



УТВЕРЖДАЮ
Директор ИХР РАН

Д.х.н. Киселев М.Г.

ОТЗЫВ

**ведущей организации Института химии растворов им. Г.А.Крестова РАН
о диссертационной работе Папежук Марины Владимировны
«Синтез, строение, свойства микрокристаллических гидроксиапатитов и
композитных материалов на их основе»,
представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по
специальности 1.4.1 неорганическая химия**

1.Актуальность исследования

Инженерия костной ткани с использованием гибридных материалов и композитов на основе биосовместимых полимеров и гидроксиапатита является перспективным подходом к лечению травм костей. Гидроксиапатит - биоматериал, имитирующий минеральный состав костей и зубов позвоночных. Вместе с тем, присущая гидроксиапатиту хрупкость ограничивает его использование в условиях, предполагающих нагрузку. Для решения этой проблемы гидроксиапатит используется в сочетании с некоторыми полимерами в форме биокомпозитных имплантатов. В литературе описаны результаты испытаний композитов с хитозаном, коллагеном, целлюлозой, фиброином шелка, альгинатом, а также на основе синтетических полимеров поликапролактона, поли(молочной-гликолевой) кислоты, полиэтиленгликоля, полимолочной кислоты и полиуретана. Выбор нанокомпозитов имеет решающее значение для анализа жизнеспособных стратегий лечения регенерации костной ткани. Однако на сегодняшний день этот выбор недостаточно обеспечен новыми результатами, что требует расширения объектов исследований, испытания новых типов полимеров, нано- и микрокристаллических гидроксиапатитов, а также действия разнообразных биологически активных присадок в виде ионов d-металлов и соединений включения на основе циклодекстринов, повышающих антибактериальную эффективность композитов. Представляет существенный интерес изучение особенностей влияния новых типов материалов на основе волокнистых структур композитов полимеров с гидроксиапатитом на их использование в регенеративной медицине. Метод электропрядения является перспективным процессом для создания синтетических аналогов костей с биомиметическими структурами. С его помощью возможно получение нано- и микроструктурированных волокон с уникальными характеристиками, такими как легкость, большое отношение площади поверхности к объему и исключительная пористость.

Диссертационная работа Папежук Марины Владимировны является актуальной, поскольку посвящена разработке метода синтеза гидроксиапатитов, получению методом электроформования волокнистых композитных материалов, содержащих гидроксиапатит, гидроксиапатит в композиции с биологически активным комплексным соединением на основе функционализированного β -циклодекстрина, а

также ион-замещенные гидроксиапатиты, обладающие местным антибактериальным действием. Диссертационное исследование выполнялось при поддержке Министерства науки и образования РФ (проект государственного задания FZEN-2023-0006) с использованием научного оборудования НОЦ ЦКП «Диагностика структуры и свойств наноматериалов» и ИЛ УНПК «Аналит» ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет».

2. Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Новизна диссертационной работы, выполненной Папезжук Мариной Владимировной, заключается в том, что автором впервые проведено комплексное исследование, включающее разработку метода получения наноразмерного гидроксиапатита и ион-замещенных гидроксиапатитов, в которых ион кальция замещен на ионы Cu^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{3+} , синтеза моно-6-S-меркаптоникотиноил- β -циклодекстрина и его комплекса с катионом Cu^{2+} . Методом электроформования получены волокнистые композиционные материалы гидроксиапатита и его ион-замещенных форм, в которых ион кальция замещен на ионы Cu^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{3+} , с поливиниловым спиртом и поливинилпирролидоном. Получен набор физико-химических и биологических характеристик, демонстрирующих пригодность разработанных материалов в качестве моделей заменителей костной ткани.

3. Обоснованность и достоверность научных положений и выводов.

Научные результаты, полученные в диссертации М.В. Папезжук, являются обоснованными, поскольку они базируются на критическом анализе результатов предшествующих работ других авторов, опираются на результаты собственных систематических исследований, проведенных с применением современных методик на высокоточном оборудовании с высокой воспроизводимостью результатов экспериментов. Достоверность проведенных исследований подтверждается соответствием результатов, полученных в работе, современным представлениям в области материаловедческих аспектов создания синтетических аналогов костной ткани и неорганической химии фосфатов кальция. Общие выводы по диссертации, приведенные в заключении, отражают основные результаты исследований автора. Результаты диссертационного исследования нашли отражение в 22 научных публикациях. В их числе 5 статей, опубликованных в журналах, индексирующихся в международных базах данных Web of Science и Scopus, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации и тезисы 17 докладов, представленных на различных научных конференциях. К работе прилагается свидетельство о государственной регистрации базы данных.

4. Значимость для науки и практики результатов, полученных автором диссертации.

