрева. В тоже время в приложении (рис.2 и 3) для расчета энергии активации фигурируют три скорости нагревания. Следует также отметить, что при использовании нескольких скоростей политермического нагревания расчет энергии активации можно проводить без привлечения модельных представлений (Неорг. материалы, 1996, Т. 32, № 2). Автор же в своих расчетах использовал несколько модельных представлений.

2. При построении фазовой диаграммы $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ - CaKPO_4 были получены рентгенографические данные для фазы "X". Рентгенограмма была полностью проиндексирована в рамках пространственной группы $R\bar{6}_3/m$, однако полное решение структуры в работе не было представлено, в этой связи возникает вопрос о дополнительных аргументах в пользу такого предположения.

3. В работе изучена механическая прочность высокопористых керамических материалов с заданной архитектурой на основе двойных фосфатов кальция и щелочных металлов, при этом максимальная прочность полученных материалов достигала 10 МПа. Однако из работы осталось не совсем понятным, какой прочностью должны обладать материалы для регенерации костной ткани, для этого можно было бы сопоставить полученные результаты с механическими характеристиками реальной костной ткани.

4. В диссертационной работе при получении макропористой керамики с заданной архитектурой на основе двойных фосфатов кальция и щелочных металлов, полученных с использованием стереолитографии, был оптимизирован процесс удаления полимерной составляющей в ходе температурной обработки. Для этого было использовано программное обеспечение Thermokinetics (Netzsch, Германия). Данный подход позволяет рассчитать температурную программу, с помощью которой можно контролируемо удалять органические компоненты без повреждения микроструктуры изготавливаемого образца, а также кардинально сократить время температурного воздействия на образцы, что в дальнейшем может положительно отразиться на технологическом процессе получения макропористой керамики с заданной архитектурой. К сожалению, в работе не сделан акцент на детали работы с данной программой, однако более детальное описание данного метода позволило бы читателю подробнее ознакомиться с данным подходом.

5. В работе в ряде случаев отсутствуют сведения о погрешности получаемых результатов.

Приведенные замечания не отражаются на общей положительной оценке диссертации, выполненной как тщательное фундаментальное исследование, решающее важные задачи химии твердого тела и

неорганической химии.

Содержание диссертации П.В. Евдокимова отражено в публикациях, представленных в автореферате. Текст автореферата соответствует содержанию диссертации. Работа прошла достаточную апробацию – 12 докладов на международных и российских научных конференциях. По результатам работы опубликовано 3 статьи, в том числе, в изданиях, рекомендованных ВАК РФ, 1 патент.

Таким образом, работа П.В. Евдокимова на тему: «Двойные фосфаты $\text{Ca}_{(3-x)}\text{M}_{2x}(\text{PO}_4)_2$ ($\text{M}=\text{Na}, \text{K}$) как основа макропористой биокерамики со специальной архитектурой» обладает всеми необходимыми элементами: актуальность, достоверность, новизна, научная и практическая значимость результатов, и отвечает всем квалификационным признакам ВАК РФ для кандидатских диссертаций. Работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 № 842), и ее автор Евдокимов Павел Владимирович заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.21 – химия твёрдого тела.

Официальный оппонент – доктор химических наук, Заведующий Центром коллективного пользования Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова Российской академии наук

В.А.Кецко



22.12.2014

119991, Москва, ГСП-1, Ленинский пр-т, 31
т. 495-955-48-71 Ketsko@igic.ras.ru