

В диссертационный совет, созданный на базе
Национального исследовательского
технологического университета «МИСиС»

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по инновационной деятельности
ФГБОУ ВО «УУНТ», канд. техн. наук, доцент



Г.К. Агеев

2023 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу Тепляковой Татьяны Олеговны
«Модификация поверхности и повышение антибактериальных свойств сверхупругого сплава
Ti-18Zr-15Nb медицинского назначения»,
представленной на соискание ученой степени кандидата технических наук по специальности
2.6.17 – Материаловедение.

Актуальность темы диссертации

Представленные в данной диссертационной работе исследования посвящены разработке методов модификации поверхности сплава Ti-18Zr-15Nb для придания антибактериальных свойств изделиям из данного сплава. Новый сплав Ti-18Zr-15Nb обладает повышенными функциональными свойствами, а также улучшенной биомеханической совместимостью, так как состоит из компонентов, контакт с которыми не провоцирует воспалительные процессы организма. Тем не менее, важным фактором, определяющим успех имплантации, является отсутствие воспалительных процессов, вызванных активностью бактерий на поверхности взаимодействия костной ткани с металлическим материалом. Инфекция, как распространенное послеоперационное осложнение, является основной причиной, приводящей к отказу имплантата. Известным подходом к лечению такого рода инфекции является применение антибиотиков. Однако данная терапия не всегда является эффективной, так как бактерии способны очень быстро образовывать биопленку на поверхности имплантата, что делает антибиотики неспособными проникать к очагу инфекции и реализовывать антибактериальную функцию.

Таким образом, **актуальность исследований диссертационной работы** Тепляковой Т.О. заключается в решении наукоемкой задачи по формированию антибактериальных свойств для поверхностного слоя имплантата из сплава с памятью формы Ti-18Zr-15Nb, для оперативного предотвращения воспалений, которые могут возникнуть после проведения операции.

Структура и содержание работы

Диссертация состоит из введения, трех глав, восьми выводов и списка литературы из 190 источников, изложена на 113 страницах, содержит 44 рисунка и 13 таблиц.

Во введении обоснована актуальность диссертационного исследования, сформулирована цель работы и задачи для ее достижения, указаны положения, выносимые на защиту, научная новизна и практическая значимость работы.

В первой главе приведен аналитический обзор литературы, в котором отражены современные данные о медицинских материалах для имплантатов и требования, предъявляемые к ним, особое внимание уделено металлическим материалам, основное место среди которых занимает титан и сплавы на его основе. Отражены существующие методики модификации поверхности с целью обеспечения антибактериального эффекта. Обоснован выбор основного материала – сверхупругий сплав Ti-18Zr-15Nb, и обоснована целесообразность введения в состав поверхностного слоя наночастиц золота и серебра, способных проявлять антибактериальные свойства.

Во второй главе приведены методики модификации поверхности, реализованные в данной работе – химическое травление, формирование диоксида титана атомно-слоевым осаждением, синтез наночастиц и их функционализация. Также описаны методы исследования модифицированной поверхности – сканирующая электронная микроскопия, просвечивающая электронная микроскопия, спектрофотометрия, рентгеновская фотоэлектронная спектроскопия. Приведены методики изучения антибактериальных свойств и оценки биосовместимости полученных материалов *in vitro*.

В третьей главе представлены результаты исследований.

Показано, что химическое травление в растворе «Пирании» приводит к формированию равномерного пористого приповерхностного слоя глубиной порядка 100 нм, установлено наиболее эффективное время травления. Показано, что полученный поверхностный слой обладает развитой пористостью, что позволяет управлять концентрацией и размером формируемых далее в его составе наночастиц.

Приведены исследования поверхностного слоя после формирования в его составе наночастиц серебра. Установлено, что пористый поверхностный слой благоприятствует увеличению концентрации наночастиц с 2,1 ат.% до 7,6 ат.%, по сравнению с полированной поверхностью, так как частицы встраиваются в поры на глубину до 60 нм. Особенно следует отметить тщательность исследований, проведенных в работе методом рентгеновской фотоэлектронной спектроскопии, детально обосновывающих структуру тонкого поверхностного слоя. Проведены антибактериальные тесты модифицированных образцов, которые показывают эффективность разработанной методики. Образец после химического травления, покрытый наночастицами серебра, проявляет антибактериальный эффект, полностью подавляя рост бактериальных клеток *E.coli*. При этом антибактериальный эффект поверхности достигается при минимальном выходе ионов серебра – 0,0370 мг/л.