Вклад результатов диссертации в науку заключается в том, что в ней обоснованы и апробированы подходы для получения волокнистых композитных материалов, содержащих гидроксиапатит, гидроксиапатит в композиции с биологически активным комплексным соединением функционализированного β -циклодекстрина. В целом результаты работы соответствуют паспорту специальности 1.4.1 неорганическая химия по направлениям: 1. Фундаментальные основы получения объектов исследования

неорганической химии и материалов на их основе; 5. Взаимосвязь между составом, строением и свойствами неорганических соединений. Неорганические наноструктурированные материалы.; 8. Моделирование процессов, протекающих в окружающей среде, растениях и живых организмах, с участием объектов исследования неорганической химии. Результаты исследования применяются при проведении практических занятий по дисциплине «ИК- и КР-спектроскопия неорганических и координационных соединений» на кафедре общей, неорганической химии и информационно-вычислительных технологий в химии ФГБОУ ВО «КубГУ». Апробированные в диссертации новые подходы для получения волокнистых полимерных материалов, содержащих в структуре гидроксиапатит представляют интерес при разработке технологии формирования искусственной костной ткани.

5. Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации. Результаты и выводы диссертационной работы М.В. Папежук могут быть рекомендованными к использованию в следующих научных и образовательных организациях, занимающихся практическими исследованиями и разработками в области моделирования костной ткани: Институт физики прочности и материаловедения СО РАН, Томский политехнический университет, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Воронежский государственный университет, Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН.

6. Общая оценка диссертационной работы (с замечаниями).

Диссертационная работа построена в традиционной манере и содержит следующие разделы: Введение, Литературный обзор, Экспериментальная часть, Обсуждение результатов, Заключение, Список использованных источников и Приложение. Рассмотрим содержание разделов.

Литературный обзор. Критический анализ научной литературы, проведенный М.В. Папежук, направлен на изучение достижений в области получения покрытий из материалов на основе гидроксиапатита на поверхности имплантов. Особое внимание диссертант уделяет получению ион-модифицированных гидроксиапатитов, которые имеют важное значение. Ионмодифицированные гидроксиапатиты более близки к природному гидроксиапатиту, который содержится в человеческой кости. Это сходство в химическом составе и морфологии может улучшить биосовместимость и интеграцию с живыми тканями. Введение различных ионов, таких как Na^+ , Zn^{2+} , Mg^{2+} , и других, может значительно улучшить механические свойства и прочность материалов на основе гидроксиапатита, могут придавать гидроксиапатиту дополнительные функциональные свойства, такие как антимикробная активность или способность к ионному обмену, что может быть полезно для доставки лекарств. Отмечено, что ряд соединений включения на основе циклодекстринов, обладает собственной антибактериальной активностью и антибактериальными свойствами молекул гостей. Значительное внимание автор диссертации уделила анализу методов формовки волокнистых структур методом электропрядения. Подчеркивается важность

достижения высоких показателей механической прочности у таких композитов. В целом литературный обзор занимает 40 страниц машинописного текста или 25% содержательной части работы. Список цитируемых источников содержит 275 наименований работ, опубликованных в основном, в текущем столетии. К недостатку данного раздела можно отнести слабую проработку патентной литературы (всего один процитированный патент, хотя патентование в исследуемой области ведется очень интенсивно). Также недостатком является отсутствие обоснования выбора используемых полимеров (ПВС, ПВП) для создания биоматериалов.

Раздел «Экспериментальная часть» содержит описание использованных в диссертационной работе материалов, оборудования и методов исследования. Он занимает 14 листов печатного текста, или 9% от общего объема диссертации. В главе рассмотрены условия синтеза гидроксиапатита кальция как с полимерными добавками (ПВП, ПВС), так и без них, а также получение наноразмерного гидроксиапатита из лактата кальция и оксиэтилидендифосфоновой кислоты. Также описаны методы синтеза ион-замещенных гидроксиапатитов и комплексного соединения 2-(β-циклодекстрин) пиридин-3-карбоновой кислоты с Cu^{2+} . Представлена информация о физико-химических методах исследования, использованных для определения состава и структуры полученных соединений, а также их физических свойств. Кроме того, описана методика электроформования полимерных волокон с добавлением полученных веществ. В качестве замечания по этому разделу можно отметить отсутствие информации о степени чистоты синтезированных соединений, в частности, производных циклодекстрина.

Раздел «Обсуждение результатов» в диссертации представлен в форме протоколов исследования синтезированных материалов с помощью празнообразных физико-химических методов. Этот раздел занимает 53 листа печатного текста с рисунками и таблицами, что составляет 63% содержательной части работы. В диссертации рентгенофазовый анализ использовался для определения фазового состава полученных образцов гидроксиапатита. Методом Вильямсона-Холла была проведена оценка размера кристаллитов и микронапряжений в кристаллической решетке образцов гидроксиапатита. Для определения элементного состава соединений применялся метод рентгеноспектрального энергодисперсионного анализа. Исследование морфологии поверхности проведено с использованием растровой электронной микроскопии. Гистограмма распределения частиц по размерам построена с помощью программного продукта ImageJ 1.52u. Наличие функциональных групп в образцах гидроксиапатита, функционализация β-циклодекстрина и комплексообразование были исследованы методом ИК спектроскопии. Строение органических лигандов установлено методом ЯМР спектроскопии. Для определения вида координационного узла (полиэдра) Cu(II) -2-(β-циклодекстринсульфанил) пиридин-3-карбоксилата применен метод ЭПР спектроскопии. Растворимость порошков гидроксиапатита была оценена по суммарному содержанию ионов Ca^{2+} в физиологическом растворе. Методом трилометрического титрования исследовано формирование кальций-фосфатного слоя в растворе SBF. Определение краевого угла смачивания композитных волокон и компонентов проводили с использованием

