

ВІДГУК

рецензента

на дисертаційну роботу **Синиці Анни Олександрівни** на тему: *«Вплив модифікування магнетитом на особливості структуроутворення та властивості біомедичних композитів гідроксиапатит/магнетит/хітозан»*, подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань Спеціальність 132 Матеріалознавство Технічні науки (13 Механічна інженерія)

Актуальність теми дисертації

На сьогоднішній день, однією з найактуальніших задач сучасної остеопластики в ортопедії є вирішення проблем створення кісткових імплантатів шляхом розробки новітніх біоактивних матеріалів, особливо для України в роки війни та повоєнного відновлення. Діапазон таких матеріалів для лікування та регенерації кісткової тканини, доступних у сучасній клінічній практиці, включає, насамперед, гідроксиапатит (синтетичного та біогенного походження) як неорганічний аналог кісткової тканини. Останнім часом суттєво зріс інтерес науковців до біогенного гідроксиапатиту (БГА) завдяки можливостям його отримання з різноманітних природних джерел, що є технологічно простим і недорогим, а також підтвердженим багатьма дослідженнями високим ступенем кісткоутворення в процесах остеогенезу, біосумісністю, толерантністю до оточуючих його кісткових та м'язотканинних структур та відсутністю негативного впливу на організм в цілому. З метою вдосконалення властивостей існуючих матеріалів на основі гідроксиапатиту для пришвидшення регенерації кісткової тканини та уникнення запальних реакцій виникає необхідність модифікування його різними, як неорганічними, так і органічними добавками. Створення композитів на основі БГА, шляхом модифікування магнетитом та хітозаном дозволить поєднати біосумісність фосфатної складової, антибактеріальні та адсорбційні властивості природного полімеру та магнітні властивості подвійного оксиду заліза. Наявність магнітних наночастинок у композиті біогенний гідроксиапатит/магнетит/хітозан дасть можливість застосовувати його також для діагностичних досліджень: контрастної візуалізації, контрольованої магнітотерапії, гіпертермії. Тому поставлені в дисертаційній роботі А.О. Синиці задачі дослідження закономірностей формування структури та властивостей композиційних матеріалів біогенний гідроксиапатит/магнетит/хітозан в залежності від методу синтезу та кількості введеного до їх складу магнетиту, та розробка на їх основі нових матеріалів медичного призначення є важливими і актуальними.

Іншим підтвердженням актуальності роботи є її зв'язок з науково-дослідними темами Інституту проблем матеріалознавства ім. І. М. Францевича НАН України за період 2019-2022 рр: “Дослідження закономірностей формування структури та властивостей біокомпозитів медичного призначення”; “Дослідження адсорбційних властивостей та поведінки *in vitro* композитів медичного призначення на основі біогенного гідроксиапатиту, модифікованого магнетитом та хітозаном”; “Нові композиційні матеріали медичного призначення на основі гідроксиапатиту модифікованого магнетитом із хітозаном та бактерицидними добавками”.

Оцінка змісту та завершеності дисертації

Дисертаційна робота Синиці А.О. складається зі вступу, 5 розділів, висновків, переліку посилань та додатків, в тому числі 84 рисунки та 23 таблиці. Повний обсяг роботи складає 220 сторінок. Перелік посилань містить 220 джерел.

У **вступі** обґрунтовано актуальність вибраної теми дослідження, встановлено зв'язок роботи з науковими програмами, сформовано мету і задачі досліджень, вказано об'єкт та предмет дослідження, представлено методи досліджень, визначено наукову новизну і практичне значення роботи. Вказано особистий внесок здобувачки, дані про апробацію і публікацію результатів досліджень та структуру і обсяг дисертації.

У **першому розділі** проведено аналіз науково-технічних та патентних джерел про сучасний стан розробки композиційних матеріалів на основі гідроксиапатиту (як біогенного, так і синтетичного походження), а також магнетиту та хітозану. Виконано огляд сучасних літературних даних про розроблені матеріали на основі БГА та перспективи застосування композитів на його основі. На основі аналізу зібраної інформації зроблено висновок про доцільність виконання запланованих в роботі досліджень та надано обґрунтування вибору теми дослідження.

