

## О Т З Ы В

официального оппонента на диссертационную работу Пузя Артема Викторовича на тему «Многофункциональные покрытия для сплавов медицинского назначения», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.04 – физическая химия

Разработка новых функциональных материалов медицинского назначения на основе современных материалов, композитов и физико-химических методов их обработки является актуальной задачей научного направления медицинского материаловедения, возникшего на стыке медицинских и физико-химических наук. Согласно данным Science Direct (Elsevier) по теме “bone implant” в этой базе данных имеется более 94 тысяч статей и разделов в книгах. Уточнение по направлению “deposition” насчитывает более 14 тысяч публикаций, а всего по теме “electrochemical bone implant deposition” обнаруживается около 2100 публикаций. Более частной, но весьма актуальной для этого направления является задача направленного формирования биоактивных покрытий на металлическом титане и его сплавах в целях обеспечения биосовместимости **неорганических** материалов при сохранении или усилении их механических свойств и биохимической инертности. В диссертационной работе Артёма Викторовича Пузя для решения этой задачи применяются разновидности нового технологического метода плазменного электролитического оксидирования (ПЭО). Поставленные целью работы исследования по формированию методом ПЭО оксидных и иных покрытий на металлах и сплавах медицинского назначения (никелиде титана, крупнокристаллическом и наноструктурированном титане ВТ1-0 и на сплаве магния МА8), расширению области их практического применения в имплантационной хирургии, а также установлению физико-химических характеристик и биомиметических свойств полученных покрытий, несомненно являются **актуальными с физико-химической точки зрения**.

Поставленная автором цель достигнута тем, что им разработаны способы формирования биоинертных защитных покрытий на никелиде титана, не влияющих на эффект памяти формы; эмпирически найдены способы формирования био-

активных покрытий на основе гидроксиапатита на поверхности как микро- и наноструктурированного титана; экспериментально получены сведения о биоактивности кальций-фосфатных покрытий испытаниями *in vitro* и *in vivo*; установлена возможность формирования методом ПЭО антикоррозионного, биоактивного кальций-фосфатного покрытия на магниевом сплаве МА8 для создания биорезорбируемых имплантатов.

Диссертация А.В. Пузя состоит из введения, 5 глав, выводов, списка использованной литературы, включающего 166 источников. Текст работы изложен на 164 страницах, содержит 8 таблиц, 47 рисунков.

**В литературном обзоре (1-я глава)** автором диссертации на основании использования литературных источников проведён анализ существующих материалов для имплантации, способов их поверхностной обработки для получения функциональных покрытий. Отмечены их сложность и энергоёмкость, стадийность обработки поверхности для достижения требуемого качества, недостатки существующих методов. Сделан вывод о том, что перспективным для получения покрытий является метод ПЭО, лишённый вышеперечисленных недостатков, с учётом этого сформулированы цель и основные задачи диссертационной работы.

**Вторая глава** посвящена описанию использованных экспериментальных методов и установок: формирования покрытий методом ПЭО, исследования биоактивности в физиологическом растворе (SBF); приведено описание методик исследования электрохимических свойств покрытий методами электрохимической импедансной спектроскопии и потенциодинамической поляризации, электронно-зондового микроанализа, рентгенофазового анализа, энергодисперсионной спектроскопии. Дано описание приборов и методов изучения механических свойств поверхностных слоёв методами динамической ультрамикротвёрдометрии, скретч-тестирования и исследования морфологии поверхности методом сканирующей электронной микроскопии. Приведены также характеристики установки для проведения исследований методами дифференциальной сканирующей калориметрии и дифференциального термического анализа.

