

ВІДГУК

офіційного опонента доктора технічних наук, професора Савчука Петра Петровича на дисертаційну роботу Отиченко Оксани Миколаївни «Композиційний матеріал біомедичного призначення на основі біогенного гідроксиapatиту, модифікованого магнетитом», що подана до спеціалізованої вченої ради Д26.207.03 на здобуття наукового ступеня кандидата технічних наук за спеціальністю 05.02.01 – «Матеріалознавство»

Актуальність теми дисертації зумовлена передусім медичним аспектом питання, зокрема, потребою сучасної реконструктивно-відновлювальної хірургії опорно-рухового апарату людини в якісних біоматеріалах-замінниках кісткової тканини.

Дисертація присвячена вивченню можливостей створення основи для імплантаційних матеріалів, які здатні на клітинному рівні впливати на відновлення кісткової тканини завдяки її структурним та фазовим змінам шляхом постачання кальцій-фосфатних матеріалів із біогенного гідроксиapatиту, як основної неорганічної складової кістки, та іонів заліза Fe^{2+} та Fe^{3+} безпосередньо з легувальної добавки, що представлена магнетитом ($FeO \cdot Fe_2O_3$) як найбільш біосумісною сполукою, що має магнітні властивості. Актуальність роботи обумовлюється ще й тим, що для виготовлення композиційних матеріалів типу біогенний гідроксиapatит / магнетит ($FeO \cdot Fe_2O_3$) пропонуються прості та екологічно чисті матеріали. Слід зазначити, що дисертантка при розробці матеріалів із новими фізико-хімічними властивостями чітко дотримується вимог до матеріалів медичного призначення, використовуючи лише складові, які позбавлені недоліків більшості остеотропних матеріалів (біогенний гідроксиapatит) та давно і успішно використовуються в медичній практиці за чітко встановленої кількості (магнетит). Цікавим та безумовно актуальним є дослідження можливості взаємодії створених композитів із лікарським препаратом

цефтріаксон, що наразі широко застосовується в якості препарату вибору при боротьбі з різного роду бактеріальними організмами.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дана дисертаційна робота є узагальненням наукових результатів, отриманих за участі автора при виконанні низки науково-дослідних тем у рамках дербюджетних і конкурсних тематик за період 2015–2021 рр., де авторка була виконавцем або відповідальним виконавцем. Крім того, вона відповідає напрямку наукових досліджень Інституту проблем матеріалознавства ім. І. М. Францевича НАН України «Прогресивні матеріали і технології, наноматеріали, біомедичне матеріалознавство, матеріали водневої енергетики, надлегкі конструкційні матеріали», затвердженому Постановою Бюро ВФТПМ НАН України від 16.05.2019 р., протокол №8.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, достовірність отриманих результатів

Наукові положення та отримані висновки в дисертаційній роботі є достатньо обґрунтованими і відзначаються достатньою новизною, що підтверджується застосуванням стандартних та сучасних методів досліджень основних фізико-хімічних властивостей. Можливість біомедичного використання підтверджена при дослідженні біосумісності розроблених композитів за присутності встановленої клітинної лінії в експериментах *in vitro*.

Наукова новизна отриманих результатів

Наукова новизна, сформульована у вступі (с. 22), полягає у наступному:

1. Вперше удосконаленим хімічним методом розроблено композиційний матеріал на основі біогенного гідроксиапатиту, модифікованого магнетитом ($\text{FeO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$) у кількості 1,2 мас.% в перерахунку на загальне залізо, що має більш стабільний комплекс фізико-хімічних властивостей, порівняно з матеріалами, отриманими контрольним

комбінованим методом, та відповідає вимогам до матеріалів медичного призначення.

2. Вперше показано, що використання удосконаленого хімічного методу для одержання порошків композиційних матеріалів біогенний гідроксиапатит / магнетит ($\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$) при термообробці у вакуумі та середовищі азоту дозволяє отримати композити із оптимальним співвідношенням іонів $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ модифікуючої добавки, необхідним для досягнення максимального значення питомої намагніченості $1 \text{ A}\cdot\text{m}^2/\text{кг}$, що робить перспективним їх використання як рентгеноконтрастний біосумісний матеріал для регенерації кісткової тканини при імплантації.

3. Дістала подальшого розвитку технологія одержання порошкового композиційного матеріалу на основі біогенного гідроксиапатиту та магнетиту ($\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$), що сприяє заміщенню іонів Ca на іони Fe, формуванню більш досконалої кристалічної ґратки зі ступенем кристалічності 77–86% та запобігає утворенню побічних продуктів взаємодії антибіотику цефтріаксону з кальційфосфатними матеріалами у випадку використання його як можливого носія лікарського засобу.