У **другому розділі** визначено методи атестації та характеристики вихідних матеріалів біогенного гідроксиапатиту та хітозану, а також технологічні режими синтезу порошків магнетиту. Описано схеми отримання композитів БГА/магнетит/хітозан. Докладно представлені методи і методики дослідження та характеристики вихідних матеріалів, які використані у роботі.

У **третьому розділі** здобувачкою виконано дослідження впливу параметрів та методів синтезу магнетиту на його структуру та властивості. Проведена характеристика порошків магнетиту, синтезованих методом хімічного осадження у присутності аміаку (тривалість синтезу 5 хв, 30 хв, 1 год) та гідразину (1 год), а також, термічним розкладом (термолізом) оксалатів заліза у вуглеводневому та азотному середовищах. На основі

аналізу даних рентгенофазового дослідження та інфрачервоної спектроскопії встановлено, що досліджені зразки мають структуру магнетиту з незначними включеннями гематиту і поверхневим кожухом з функціональних груп ОН і N-H. При цьому тривалість хімічного осадження в присутності аміаку не впливає на фазовий склад отриманих матеріалів. На основі даних мікроскопії доведено рівномірний розподіл частинок та подібність фактору форми для всіх порошків незалежно від методу та технологічних особливостей синтезу. На основі комплексного дослідження здобувачкою обґрунтовано вибір порошків магнетиту, синтезованого методом хімічного осадження протягом 5 хв та методом термолізу оксалатів заліза в азотному середовищі, для створення композиційного матеріалу БГА/магнетит/хітозан. Показано, що їх вихідні властивості, а саме: розмір частинок, площа питомої поверхні, магнітні та адсорбційні властивості, а також відсутність токсичного впливу на живі клітини, найбільш оптимальні для створення на їх основі композитів медичного призначення.

У **четвертому розділі** здобувачкою вивчено структуру та фізико-механічні властивості біокомпозитів на основі БГА, модифікованих магнетитом (99/1, 95/5, 75/25 і 50/50 мас. %), одержаних за різними технологічними умовами синтезу, при вмісті хітозану 10 % від маси магнетиту. Методами РФА та ІЧ-спектроскопії встановлено, що у кристалічній ґратці БГА відбуваються заміщення іонів Ca^{2+} на іони Fe^{2+} , оскільки спостерігається зменшення розміру кристалітів вздовж вісей a та c , а також об'єму кристалічної ґратки. Дослідження мікроструктури дозволило зробити висновок, що розмір частинок залежить від масового співвідношення БГА та магнетиту та встановити закономірність залежності розміру частинок (агломератів) від збільшення вмісту магнетиту. Встановлено, що збільшення кількості БГА у складі композитів призводить до формування більш гладкої поверхні, а більше 89% частинок мають фактор форми понад 0,8, що свідчить про формування частинок правильної форми. Комплексне дослідження магнітних властивостей розроблених композитів БГА/магнетит/хітозан визначило закономірність зростання площі питомої поверхні, пікнометричної густини та механічних властивостей (міцність на стиск та розтяг, модуль пружності, загальна пористість, об'єм пор) з підвищенням вмісту магнетиту у складі композитів незалежно від методу синтезу. Поєднання в отриманих матеріалах високих магнітних характеристик з механічними властивостями, що співставні з міцністю губчастих кісток людини, дозволило зробити висновки про перспективність досліджуваних композитів для подальших розробок медичного призначення.

У **п'ятому розділі** наведено результати експериментів *in vitro*, що базуються на вивченні хімічної стійкості композиційних матеріалів БГА/магнетит/хітозан в модельному

