

ВІДГУК

на дисертаційну роботу Ульянич Наталії Володимирівни «Формування властивостей кальцій-фосфатної кераміки для регенеративної медицини», що представлена до захисту на здобуття наукового ступеня кандидата технічних наук за спеціальністю 05.02.01 – «Матеріалознавство».

Пошук нових шляхів впливу на фазо- та структуроутворення при різних методах отримання та обробки кальцій-фосфатної кераміки та її властивостей є одною із активно розроблюваних наукових тем у світі і відповідає двом пріоритетним напрямкам розвитку науки і техніки України: «нові речовини і матеріали» та «науки про життя, нові технології профілактики та лікування найпоширеніших захворювань». Ця тема є дуже цікавою як з наукової точки зору, так і для практичного використання, зокрема у реконструктивно-відновлювальній хірургії. Тому тема дисертаційної роботи Н.В.Ульянич є безумовно актуальною.

Новизна отриманих результатів пов'язана, у першу чергу, із обґрунтованим вибором мети досліджень - виявлення закономірностей впливу технологічних параметрів обробки синтезованого нестехіометричного гідроксиапатиту та добавок до нього кремнію і срібла, на фізико-хімічні та функціональні властивості отриманих матеріалів, створення наноструктурованої композитної кальційфосфатної кераміки та дослідження її фізико-хімічних та біологічних властивостей.

У першому розділі на підставі доволі вдалого і детального огляду літератури авторка сформулювала конкретні задачі роботи, які не були раніше систематично та ґрунтовно досліджені. А саме:

1. Визначити вплив змін рН (від 7 до 4) осаду нестехіометричного гідроксиапатиту, під дією аскорбінової та лимонної кислот, на фазові, структурні та фізико-хімічні властивості після термообробки в температурному інтервалі 800-1300°C.

2. Визначити вплив легування синтезованого нестехіометричного гідроксиапатиту кремнієм на фазові, структурні зміни та фізико-хімічні властивості кальцій-фосфатної кераміки після термообробки в інтервалі температур від 800°C та 1300°C, перевірка біологічних властивостей матеріалу визначеного за результатами досліджень.

3. Дослідити фізико-хімічні та біологічні властивості кальцій-фосфатної кераміки з наноструктурованою композитною структурою.

4. Дослідити вплив структурного стану срібла та способу його введення на антибактеріальні властивості покриттів з гідроксиапатиту (ГАП).

У другому розділі систематично описано процеси отримання матеріалів для досліджень з синтезованого методом хімічного осадження нестехіометричного гідроксиапатиту, модифікованого органічними кислотами та легуваного кремнієм, отримання композитної кальцій-

фосфатної кераміки, та кальцій-фосфатної кераміки для антибактеріальних покриттів.

Описано комплексну методика досліджень, яка включала сучасні методи структурного аналізу (рентгеноструктурний та рентгенофазовий аналіз з використанням рентгенівського дифрактометра Ultima IV (Rigaku, Японія). Дослідження морфології КФК після відпалу та до і після обробки в розчині, що імітує фізіологічну рідину, під дією ультразвуку виконано за допомогою растрової електронної мікроскопії та мікроаналізу із використанням електронного мікроскопа ZEISS EVO 50XVP та системою HKL CHANNEL 5 фірми OXFORD. Хімічний склад дослідних зразків КФК визначали енергодисперсійним рентгенфлуоресцентним елементним аналізом з застосуванням експрес-аналізатору хімічного складу на приладі Expert 3L (ІНАМ, Україна).

Можна зауважити, що особливості цієї роботи полягають у тому, що в класичному матеріалознавчому трикутнику (структура-склад-властивості), у якості найбільш детально вивчених властивостей були вибрані **розчинення отриманих матеріалів та їх адсорбційна активність**.

Використані методики досліджень сприяли визначенню правильного балансу утворених фаз в отриманих біоматеріалах і, таким чином, визначенню технологічних параметрів, дотримання яких забезпечує остеоіндуктивні властивості біоматеріалів.