**Третья глава.** Здесь представлены результаты выбора составов покрытий, сформированных на никелиде титана методом плазменного электролитического оксидирования. Выбран состав электролита, содержащий алюминат натрия

$\text{NaAlO}_2$ , карбонат натрия  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  и трехзамещенный фосфат натрия  $\text{Na}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ , предложена добавка диметилглиоксима, который связывает в растворе ионы никеля  $\text{Ni}^{2+}$  в хелатное соединение диметилглиоксимат никеля  $\text{Ni}(\text{HC}_4\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2)_2$ , имеющее красный цвет. Испытано действие электрохимической коррозии на импланты с покрытиями на основе фосфата алюминия ( $\text{AlPO}_4$ ) - двойного оксида никеля-алюминия ( $\text{NiAl}_2\text{O}_4$ ) и дополнительно осажденного наноструктурированного политетрафторэтилена (ПТФЭ). Показано, что после осаждения слоя ПТФЭ электрохимическая коррозия резко снижается за счёт формирования сплошного барьерного слоя ПТФЭ, уменьшается на порядок в сравнении с контролем концентрация ионов никеля в внешнем растворе. В целом, диссертантом показано, что «ПЭО-слои», описанные в 3-й главе позволяют снизить диффузию никеля из материала имплантата, не снижают эффект памяти формы никелида титана; они становятся более термостабильными и сохраняют высокие адгезионные свойства при термоциклировании. Автор делает вывод о том, что покрытия из оксидов и ПТФЭ перспективны для практической имплантационной хирургии.

В *четвёртой главе* представлены результаты исследований по формированию на поверхности крупнокристаллического и наноструктурированного титана ВТ1-0 биоактивных кальций-фосфатных покрытий, содержащих в своём составе гидроксиапатит (ГА).

Диссертант поставил цель достичь состава покрытия, близкого по отношению Са/Р отношению в костной ткани человека (1,67). По мнению автора, такой состав предполагает быстрое вживление имплантата и надёжное соединение его с костью. Удалось достичь состав при обработке порошков титана плазменно-электролитическим оксидированием в электролитах, содержащих цитрат, и ацетат кальция с добавлением двузамещенного фосфата натрия. Получены покрытия с развитой поверхностью и гетерогенностью состава. По результатам измерения микротвёрдости композитов кальций-фосфатное покрытие может выполнять функции демпфера отслоения кости от имплантата при деформациях. По данным ЭДС элементный состав поверхностных кальций-фосфатных слоёв на микро- и наноструктурированном титане ВТ1-0 практически идентичен. Весьма показательны данные, полученные в лабораторных испытаниях биологической активности образцов с ПЭО-покрытиями в искусственной среде, имитирующей плазму крови чело-

века (Simulated Body Fluid – SBF). При выдержке образца с покрытием в SBF-растворе на поверхности покрытия наблюдается рост гидроксиапатита лепестковой морфологии, что по мнению диссертанта должно ускорять рост кости.

Особый интерес представляют результаты исследования влияния параметра шероховатости Ra на количественные показатели роста костной ткани *in vivo* : здесь выявлен особый характер зависимости показателей площади кости (S кости, мм<sup>2</sup>) и площади костного мозга (S костного мозга, мм<sup>2</sup>) от параметра шероховатости искусственных поверхностей Ra - обнаружены точки экстремума биоактивности при шероховатости покрытий в диапазоне 2 - 3 мкм.

Важнейшим выводом экспериментальной работы является то, что биологическая активность поверхностных слоёв в системе *in vivo* зависит в основном от химического состава покрытия, значениями концентраций Ca и P, их отношения и шероховатости кальций-фосфатного покрытия на поверхности титановых имплантатов. Этот вывод является согласуется с результатами работы (Tejero R, et al. Toward the biomimetic implant surface: Biopolymers on ti-tanium-based implants for bone regeneration. Prog. Polym. Sci. (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2014.01.001>). Обнаруженный диссертантом экстремум совпадает с размерами временной матрицы активирующих пластинок (частицы диаметром ~2 мкм), растущей в среде фибриновой ткани в течение первого часа начального этапа остеогенеза на поверхности имплантата. Такой же размер имеют частицы фибриногена и антител, адсорбирующихся на поверхность раздела «имплантат – биологическая среда» на начальном этапе. Полученный результат – яркий пример эффективности физико-химического метода исследования применительно к биохимической системе.