Новизна отриманих результатів достатньо повно відображена у висновках дисертації.

Практичне значення отриманих результатів

Авторкою було удосконалено хімічний метод одержання порошкового композиційного матеріалу на основі біогенного гідроксиапатиту та магнетиту ($\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$), що забезпечує більш стабільний, порівняно з контрольним комбінованим методом, комплекс фізико-хімічних властивостей при збереженні основної фази гідроксиапатиту, зокрема, найбільш стабільні та високі результати при дослідженні поведінки порошків у експерименті *in vitro* (швидкість резорбції) в стаціонарних термостатичних умовах, а також найнижчий вміст іонів заліза, що в перспективі імплантації може мати менш шкідливий вплив на довколишні клітини.

Крім того, одержано композиційний матеріал на основі біогенного гідроксиапатиту, модифікованого магнетитом ($\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$) з урахуванням вимог до матеріалів медичного призначення, які пройшли успішні дослідження біосумісності в Інституті молекулярної біології та генетики. Відповідно до результатів вказаних досліджень визначено, що в присутності зразків отриманих розробленим хімічним методом після термообробки у вакуумі та середовищі азоту, трансгенна лінія клітин СНО поводить себе як і у випадку з немодифікованим біогенним гідроксиапатитом, що свідчить про збереження структурної приналежності останнього в досліджуваних композитах, що підтверджується Актом випробувань зразків композиційних матеріалів від 08.02.2021 р.

Матеріали дисертаційного дослідження було використано у навчальному процесі кафедри біомедичної інженерії НТТУ України «КПІ імені Ігоря Сікорського» для розширення теоретичного матеріалу окремих лекцій та розробки нового практикуму із навчальної дисципліни «Матеріалознавство та конструкційні матеріали» про що свідчить Довідка про використання від 11.02.2021 р.

Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях

Результати досліджень по дисертації опубліковані в 21 науковій праці, з яких 7 статей у фахових виданнях України та іноземних держав (у тому числі 4 таких, що індексуються в міжнародній науко-метричній базі даних “SCOPUS”); 1 патент України на корисну модель; 12 тез доповідей на міжнародних і всеукраїнських наукових конференціях.

Оцінка змісту дисертації, її завершеність в цілому

Дисертаційна робота складається зі вступу, 5 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел та 4 додатків. Повний обсяг роботи становить 188 с (6,6 авторських аркушів), у тому числі 66 рисунків, 9 таблиць. Список використаних літературних джерел складається із 191 найменування. Об’єм та структура дисертаційної роботи відповідає вимогам,

поставленими МОН України до кваліфікаційних робіт на здобуття наукового ступеню кандидата технічних наук за спеціальністю 05.02.01 – «Матеріалознавство».

У вступі належним чином відображено актуальність проблеми, визначено мету та задачі дослідження, наукову новизну та практичну цінність роботи, наведено відомості щодо апробації роботи та публікації за темою дисертації.

У першому розділі дисертації виконано кваліфікований аналіз сучасного стану досліджень в області біомедичного матеріалознавства та критично проаналізовано технологічні методи одержання як гідроксиapatиту різної природи (синтетичний та біогенний) і магнетиту, так і безпосередньо композитів типу гідроксиapatит / магнетит ($\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$). В результаті визначено не тільки досягнуті успіхи, а й існуючі протиріччя в даних різних дослідників, обґрунтовано завдання даного дослідження та напрямки їх вирішення.

Базуючись на висновках першого розділу дисертаційної роботи, у другому розділі описано обґрунтовано вибір основних реагентів для одержання композиційного матеріалу за розробленою автором у співавторстві методом. При цьому як матеріал для порівняння цілком логічно взято технологічно найбільш подібний метод синтезу композитів. Крім того, даний розділ містить опис методів і методик досліджень, що включають в себе хімічний аналіз; рентгенофазовий аналіз (РФА); рентгеноструктурний метод; скануючу електронну мікроскопію; інфрачервону спектроскопію, методики визначення питомої поверхні, пористості, динамічної сталості пружності, адсорбційної активності; експерименти *in vitro*.

Третій розділ роботи авторка присвятила результатам дослідження хімічного та фазового складів, кристалічної структури, морфології та магнітних властивостей порошкових матеріалів і даним для встановлення динамічної сталості пружності пресованих зразків, виготовлених із порошків типу біогенний гідроксиapatит/магнетит ($\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$), після

низькотемпературної термообробки в різних регульованих газових середовищах. На основі отриманих результатів зроблено висновок про доцільність використання вакууму та азоту (в меншій мірі) як середовища для розкладу оксалату заліза до магнетиту та утворення безпосередньо досліджуваного композиту. При цьому, поєднання розробленого дисертанткою методу одержання композиційних біоматеріалів та вище вказаних середовищ для термообробки, дозволяє одержати порошок високої якості про що свідчить його кристалічність на рівні 77–86%. Крім того, дисертантка, базуючись на визначених даних динамічної сталої пружності (від 4,3 до 7,8 ГПа), припускає можливість практичного використання пресованих зразків даних композитів для заміщення кісткових дефектів у різних ділянках скелету людини.

