

УТВЕРЖДАЮ

И. о. проректора по научной и инновационной
деятельности Национального исследовательского
Томского государственного университета,
доктор физико-математических наук, профессор

Ворожцов Александр Борисович

« 14 » ноября 2023 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о диссертационной работе Макаровой Светланы Витальевны
«Исследование структуры и свойств механохимически синтезированных апатитов
с катионным и анионным замещением», представленной на соискание ученой степени
кандидата химических наук по специальности 1.4.15. Химия твердого тела

Актуальность темы диссертационного исследования

Гидроксиапатит является главным минеральным компонентом костной и зубной тканей человека и животных. Благодаря этому, гидроксиапатит и его производные широко применяются в челюстно-лицевой хирургии и ортопедии для восстановления дефектов костных и зубных тканей, а также при производстве имплантатов. Введение ионов-заместителей позволяет изменять свойства апатита. Известно, что введение в структуру гидроксиапатита таких ионов, как цинк или лантан, придает материалу антибактериальные и противовоспалительные свойства, введение ионов железа, цинка или лантана ускоряет пролиферацию клеток остеобластов и улучшает адгезию синтетического материала к биологической костной ткани. Введение силикат-иона в структуру гидроксиапатита улучшает механические свойства материала, введение ионов лантана повышает прочностные характеристики материала.

Гидроксиапатит получают различными жидкофазными и твердофазными методами. Среди которых можно выделить механохимический метод, который имеет ряд существенных достоинств, таких как простота в исполнении, низкая времязатратность, отсутствие побочных продуктов. Метод не требует участия растворителей, а, следовательно, нет необходимости в контроле pH, не требует стадий отчистки и сушки. Данный способ эффективен при синтезе гидроксиапатита с различными вариантами одинарного замещения.

В связи с этим диссертационное исследование, посвященное механохимическому синтезу катион-анион-замещенного апатита и комплексное изучение структурных характеристик и свойств, является актуальным.

Научная новизна

В диссертационной работе впервые проведен механохимический синтез лантан-силикат-, цинк-силикат- и железо-силикат-замещенных апатитов с равной концентрацией

катион-анионного замещения. Показано комплексное влияние ионов-заместителей на структурные характеристики апатита, термическую устойчивость материала и биологические свойства. Для цинк-силикат- и железо-силикат-замещенных апатитов определен предел замещения при механохимическом синтезе равный $x = 1$. Впервые показано, что одновременное введение ионов лантана и силикат-аниона в структуру апатита приводит к увеличению параметров элементарной ячейки апатита; одновременное введение ионов цинка и силиката приводит к уменьшению параметра a и увеличению параметра c ; одновременное введение ионов железа и силиката приводит к увеличению параметров a и c . Впервые показано, что одновременное введение катионов лантана и силикат-аниона в структуру апатита увеличивает термическую стабильность материала до 1400°C , а в случае цинк-силикат- и железо-силикат-замещенных апатитов термическая стабильность падает до $650\text{--}800^{\circ}\text{C}$ и $600\text{--}700^{\circ}\text{C}$, соответственно. Впервые проведены *in vitro* исследования биологических свойств лантан-силикат-, цинк-силикат- и железо-силикат-замещенных апатитов. Впервые проведены исследования микротвердости лантан-силикат-замещенных апатитов.

Структура и содержание диссертации

Диссертация состоит из введения, шести глав, заключения, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Полный объем диссертации составляет 140 страниц, включая 27 таблиц и 67 рисунков. Библиографический список содержит 245 ссылок.

Во **введении** отражена актуальность темы диссертационной работы, указаны цель и задачи исследования, описаны научная новизна, методология и методы исследования, определена теоретическая и практическая значимость результатов исследования, сформулированы основные положения, выносимые на защиту, а также представлены сведения о личном вкладе автора и об апробации результатов.

Первая глава представляет собой обзор литературы о структуре и свойствах гидроксипатита, а также о возможных типах ионного замещения и влиянии ионов-заместителей на структуру и свойства апатита. Приведено сравнение различных методов получения незамещенного гидроксипатита и с различными катионными и анионными замещениями. На основе представленного обзора обосновывается выбор направления исследования с логической цепочкой основных задач, направленных на достижение сформулированной цели.

Во **второй главе** описан метод механохимического синтеза незамещенного гидроксипатита и с катион-анионным замещением. Приведены сведения об использованных реагентах и оборудовании. Перечислены физико-химические методы исследования, использованные для анализа полученных материалов: рентгенофазовый анализ, определение параметров кристаллической структуры с использованием метода Ритвельда, ИК-спектроскопия, сканирующая и просвечивающая электронная микроскопия, методы *in vitro* исследований, определение микротвердости по методу Виккерса.