фізіологічному розчині в термостатичних умовах протягом різних проміжків часу (2, 10, 16 та 31 доба), а також дослідження цитотоксичності. Встановлено, що при взаємодії досліджуваних композитів з фізіологічним розчином відбувається резорбція (розчинення) матеріалу, що підтверджено зміною рН, втратою маси, збільшеннями площі питомої поверхні, зміною морфології та зменшенням розміру частинок матеріалів. Методами рентгенофазового аналізу показано, що в твердих залишках після взаємодії представлені фази гідроксиапатиту, магнетиту та хітозану, що свідчить про збереження фазового складу композитів. Методами хімічного аналізу фільтратів показано, що процес резорбції найінтенсивніше відбувається в перші 2 доби за рахунок активного виділення іонів Ca^{2+} та фосфат-іону (PO_4^{3-}) в розчин, після чого спостерігається поступове сповільнення швидкості розчинення на 15-16 добу експерименту. Показано, що магнетит, отриманий хімічним осадженням, дозволяє підвищити швидкість резорбції до 2,5-5,3 мас.%/добу, що в 3,5-7,5 разів вище у порівнянні з «чистим» біогенним гідроксиапатитом і в 1,2-2 рази вище у порівнянні з композитами на основі магнетиту, отриманого термолізом в азотному середовищі. Дослідження цитотоксичності досліджуваних матеріалів на лініях клітин MDCK та MDBK показало збереження життєдіяльності клітин понад 80% для всіх композитів, незалежно від складу та типу використаного магнетиту, що є важливою передумовою для подальших клінічних випробувань та успішного впровадження розроблених композитів у медичну практику.

Висновки відповідають тексту роботи і змісту проведених досліджень, відображають основні наукові результати роботи. Сформульовано перспективність подальших досліджень розроблених композитів БГА/магнетит/хітозан для створення матеріалів медичного призначення.

Ступінь обґрунтування наукових положень, висновків і рекомендацій, їх достовірність і новизна

При виконанні наукової роботи і проведенні лабораторних досліджень використано комплекс сучасних та взаємодоповнюючих методів вивчення структури й властивостей матеріалів – рентгенофазовий аналіз; інфрачервона спектроскопія; диференційний термогравіметричний метод аналізу; енергодисперсійний рентгенофлуоресцентний елементний аналіз; скануюча електронна мікроскопія; методи визначення площі питомої поверхні, густини, пористості, розподілу частинок за розміром і формою, адсорбційних властивостей, міцності на стиск та згин, магнітних властивостей, досліди *in vitro*, що забезпечує високу достовірність отриманих результатів. Приведені в дисертації науково-практичні результати, наукові положення та висновки є обґрунтованими і базуються на

аналізі властивостей, закономірностей, методів, процесів та на комплексі досліджень сучасного рівня. Висновки, що сформульовані в роботі, не суперечать класичним уявленням щодо формування структури та властивостей матеріалів і добре корелюються з міжнародними дослідженнями керамічних матеріалів на основі біогенного гідроксиапатиту, магнетиту та хітозану.

Основні наукові результати та їх наукова новизна

До найбільш вагомих науково-практичних результатів, отриманих при виконанні даної роботи, на мій погляд, відносяться наступні:

1. В роботі вперше запропоновано комбіновану технологію синтезу магнетиту шляхом скорочення тривалості хімічного осадження до 5 хв. та одночасним використанням в якості осаджувача розчину аміаку. Застосований підхід дозволив отримати нанорозмірний, нецитотоксичний порошок магнетиту з розміром частинок 23-34 нм та питомою поверхнею 141 м²/г з високими адсорбційними та магнітними властивостями.
2. Вперше показано, що застосування магнетиту, отриманого методом осадження протягом 5 хв, як складової композиційних матеріалів БГА/магнетит/хітозан у кількості від 1 мас.% до 50 мас.%, дозволяє збільшити швидкість резорбції у 3,5-7,5 рази у порівнянні з чистим біогенним гідроксиапатитом і в 1,2-2 рази у порівнянні з композитами, що містять магнетит, отриманий термолізом.
3. Вперше доведено, що композиційний матеріал БГА/магнетит/хітозан, який містить нанорозмірний порошок магнетиту, отриманий методом осадження протягом 5 хв., має у 7 разів вищі механічні властивості у порівнянні з чистим біогенним гідроксиапатитом, та у 3 рази – у порівнянні з композитами, що містять магнетит, отриманий термолізом.
4. Вперше показано можливість регулювання структури та властивостей композиційних матеріалів БГА/магнетит/хітозан в залежності від співвідношення його основних компонентів - біогенного гідроксиапатиту та магнетиту (99/1, 95/5, 75/25, 50/50), методу та відновного середовища синтезу магнетиту, що дозволило оптимізувати характеристики та створити нові магніточутливі матеріали медичного призначення.