Наконец, **в пятой главе** представлены результаты экспериментов по формированию покрытий на сплавах магния. Методом плазменного электролитического окисления в растворе глицерофосфата кальция и фторида натрия NaF автором получены покрытия толщиной до 60 мкм, содержащие помимо оксида магния гидроксилапатит. Взаимосвязь таких измеренных показателей системы, как сопротивление покрытия, ток при поляризации позволила автору найти условия получения сплошного покрытия за счёт многократного введения ультрадисперсного порошка политетрафторэтилена в раствор при электролизе. Такое покрытие в среде, имити-

рующей плазму крови человека, снизило почти на порядок потери массы образца в результате биологической коррозии. На основании рентгенофазового анализа покрытий диссертант выявил на поверхности покрытия частицы гидроксиапатита с размером 1 мкм и размерами пор 4-6 мкм, отметил снижение растворимости имплантата. На основании этого сделан вывод о том, что «разработанный способ поверхностной обработки обозначил реальную перспективу создания биodeградируемых магниевых имплантатов».

Анализ содержания диссертационной работы Артёма Викторовича Пузя позволяет выделить некоторые обобщающие суждения.

**Достоверность и обоснованность** полученных в диссертации данных обеспечена использованием комплекса взаимодополняющих современных физических и физико-химических методов исследования и приборов на всех этапах выполнения работы. Диссертант использовал оригинальную установку для формирования покрытий методом ПЭО с автоматической системой управления и контроля на основе мощного (29 кВт) источника тока; установки для исследования биоактивности в физиологическом растворе (SBF); методики исследования электрохимических свойств покрытий методами электрохимической импедансной спектроскопии и потенциодинамической поляризации; методики анализа морфологии и элементного состава покрытий с помощью электронной микроскопии и электронно-зондового микроанализа; рентгенофазовый анализ, энергодисперсионную спектроскопию и атомно-абсорбционную фотометрию для элементного анализа покрытий и продуктов растворения; механические свойства поверхностных слоёв исследованы методами динамической ультрамикротвёрдометрии, скретч-тестирования. Также для установления химического состава покрытий использованы методы дифференциальной сканирующей калориметрии и дифференциального термического анализа. Достоверность полученных результатов не снижает отсутствие результатов статистической обработки численных данных.

**Научная новизна и практическая значимость** диссертационной работы Артёма Викторовича Пузя состоит в том, что автором **впервые** методами физико-химического исследования экспериментально доказана возможность с помощью плазменного электролитического оксидирования получать биоактивные покрытия на основе гидроксиапатит (на титане VT1-0 и сплаве магния МА8), или биоинерт-

ные покрытия на основе фосфата алюминия, двойного оксида никеля – алюминия и политетрафторэтилена (на никелиде титана). Автором, с помощью физико-химических методов обоснована эффективность применение ультрадисперсного политетрафторэтилена в составе композиционного покрытия для увеличения на порядок коррозионной стойкости (снижения тока поляризации) имплантатов в биологически-активной среде. **Особую важность** для достижения цели работы представляются экспериментальные данные диссертанта о взаимосвязи концентрации и соотношения Са и Р с шероховатостью формируемого покрытия на поверхности титановых имплантатов. Установленное автором наличие экстремума поверхности сформированной костной ткани в области шероховатости покрытия 2-4 мкм совпадает с размером первичных биологически активных частиц (эритроциты, активированные тромбоциты), которые заполняют поверхность контакта имплантат – биологическая ткань на начальных этапах процесса роста костной ткани по литературным данным.

Разработанные диссертантом состав электролита и способы формирования биологически инертных ПЭО-покрытий на поверхности никелида титана, и биоактивных покрытий на основе гидроксиапатита представляют практический интерес для опробования в медицине.

**Недостатком** диссертационной работы является фактор, который составляет одновременно и достоинство данного исследования, а именно его «цеховой», физико-химический характер по преимуществу. Недостаёт экспериментальных данных биохимического характера, результатов клинического анализа области покрытия поверхности имплантата в экспериментах *in vivo*, которые могли бы установить взаимосвязь состава и морфологии покрытий и морфологии частиц, формирующих костную ткань в их динамике.