Для підтвердження біологічних властивостей отриманих матеріалів були проведені дослідження *in vitro* та *in vivo* в ДП «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України», в Білоцерківському національному аграрному університеті на кафедрі хірургії та хвороб дрібних домашніх тварин та ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя МОЗ України» відповідно до стандартів ДСТУ ISO 10993.

У третьому розділі слід відзначити значні результати, пов'язані із дослідженням фазового складу при відпалі осадів нестехіометричного гідроксиапатиту. З діаграми фазових рівноваг (рис 1.2), та багатьох попередніх досліджень, узагальнених, наприклад, у оглядових роботах С. В. Дорожкіна, С. М. Данильченка, а також в монографії З. З. Зимана, добре відомо, що фаза α -трикальційфосфату (α -ТКФ) виникає при високотемпературному відпалі при температурах 1200-1300 °С. Авторкою переконливо показано, що після обробки осаду органічними кислотами ця фаза виникає при температурах відпалу 800 – 950 °С, та є нанорозмірною. Внаслідок цього значно був розширений діапазон регулювання співвідношеннями трьох фаз (α -ТКФ, β -ТКФ і ГАП) в інтервалі температур від 800 °С до 1300 °С; визначено температури відпалу кальцій-фосфатної кераміки для отримання структур як більш схильних до резорбції, так і до активної взаємодії з клітинами біологічного середовища. Схожий результат отримано і для кераміки, легованої кремнієм, (рис 3.21). Водночас отримано

дані, які свідчать що при відпалі відбулося часткове заміщення фосфат іону силікат іоном.

Дослідження біологічних властивостей КФК, легованої кремнієм, з оптимальними властивостями, які були визначені за результатами комплексного дослідження фазових змін та фізико-хімічних властивостей, підтвердили її остеоіндуктивні властивості. Гістологічні дослідження *in vivo* КФК, легованої кремнієм, відпаленої на 850 °С в комбінації з плазмою крові, збагаченої тромбоцитами (PRF), показали, що регенерація кісткової тканини відбувається в більш ранні терміни, і з прямим заміщенням гранул кістковою тканиною по всьому об'єму дефекту, що не притаманно біоматеріалам не біологічного походження. Також спостерігалось утворення хряща на поверхні дефекту при використанні цієї композиції.

У четвертому розділі приведені дослідження вперше розробленого композиційного матеріалу, що складається з голчатих частинок β -ТКФ, які армують матрицю з трифазної кальційфосфатної кераміки. При розробці композитного біоматеріалу було враховано такі вимоги для створення біоматеріалу з остеоіндуктивними властивостями для регенеративної медицини:

- поліфазність;
- наноструктурованість;
- наявність взаємозв'язаної і розвиненої структури пор від нано- та мікророзміру до макророзміру (500-1000 мкм);
- можливість зберігати об'єм матеріалу до завершення процесу заміщення кістковою тканиною;
- складатись з розчинної матриці і менш розчинної армуючої складової.

Слід відмітити, що згідно з літературними даними, вже розглядалися можливості зміцнення КФК волокнами різного походження. У тому числі в роботах З. З. Зимана показана можливість зміцнення такої кераміки голчастим частинками гідроксиапатиту. Відмінністю даної роботи є те, що у якості армуючої фази використано вперше отримані голчасті кристали β -трикальційфосфату. Особливостями цієї кераміки є те, що наночастинки сфероїдної форми, розчиняючись в фізіологічному середовищі, підвищують концентрацію іонів кальцію і фосфату, при цьому збільшуються пори в композиті для подальшого вrostання регенерату в кераміку; нанопори стимулюють утворення кісткових клітин, а частинки голкуватої форми зберігають об'єм імплантаційного матеріалу, що забезпечує його надійне заміщення повноцінною кісткою і механічну міцність дефекту; сполучені мезо- та макропори забезпечують поступове заміщення матеріалу регенератом.

Дослідження поведінки матеріалу *in vivo*, проведені спільно з Ужгородським медичним університетом та ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка Національної академії медичних наук

України» підтвердили поступове заміщення матеріалу з утворенням зрілої кісткової тканини рівномірно по всьому об'єму дефекту.