Третья глава посвящена механохимическому синтезу лантан-силикат-замещенных апатитов $\text{Ca}_{10-x}\text{La}_x(\text{PO}_4)_6-x(\text{SiO}_4)_x(\text{OH})_{2-x}\text{O}_{x/2}$, $\text{Ca}_{10-x}\text{La}_x(\text{PO}_4)_6-x(\text{SiO}_4)_x\text{O}$, исследованию их

структуры и свойств. Установлено оптимальное время для получения лантан-силикат-замещенного апатита в планетарной мельнице АГО-2 равное 40 мин. Показана возможность получения механохимическим методом лантан-силикат-замещенного апатита со степенью замещения до $x = 6$. Данный тип замещения приводит к увеличению параметров элементарной ячейки и ее объема. С помощью высокотемпературного отжига показано, что одновременное введение ионов лантана совместно с силикат-анионом в структуру апатита приводит к увеличению термической стабильности материала до 1400 °С, что на 200 °С выше, чем у незамещенного гидроксипатита. Методом Ритвельда показало, что ионы лантана преимущественно занимают позицию Ca2 со смещением к кислороду на оси c . Приведены результаты исследования свойств лантан-силикат-замещенных апатитов, показано увеличение микротвердости апатита при данном типе замещения, исследования *in vitro* показали, что лантан-силикат-замещенный апатит является биосовместимым материалом.

Четвертая глава посвящена механохимическому синтезу цинк-силикат-замещенных апатитов $\text{Ca}_{10-x}\text{Zn}_x(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{SiO}_4)_x(\text{OH})_{2-x}$, исследованию их структуры и свойств. Определен предел замещения при механохимическом синтезе равный $x = 1$. Показано, что введение катионов цинка и силикат-аниона приводит к уменьшению параметра a и увеличению параметра c . На основании полученных данных по методу Ритвельда показано, что ионы цинка занимают обе позиции Ca1 и Ca2, с небольшим преимуществом в позиции Ca2. Ионы цинка приближены к кислороду тетраэдра. Силикатные группы замещают фосфатные. Полученный ионный состав цинк-силикат-замещенных апатитов близок к заданному. Показано уменьшение термической стабильности гидроксипатита при одновременном введении ионов цинка и силикат-аниона до 650 – 800 °С. На основании результатов исследований *in vitro* установлено, что цинк-силикат-замещенный гидроксипатит с замещением $x = 0,2$ обладает наилучшими свойствами.

Пятая глава посвящена механохимическому синтезу железо-силикат-замещенных апатитов $\text{Ca}_{10-x}\text{Fe}_x(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{SiO}_4)_x(\text{OH})_{2-x}\text{O}_{x/2}$, исследованию их структуры и свойств. Определен предел замещения при механохимическом синтезе равный $x = 1$. Показано, что введение ионов железа и кремния в структуру апатита увеличивает параметры решетки a и c и уменьшает размер кристаллитов. Методом Ритвельда определены координаты атомов и их заселенности, показано, что ионы железа замещают обе позиции кальция в структуре апатита с преобладанием в позиции Ca2. Установлено, что ионы железа, располагающиеся в позиции Ca2, смещаются к кислороду тетраэдра, отдаляясь от оси c и приближаясь к кислороду тетраэдра. По результатам термического анализа установлено, что введение катионов железа и силикат-аниона в структуру гидроксипатита приводит к уменьшению термической стабильности апатита до 600 – 700 °С. На основании результатов исследований *in vitro* установлено, что железо-силикат-замещенный гидроксипатит является биосовместимым материалом и наилучшими свойствами обладает образец с концентрацией ионов-заместителей $x = 0,2$.

В **шестой главе** представлено сравнение полученных данных по катион-анион-замещенным апатитам. На основании проведенного сравнительного анализа были сформулированы основные выводы работы.

Таким образом, диссертационная работа Макаровой С.В. представляет комплексное завершённое исследование, выстроенное логически верно, показано обоснование выбора

объектов исследования, сформулированы цели, основные задачи и методы для их достижения, представлены описания проведенных исследований и анализ полученных результатов. Сформулированные выводы последовательно отражают основные результаты исследования и соответствуют поставленным задачам.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость работы заключается в установлении фундаментальных закономерностей влияния химической природы и концентрации вводимых ионов-заместителей на кристаллическую структуру и свойства апатита.

Практическая значимость работы определяется найденными условиями механохимического синтеза апатитов с двойным замещением, которые могут использоваться для производства биорезорбируемых гранул и керамических имплантатов. Показана необходимость увеличения времени механохимической обработки смеси исходных реагентов при увеличении концентрации вводимых ионов-заместителей. Показаны ограничения в концентрации вводимых ионов-заместителей при двойном замещении в структуре гидроксиапатита на ионы лантана, или цинка, или железа совместно с силикат-анионом. Установлено, что полученные серии образцов биосовместимы и перспективны для применения в хирургии при восстановлении костных тканей. Апатит с двойным замещением на ионы лантана и силикатную группу обладает более высокой термической стабильностью и микротвердостью по сравнению с незамещенным гидроксиапатитом, поэтому может использоваться для изготовления керамических изделий и покрытий металлических имплантатов высокотемпературными методами. Гидроксиапатиты, имеющие замещение на ионы цинк и силикат, а также железо и силикат, обладают низкой термической устойчивостью, поэтому могут быть использованы для изготовления биорезорбируемых порошков, пористых гранул или паст.