Показано, что метод атомно-слоевого осаждения позволяет сформировать на поверхности оксидную пленку TiO_2 , толщиной порядка 10 нм. Применение предварительной функционализации такой поверхности в растворе NaBH_4 и последующее формирование наночастиц серебра демонстрирует антибактериальный эффект с подавлением роста бактериальных клеток более, чем на 75%.

Продемонстрирована эффективность совместного действия комплекса «наночастицы золота – гентамицин» и устойчивость данного комплекса. Установлено, что гентамицин, присоединенный к наночастицам золота, не высвобождается с поверхности, предотвращая рост бактериальных клеток и повышая устойчивость поверхности к образованию биопленки. Образцы, модифицированные таким комплексом, подавляют рост бактериальных клеток *E.coli* на 90%.

Показана высокая пролиферация клеток на модифицированной поверхности, свидетельствующая о высокой биосовместимости разработанного покрытия.

Также продемонстрирована применимость разработанных методик модификации поверхностного слоя применительно к другому сплаву с памятью формы – TiNi (50,8 ат.% Ni).

Научная новизна работы

1. Химическое травление сплава Ti-18Zr-15Nb в растворе «Пирания» приводит к формированию пористого поверхностного слоя толщиной около 100 нм, что позволяет встроить в его состав наночастицы серебра размером 3–30 нм и золота размером 1–40 нм на глубину от 60 до 80 нм.

2. Показано, что антибактериальные свойства поверхности сплава Ti-18Zr-15Nb, модифицированной в ходе химического травления и последующего синтеза наночастиц серебра, достигаются за счет совместного эффекта: пористая поверхность материала обеспечивает более продолжительный ее контакт с бактериальными клетками, повышая эффективность воздействия наночастиц серебра.

3. Метод атомно-слоевого осаждения позволяет сформировать на поверхности сплава Ti-18Zr-15Nb слой TiO₂ толщиной порядка 10 нм; показано, что такого оксидного слоя достаточно для выраженного антибактериального эффекта, а количество наночастиц серебра возможно увеличить путем предварительной функционализации поверхности раствором NaBH₄.

4. Наночастицы золота размером около 5 нм, модифицированные аминокислотой и антибиотиком (гентамицином), придают поверхности сплава более высокие антибактериальные свойства по сравнению с более крупными частицами золота размером около 40 нм.

5. Модификация поверхности сплава Ti-18Zr-15Nb не оказывает негативного воздействия на его характеристики сверхупругого поведения. Материал сохраняет высокую полную обратимую деформацию (около 4%), высокую сверхупругую обратимую деформацию (2,4%) и малую остаточную деформацию (~0,1%).

Практическая значимость работы

Разработанные методы модификации поверхностного слоя сверхупругого сплава Ti-18Zr-15Nb на основе создания тонкого пористого или оксидного слоя толщиной от 10 до 100 нм и включения в состав этого слоя наночастиц серебра или золота, в том числе с модификацией наночастиц аминокислотами и антибиотиками, позволяют значимо влиять на антибактериальный эффект изделий с таким модифицированным поверхностным слоем, что обеспечит на практике производство металлических имплантируемых устройств нового поколения, с повышенными характеристиками приживаемости.

Результаты диссертационной работы защищены патентом РФ на изобретение №2799364, зарег. 05.07.2023.

Достоверность результатов исследования

Достоверность и обоснованность положений и выводов по работе обеспечена проведением большого количества экспериментов с использованием современных приборов и стандартизированных методик, а также подтверждается отсутствием противоречий полученных результатов с отечественными и зарубежными литературными источниками.

Обоснование выбранной специальности и отрасли науки диссертации

Диссертация «Модификация поверхности и повышение антибактериальных свойств сверхупругого сплава Ti-18Zr-15Nb медицинского назначения» соответствует паспорту специальности 2.6.17 – Материаловедение. При этом работа соответствует следующим пунктам паспорта специальности:

- п. 4. Разработка физико-химических и физико-механических процессов формирования новых металлических, неметаллических и композиционных материалов, обладающих уникальными функциональными, физико-механическими, биомедицинскими, эксплуатационными и технологическими свойствами, оптимальной себестоимостью и экологической чистотой.

- п. 11. Разработка функциональных покрытий различного назначения и методов управления их свойствами и качеством.

- п. 12. Разработка физико-химических процессов получения функциональных покрытий на основе новых металлических, неметаллических и композиционных материалов. Установление закономерностей влияния состава, структуры, технологии, а также эксплуатационных и других факторов на свойства функциональных покрытий.

- п. 15. Разработка процессов получения новых металлических, неметаллических и композиционных материалов биомедицинского назначения, установление закономерностей влияния состава, структуры, технологии получения, а также эксплуатационных и других факторов на свойства биомедицинских изделий.