Все научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы в процессе обсуждения полученных экспериментальных данных и их сравнения с литературными сведениями. Выводы (основные результаты работы) отражают основные достижения автора.

Можно утверждать, что материал диссертационной работы, представленный в главах 3-5, демонстрирует оригинальный подход к решению задачи исследования - формированию функциональных покрытий на титане, магниевых сплавах и дру-

гих материалах имплантационной хирургии методом плазменного электролитического оксидирования.

Созданный диссертантом задел имеет яркую практическую направленность, открывает перспективу получения отечественных имплантатов, не уступающих международному уровню качества.

Диссертационная работа Артёма Викторовича Пузя сделана методами и подходами физической химии на стыке биохимии и медицины.

Все цели и задачи работы, сформулированные во введении, выполнены диссертантом, это отражено в выводах по работе.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Научные положения, выносимые на защиту в диссертационной работе А.В. Пузя, полностью отражены в опубликованных работах. Всего по теме диссертации опубликовано 25 печатных работ. 12 из них – это статьи, 8 из которых опубликованы в изданиях, рекомендованных ВАК. Остальные публикации сделаны в не рецензируемых изданиях и материалах конференций. Диссертант получил 4 патента РФ по теме диссертации. Основные результаты работы доложены на научных конференциях.

Работа А.В. Пузя в целом хорошо оформлена, написана литературным языком, носит целостный характер. В тексте имеются незначительные опечатки и стилистические погрешности, как результат компьютерного редактирования (например, стр.16-17 автореферата - «Полученный материал нацелен на решение важной научно-практической задачи, существенно ускоряющего прогресс "магниевого" имплантационной хирургии»).

При ознакомлении с работой возникли следующие **замечания и вопросы**:

1. Как автор характеризует судьбу покрытий композитов, полученных разработанным им способом с точки зрения поведения в организме. Это биодеградация, биорезорбция или биоабсорбция?
2. Считается, что поиск достижений в области биоматериалов, технологий их применения смещается из области инертных в область биоактивных материалов. (Tejero R, et al. Toward the biomimetic implant surface: Biopolymers on titanium-based implants for bone regeneration. Prog. Polym. Sci. (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2014.01.001>). Каково отно-

шение диссертанта к этой позиции и отвечают ли этому направлению полученные им результаты?

3. Костная ткань имеет сложную иерархическую структуру, в которой выделяют макроуровень (масштаб ~500 мкм), мезоуровень, макроуровень и наноуровень; в каждом из этих уровней самоорганизации имплант вызывает свои изменения. Автором представлены преимущественно данные по морфологии на мезо-, микро- и наноуровнях (см., например, рис. 4.11, 5.10, 4.14, 5.14). Каковы преимущества и недостатки предлагаемого диссертантом подхода в решении задачи формирования иерархии структуры имплантата?

Высказанные вопросы и замечания не снижают высокой научной и практической ценности выполненной диссертационной работы. В современных условиях вытеснения зарубежными медицинскими технологиями отечественного сектора имплантационной медицины выполненное Артёмом Викторовичем Пузем исследование имеет огромное практическое значение.

Результаты работы могут быть в перспективе использованы во всех хирургических отделениях федеральных медицинских учреждений.

По своей цели, задачам и содержанию, научной новизне и значимости полученных результатов диссертационная работа Артема Викторовича Пузя соответствует специальности 02.00.04 – физическая химия и отвечает требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней» ВАК РФ. Автор работы – Артем Викторович Пузь заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.04 «Физическая химия».

Официальный оппонент,  
зам. директора ИХТТ УрО РАН  
по научной работе, д.х.н.

  
30.07.2014

Евгений Валентинович Поляков

Подпись Е.В. Полякова заверяю,  
Учёный секретарь ИХТТ УрО РАН, д.х.н.



Т.А. Денисова