Результаты исследований, представленные в диссертационной работе, могут быть использованы в научно-исследовательских организациях, занимающихся изучением гидроксиапатита для дальнейшего медицинского применения в качестве покрытий металлических имплантатов, изготовления керамических 3D-изделий и пористых гранул, в частности: Новосибирском научно-исследовательском институте травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна Минздрава России; Национальном исследовательском Томском политехническом университете; Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова; Институте металлургии и материаловедения им. А.А. Байкова РАН (Москва); Белгородском государственном национальном исследовательском университете.

Достоверность результатов

Достоверность полученных научных результатов обеспечена использованием комплекса современных методов анализа состава и структуры материалов, воспроизводимостью результатов, применением статистической обработки данных, а также соответствием результатов, полученных с помощью различных аналитических методов.

Апробация работы и публикация результатов

Основное содержание работы опубликовано в 9 научных статьях в рецензируемых научных изданиях, из них 8 индексируются в международных базах данных Web of Science и Scopus, а также представлено на профильных международных и российских научных конференциях.

Степень обоснованности научных положений и выводов, сформулированных в диссертации

Все научные положения и выводы, представленные в диссертационной работе, сформулированы грамотно и четко и в полной мере отображают результаты диссертационной работы.

Работа обладает единством, ее структурные части (главы) хорошо взаимосвязаны друг с другом, выводы сделаны на основе достоверных экспериментальных данных, которые не противоречат основным научным закономерностям. Автореферат соответствует диссертационной работе, емко отражая ее суть.

Вместе с тем имеется ряд следующих замечаний и вопросов:

1. В первой задаче говорится об оптимальных условиях механохимического синтеза апатитов, однако в дальнейшем в работе не раскрывается что есть оптимум в конкретном случае.

2. В разделе 3.2.1 приведены СЭМ изображения порошков смесей исходных компонентов и до и после механической обработки для разных типов гидроксипатита, при этом в тексте приводится изменение размера частиц от 5 до 20 мкм, но не приведены гистограммы либо другие подтверждающие этот расчёт данные.

3. В работе приведены данные определения растворимости полученных материалов в дистиллированной воде, не указаны температурные условия, которые являются важными для растворимости, нет обоснования почему использована дистиллированная вода, а не буферные растворы ($\text{pH} = 7.4$) или физиологический раствор.

Сделанные замечания не снижают положительное впечатление от диссертационной работы Макаровой С.В.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа соответствует заявленной отрасли наук – химические науки и специальности 1.4.15. Химия твердого тела. Согласно паспорту специальности, область исследования соответствует пунктам 1, 2, 3, 5, 8:

1. Разработка и создание методов синтеза твердофазных соединений и материалов.
2. Конструирование новых видов и типов твердофазных соединений и материалов.
3. Изучение твердофазных химических реакций, их механизмов, кинетики и термодинамики, в том числе зародышеобразования и химических реакций на границе раздела твердых фаз, а также топохимических реакций и активирования твердофазных реагентов.

5. Изучение пространственного и электронного строения твердофазных соединений и материалов.

8. Изучение влияния условий синтеза, химического и фазового состава, а также температуры, давления, облучения и других внешних воздействий на химические и химико-физические микро- и макроскопические свойства твердофазных соединений и материалов.

Заключение

По актуальности, новизне, теоретической и практической значимости, объему проведенных исследований и уровню обсуждения полученных результатов диссертационная работа «Исследование структуры и свойств механохимически синтезированных апатитов с катионным и анионным замещением» полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям «Положением о присуждении ученых степеней» (Раздел II, пункты 9–11, 13, 14), утвержденном постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 (в действующей редакции), а ее автор – Макарова Светлана Витальевна – заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.15. Химия твердого тела.

Отзыв обсужден и одобрен на объединенном научном семинаре химического факультета с участием кафедры природных соединений, фармацевтической и медицинской химии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет» (протокол № 25 от 02 ноября 2023 г.).

Отзыв ведущей организации на диссертацию Макаровой Светланы Витальевны составила:

Профессор кафедры природных соединений, фармацевтической и медицинской химии, старший научный сотрудник отдела новых материалов для электротехнической и химической промышленности химического факультета ТГУ, доктор физико-математических наук (01.04.07 – Физика конденсированного состояния), доцент



Курзина Ирина Александровна
8 (913) 882-10-28, e-mail: kurzina99@mail.ru

Сведения о ведущей организации:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет»
634050, г. Томск, пр. Ленина, 36; (3822) 52-98-52; rector@tsu.ru; www.tsu.ru

Согласна на обработку персональных данных



Курзина Ирина Александровна

Подпись Курзиной И.А. заверяю

СПЕЦИАЛИСТ ПО КАДРАМ
ОТДЕЛА КАДРОВ
А. А. АРТЮХОВА



20.11.2023