цифрового оптического видеомикроскопа Supere yes T004 250X-2000X USB 5.0 MP. Анализ антибактериальной активности in vitro для синтезированных образцов гидроксиапатитов и МНК, 2-(β-циклодекстрин-сульфанил) пиридин-3-карбоновой кислоты, 2-(β-циклодекстринсульфанил) пиридин-3-карбоновой кислоты с Cu^{2+} проводился в Южном федеральном университете. В целом автором диссертации выполнен большой объем синтетической работы и проведены измерения с помощью современных аппаратных методов, что позволило получить детальную информацию о структуре, морфологии наночастиц и покрытий из композитов на основе гидроксиапатита, а также о ряде физико-химических свойств полученных соединений. Вместе с тем, необходимо отметить, что на наш взгляд, в работе не хватает результатов о характеристике физико-механических свойств полученных материалов. Автором не были проведены измерения механических характеристик композитов гидроксиапатита с полимерами (прочность при растяжении-сжатии). Это позволило бы обоснованно связать свойства полученных моделей костной ткани с их структурой и подтвердить правильность выбора полимерных связующих. Успешное проектирование имплантата для замены скелетной ткани требует знания структуры и механических свойств кости, а также понимания того, каким образом трансплантаты внедряются в тело. Для этого требуется проведение механического и гистологического анализа матрицы, изготовленной этим методом, доказывающего, что она структурно и механически подобна губчатой кости. В случае создания композитных заменителей костной ткани необходимо управлять пористостью материала. Автором приведены данные о пористой структуре и морфологии поверхности композитов гидроксиапатита, однако размеры пор в полученных материалах лежат в диапазоне 100 нм, что недостаточно для прорастания в них клеток.

Также по работе возникли некоторые частные вопросы и замечания. Например, при формовке композитов частицы гидроксиапатитов равномерно распределены на волокнах поливинилового спирта, в то время как в случае использования поливинилпирролидона гидроксиапатит оказывается внутри волокон. В чем заключается физическая природа данного эффекта? Не обоснована роль производного β-циклодекстрина в разработке рассматриваемых в работе материалов. Информацию о синтезе и характеристике исходных 6-О-монотозил-6-диокси-β-циклодекстрина и 2-меркаптоникотиновой кислоты, изложенную в подразделе 3.2.1., корректнее было бы представить в Экспериментальной части работы. В таблице 8 и на рисунке 49 отсутствует величина погрешности измерения. В автореферате раздел «Научная новизна результатов исследования», приведенный на шестой странице, повторяется на седьмой, вывод 5 не отражен в полном объеме в тексте автореферата. В целом диссертация и автореферат не лишены опечаток. Имеются неудачные выражения и словосочетания.

7. Заключение.

Отмеченные недостатки не снижают общего положительного впечатления от выполненного М.В. Папезук М.В. исследования, а вопросы и замечания могут быть использованы для дальнейшего развития работ в данной области.

Оценивая содержание диссертации в целом, можно сказать, что представленная работа расширяет знания о фундаментальных основах синтеза наноразмерных гидроксиапатитов и обобщает информацию о структурных и функциональных свойствах биорезорбируемых полимерных материалов на основе гидроксиапатитов. Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации.

В целом диссертация Папежук Марины Владимировны «Синтез, строение, свойства микрокристаллических гидроксиапатитов и композитных материалов на их основе» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой содержится решение актуальной научной задачи, связанной с выявлением закономерностей формирования нано- и микроструктурированных волокон композитов на основе гидроксиапатита в качестве заменителей костной ткани, что имеет существенное значение для неорганической химии и материаловедения. По актуальности изученной проблемы, научной новизне, практической и теоретической значимости полученных результатов, их достоверности и обоснованности выводов работа Папежук Марины Владимировны соответствует требованиям п.п. 9-11, 13, 14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (со всеми последующими изменениями), а ее автор Папежук Марина Владимировна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.1. Неорганическая химия.

Диссертация и автореферат заслушаны и обсуждены на заседании научного семинара «Физическая химия растворов и флюидов» федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт химии растворов им. Г.А. Крестова Российской академии наук» 27 мая 2025 года, протокол № 4.

Отзыв составил:

Заведующий научно-исследовательским отделом "Научные и технологические основы получения функциональных материалов и нанокompозитов", доктор химических наук, профессор Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт химии растворов им. Г.А. Крестова» Российской академии наук

 Агафонов Александр Викторович

«27» 05 2025 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт химии растворов им. Г.А. Крестова» Российской академии наук

Почтовый адрес: 153045, Россия, г. Иваново ул. Академическая, д. 1

Рабочий телефон: 8 (4932) 33-62-59

Электронный адрес: ava@isc-ras.ru

Я, Агафонов Александр Викторович, даю согласие на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета, и их дальнейшую обработку.

 Агафонов Александр Викторович