Отрасль науки – технические науки, поскольку приведенные результаты исследований дают существенный технический эффект при использовании и внедрении в промышленность.

Рекомендации по использованию результатов исследования

Результаты диссертационной работы Тепляковой Т.О. могут быть использованы при производстве передовых металлических имплантируемых устройств на российских предприятиях, таких, как ФГУП ЦИТО, ООО «Конмет», ООО «Остеосинтез» и других. Результаты и методы, разработанные соискателем, могут быть использованы в научно-исследовательских институтах Российской академии наук при разработке и изучении антибактериальных покрытий, а также в учебном процессе в высших учебных заведениях при подготовке бакалавров и магистров по направлениям 22.03.01, 22.04.01 – Материаловедение и технологии материалов, а также 28.03.02, 28.04.02 – Наноинженерия.

Замечания по диссертационной работе

1. В литературном обзоре недостаточно раскрыта информация об известных методах модификации поверхности для создания развитого рельефа, следовательно, нет обоснования выбора травителя «Пиранья» и обоснование его преимуществ, например, по сравнению с известным и широко применяемым на практике методом SLA, включающем пескоструйную обработку и кислотное травление.

2. Недостаточно проработан механизм, обосновывающий фиксацию органических компонент – аминокислоты и антибиотика гентамицина на частицах AuNPs в составе комбинированного покрытия.

3. Проведена оценка влияния наличия пористого слоя с включением наночастиц золота на сверхупругие характеристики сплава Ti-18Zr-15Nb, однако в работе отсутствуют сравнительные данные о механическом поведении исследуемого сплава с покрытием из наночастиц серебра на подложке из TiO₂.

4. В работе отсутствуют сведения об износостойкости предлагаемых поверхностных слоев, имеющих достаточно малую толщину, что не позволяет однозначно судить о сохранении антибактериального эффекта при механическом повреждении такого покрытия, например, при неосторожном обращении с изделием.

5. В качестве общего замечания стоит отметить, что автореферате нумерация рисунков не последовательна (после рисунка 20 идет рисунок 44), в тексте диссертации не на всех графически представленных результатах исследования обозначена ошибка измерения, например, на рисунках 38 и 39.

Общая оценка диссертационной работы

Диссертация логично построена, структура и содержание соответствуют цели и задачам исследования. Результаты работы опубликованы в 11 печатных работах, в том числе, в международных журналах, входящих в 1 квартиль, и прошли апробацию на международных и российских конференциях. Автореферат диссертации и публикации в полной мере отражают содержание работы.

В целом диссертация Тепляковой Т.О. является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований и их интерпретации получены новые результаты, совокупность которых можно квалифицировать как решение важной научной и практической задачи. Поставленные в работе цель и задачи полностью достигнуты, а основные результаты отражены в достоверно обоснованных выводах. Работа изложена понятным научным языком, имеет четко прослеживаемую логику. Все результаты работы получены либо автором лично, либо при его непосредственном участии.

Заключение

По актуальности и объему выполненных исследований, научной новизне и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Тепляковой Т.О. «Модификация поверхности и повышение антибактериальных свойств сверхупругого сплава Ti-18Zr-15Nb медицинского назначения» соответствует критериям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, установленным в «Положении о порядке присуждения ученых степеней в Национальном исследовательском технологическом университете «МИСИС»,

а ее автор – Теплякова Татьяна Олеговна заслуживает присуждения степени кандидата технических наук по специальности 2.6.17 – «Материаловедение».

Диссертационная работа рассмотрена и обсуждена на заседании кафедры материаловедения и физики металлов Уфимского университета науки и технологий, где получила одобрение коллектива. На заседании кафедры присутствовали 42 человека, в том числе 7 докторов наук, протокол № 4 от 9 ноября 2023 г.

Заведующий кафедрой
материаловедения и физики металлов
Уфимского университета науки и технологий
доктор технических наук
(специальность 05.13.06), доцент

Парфенов Евгений Владимирович

Доцент кафедры
материаловедения и физики металлов
Уфимского университета науки и технологий
кандидат технических наук
(специальность 05.16.01)

Полякова Вероника Васильевна

Подписи Парфенова Е.В., Поляковой В.В. удостоверяю

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Уфимский университет науки и технологий»
450076, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Заки Валиди, дом 32

Подпись Гареев С. В.
Удостоверяю « 14 » 11 2023
Научный сотрудник общего отдела УУНТ
Гареев С. В.



Подпись Гареев В. В.
Удостоверяю « 14 » 11 2023
Научный сотрудник общего отдела УУНТ
Гареев В. В.