Важливими для розробки нових композитів біомедичного призначення є і дані експериментальних досліджень по навантаженню їх антибактеріальними препаратами. Зокрема, це питання висвітлено у **четвертому розділі** дисертаційної роботи, де детально, але в рамках паспорту спеціальності 05.02.01 – «Матеріалознавство», описано імовірні механізми взаємодії тестового барвника метиленового синього та антибактеріального препарату широкого спектру дії цефтріаксон. У випадку останнього показано, що максимальну адсорбційну активність досліджувані композити проявляють за 2 год. взаємодії з препаратом за концентрації, що прописана в рецептурному листі на препарат. Крім того, цікавим є факт встановлення відсутності прямої хімічної взаємодії цефтріаксону з композитом, отриманим розробленим авторкою методом, після термообробки у вакуумі, який за характеристиками попереднього розділу має найкращі властивості. Натомість пресований зразок із даного матеріалу за аналогічних умов може втримувати в собі до 10 мас.% антибіотику.

У **п'ятому розділі** дисертації представлені результати експериментів *in vitro* для вказаних біоматеріалів, зокрема, охарактеризовано поведінку в модельному середовищі, що у попередньому розділі було використано як

розчинник лікарського препарату протягом 7 діб та оцінено вплив досліджуваних композитів на ріст встановленої трансгенної лінії клітин СНО. Показано, що розроблений метод одержання композитів типу біогенний гідроксиапатит/магнетит ($\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$) забезпечує кращі показники, порівняно з контрольним методом, незалежно від середовища проведення низькотемпературної термообробки.

В той же час вважаю необхідним звернути увагу на допущені **недоліки та зауваження** стосовно рецензованої роботи, а саме:

1. Оскільки в роботі, при отриманні композиційних матеріалів типу біогенний гідроксиапатит/магнетит, застосовані технології синтезу (розроблений хімічний і комбінований методи) відрізняються лише способом внесення біогенного гідроксиапатиту, виникає необхідність більш детального роз'яснення механізму формування складових (частинок) з різною морфологією в запропонованих матеріалах.

2. В роботі фактично не висвітлено за яким механізмом забезпечується відтворюваність хімічного складу легувальної добавки (магнетиту) при синтезі розроблених матеріалів.

3. Оскільки у розділі 4 представлено дослідження адсорбційної активності тільки стосовно найуживанішого антибіотику, було б важливо дослідити дану величину стосовно інших лікарських препаратів.

4. В роботі зустрічаються технічні неточності, зокрема, у розділі 3 (с. 99–100 та с. 107–108) нечітко відображено розмірну шкалу на зображеннях мікроструктури пресованих зразків. Також у розділі 3 на рис. 3.24 (с. 98) та рис. 3.29 (с. 106) використано слово «пористість» у підписі однієї з осей, тоді як у назві рисунків та по тексту вживається слово «пороватість».

5. Отримані технічні рішення стосовно методу одержання біоматеріалу типу біогенний гідроксиапатит / магнетит ($\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$), представлені в даній роботі, доцільно було б запатентувати, що сприяло б комерціалізації, їх ефективному впровадженню та підсилило б вагомість одержаних результатів.

Однак, зазначені зауваження не стосуються основних положень, висновків і рекомендацій дисертаційної роботи та не знижують наукову і практичну цінність виконаної роботи, а також її загальної позитивної оцінки.

Загальний висновок щодо роботи

Проведений аналіз змісту та основних положень дисертації Отиченко О.М. показує, що робота представляє собою завершене наукове дослідження, а отримані в ній нові результати сприяють ефективному вирішенню актуального науково-технічного завдання.

Автореферат повністю відповідає змісту та основним положенням дисертації, а робота загалом за своїм обсягом, актуальністю, науковим рівнем, новизною, достовірністю та практичним значенням отриманих результатів повністю відповідає вимогам п. 9, 10 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння 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 – Отиченко Оксана Миколаївна, заслуговує на присудження їй наукового ступеня кандидата технічних наук за спеціальністю 05.02.01 «Матеріалознавство».

Офіційний опонент,
головний науковий співробітник
кафедри матеріалознавства Луцького
національного технічного університету
доктор технічних наук, професор

П.П. Савчук



ПІДПИС ЗАСВІДЧУЮ:
Учений секретар
ЛУЦЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОГО
ТЕХНІЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ
доц. А.Земко