У п'ятому розділі описано дослідження антибактеріальних властивостей поверхонь покриттів з гідроксиапатиту, легованого сріблом, нанесеного мікроплазмовим напиленням на титанову основу, та з гідроксиапатиту на яку нанесені наночастинки срібла плазмовим диспергуванням у вакуумі. Порівняння антибактеріальних властивостей обох видів покриттів проведено ДП "Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя" МОЗ України, які підтвердили антибактеріальну дію обох різновидів покриттів з дещо невеликими розбіжностями на відомі збудники госпітальних гнійно-запальювальних захворювань - грамнегативних (*Escherichia coli* та *Pseudomonas aeruginosa*) та грампозитивних (*Staphylococcus aureus*) бактерій.

До переваг роботи необхідно віднести те, що всі дослідження біоматеріалів завершені доклінічними дослідженнями, які підтвердили прогнозовані біологічні властивості і отримані дозвільні документи на клінічне використання матеріалів, що є впевненим доказом практичного використання результатів науково прикладних досліджень.

Автореферат та опубліковані роботи повною мірою відображають зміст дисертаційної роботи.

По роботі можуть бути зроблені наступні зауваження:

1. Деякі розділи, особливо перший, перевантажені специфічною біомедичною термінологією. Добре, що автор іноді розшифровує ці терміни. Наприклад, - трабекулярний (губчастий), життєдіяльність (проліферація), але лишається значна кількість „нерозшифрованих” виразів типу „під впливом іонного насоса клітин остеоцитарного ряду”, „неоваскуляризація”, рання судинна і остеобластична реакції” і т. п., що, принаймні для матеріалознавців, ускладнює сприйняття тексту.

2. Бажано продовжити з'ясування впливу кремнію на властивості КФК з урахуванням можливого перерозподілу кремнію між різними фазами при зміні температури відпалу. Не виключено, що немонотонний характер залежності концентрації іонів кальцію, що виділились в оцтово-ацетатний буфер з легової кремнієм КФК, від температури відпалу, рис.3.21 обумовлений саме таким перерозподілом. Хоча з практичної точки зору оптимальні умови впливу відпалу матеріалу знайдені.

3. У майбутньому варто приділити увагу отриманому в роботі непересічному результату стосовно утворення хрящової тканини при використанні композиції гідроксиапатиту, легованого кремнієм, з плазмою, збагаченою тромбоцитами. Розвиток цих досліджень може мати практичне значення для відновлення не тільки кісткової, але й хрящової тканини, що є теж важливим, та поки що невіршеним завданням.

4. У останньому розділі порівняно антибактеріальні властивості покриттів із різною технологією введення срібла в структуру. Бажано у подальшому більш детально дослідити механізми антибактеріального впливу срібла, що увійшло в кристалічну структуру гідроксиапатиту, та срібла, яке знаходиться у вигляді наночастинок, оскільки, наприклад, у першому випадку отримано суттєво кращий антибактеріальний вплив на кишкову паличку, а у другому на стафілококові бактерії. Може доцільно об'єднати ці дві технології?

Зроблені зауваження не знижують в цілому високої оцінки дисертаційної роботи, яка містить дійсно цікаві з наукової точки зору результати, що доведено до практичного використання та повністю відповідає вимогам пунктів 9, 10 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника» (постанова Кабінету міністрів України від 24.07.2013, №567) та Вимогам до оформлення дисертації (Наказ МОН України від 03.02.2017, №40), а автор дисертації – Ульянич Наталія Володимирівна, заслуговує на присудження їй наукового ступеня кандидата технічних наук за спеціальністю 05.02.01 «Матеріалознавство».

Офіційний опонент

начальник відділу газостатичних і плазмових технологій ННЦ «Харківський фізико-технічний інститут» НАН України
старший науковий співробітник,
доктор технічних наук

С.Ю. Саєнко

Підпис доктора техн. наук
С.Ю.Саєнко засвідчую:
Вчений секретар ННЦ ХФТІ



О.В. Волобуєв