Повнота викладу результатів дисертаційної роботи в публікаціях

Основний зміст дисертаційної роботи Синиці А.О. викладений у 16 наукових працях, серед яких 7 наукових статей у фахових виданнях, що індексуються міжнародними наукометричними базами даних (Scopus, Web of Science). Результати також представлені на 10 вітчизняних та міжнародних наукових конференціях. На підставі аналізу опублікованих автором робіт можна стверджувати, що матеріали дисертації

достатньо повно висвітлені у публікаціях, пройшли апробацію і є достовірними та науковообґрунтованими.

Зауваження та запитання до дисертації

1. В роботі недостатньо висвітлено роль складової досліджуваного композиційного матеріалу – хітозану. Бажано при подальшому плануванні наукової роботи дослідити вплив хітозану на властивості композиту.
2. В роботі застосовується термін «тип магнетиту», що по суті є методом синтезу.
3. В кінцевому, підсумковому, висновку бажано визначити конкретний матеріал з комплексом властивостей для медицини.

Робота містить технічні помилки та неточності, однак ці зауваження не впливають на загальний високий рівень дисертаційної роботи та не знижують її науково-практичну цінність. Дисертаційна робота Синиці А.О. *«Вплив модифікування магнетитом на особливості структуроутворення та властивості біомедичних композитів гідроксиапатит/магнетит/хітозан»* є закінченою науковою працею, в якій вирішена актуальна проблема дослідження закономірностей формування структури та властивостей композиційних матеріалів біогенний гідроксиапатит/магнетит/хітозан в залежності від типу та кількості введеного до їх складу магнетиту, та розробці на їх основі нових матеріалів медичного призначення. Розроблено нові композиційні матеріали на основі біогенного гідроксиапатиту, хітозану та магнетиту, отриманого оптимізованими методами синтезу. Зміна співвідношення складових розроблених матеріалів дозволяє регулювати морфологію, швидкість резорбції, адсорбційні та магнітні властивості, що дає можливість рекомендувати їх для замісної терапії при остеопластиці, магнітотерапії та матричних матеріалів для керованого транспорту ліків і протизапальних сполук при відновлюваній хірургії. Викладені в дисертації наукові положення, висновки та практичні рекомендації є обґрунтованими на належному науковому рівні. Всі результати дослідження опубліковані в авторитетних фахових наукових виданнях і пройшли апробацію на вітчизняних та міжнародних конференціях і семінарах відповідного профілю. Підсумовуючи вище сказане, можна констатувати, що дисертаційна робота Синиці А.О. *«Вплив модифікування магнетитом на особливості структуроутворення та властивості біомедичних композитів гідроксиапатит/магнетит/хітозан»* є завершеним дослідженням, в якому науково обґрунтовано результати, що мають новизну, практичну значимість і є науковим досягненням для розвитку напрямку медичного матеріалознавства.

Дисертація відповідає спеціальності 132 «Матеріалознавство», присвячена створенню перспективних матеріалів медичного призначення із заданим складом, комплексом властивостей, структурою та методами синтезу.

Дисертаційна робота за науковою значимістю, новизною та комплексом сучасних досліджень, їх рівнем повністю відповідає «Вимогам до оформлення дисертацій», затвердженим Наказом Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 року №40, та вимогам, передбаченим пунктом 25 «Про внесення змін до деяких постанов Кабінету Міністрів України з питань підготовки та атестації здобувачів наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 19 травня 2023 року № 502, а її авторка – Синиця Анна Олександрівна заслуговує присудження їй наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 132 – «Матеріалознавство».

Рецензент

к.ф.-м.н., с.н.с. від. № 22

Інституту проблем матеріалознавства

ім. І.М. Францевича НАНУ



Ольга ШЕВЧЕНКО

Підпис к.ф.-м.н., с.н.с. від. № 22 Ольги ШЕВЧЕНКО засвідчую.

В.о. ученого секретаря

Інституту проблем матеріалознавства

ім. І.М. Францевича НАНУ

к. ф.-м. н., с. д.



Денис МИРОНЮК