

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

на дисертаційну роботу

Кумеди Марії Олександрівни

«Вплив мікрохвильового опромінення на структуру, склад, морфологію та кінетику вивільнення гідрофобних лікарських засобів з 3D матриць на основі біоапатиту та біополімерів»,

подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 105 «Прикладна фізика та наноматеріали»

Актуальність теми дисертаційної роботи. Робота присвячена вивченню впливу мікрохвильового опромінення на утворення кальцій-дефіцитного гідроксилапатиту (cdHA) у присутності природних полісахаридів (альгінат натрію, хітозан) і розробці нової технології створення полімер-апатитних 3D композитних каркасів із заданими фізичними властивостями – ступенем пористості, кристалічністю, розсмоктуванням. Досліджено залежність динаміки вивільнення лікарських засобів від структури отриманих полімер-апатитних композитів із метою отримання більш ефективної системи доставки препарату в зону імплантації.

Використання мікрохвильового випромінювання дозволяє поліпшити структурні, механічні та біологічні властивості 3D матриць на основі cdHA та біополімерів. При застосуванні MW під час хімічної реакції відбувається суттєвий вплив на агрегацію наночастинок гідроксилапатиту, що в свою чергу призводить до їх більшої біоактивності *in vivo*. Окрім того, при застосуванні мікрохвильового випромінювання (MW) значно змінюється структура полімерних матриць, підвищується пористість, тому важливо детально дослідити властивості отриманих остеоматеріалів для їхнього впровадження у практичне використання.

Актуальним підходом до підвищення ефективності біоактивних матеріалів для контрольованої доставки лікарських засобів у зону пошкодження кісткової тканини є використання біорозкладних 3D матриць, комбінованих із ортофосфатами кальцію та карбоновими наночастинами. Цільова доставка протимікробних агентів і частинок неорганічного походження дозволяє водночас поєднати процеси остеосинтезу, а також зменшити запальні процеси характерні для традиційних методів лікування. У ряді робіт описано синтез і дослідження впливу складу композитних матеріалів на здатність пролонговано вивільняти ліки, проте залишається актуальним питання удосконалення фізико-структурних параметрів синтезованих матеріалів. Враховуючи вищенаведене, дисертаційна робота Кумеди Марії Олександрівни є актуальною та має значне наукове та практичне значення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота Кумеди М.О. виконана в межах науково-дослідних робіт кафедри біофізики, біохімії, фармакології та біомолекулярної інженерії Сумського державного університету за тематиками «Фізичні основи формування складу апатит-біополімерних пористих матриць для

контрольованої доставки лікарських засобів в зону імплантації» (номер державної реєстрації 0118U003581), «Фізичні основи формування апатит-біополімер-вуглецевих 3D нанометричних матриць біомедичного призначення з пролонгованою доставкою протимікробних засобів у зону імплантації» (номер державної реєстрації 0122U001154) та «Фізико-хімічні аспекти формування композитного наноструктурованого біорозкладного матеріалу для лікування ушкоджених периферичних нервів» (№ державної реєстрації 0122U000775) згідно з науково-технічною програмою Міністерства освіти і науки України, в яких автор брав участь як виконавець.

Тематика дисертаційної роботи відповідає пріоритетним напрямкам розвитку науки та техніки в Україні.

Ступінь обґрунтованості, достовірності наукових положень, висновків, рекомендацій сформульованих у дисертації. Наукові положення, висновки, рекомендації, які сформульовані дисертантом у роботі, є достатньо обґрунтованими та викладені в логічній послідовності. Вони підтверджуються результатами проведених експериментів та моделюванням.

Обробка результатів дисертаційних досліджень і статистичний аналіз здійснювалися автором із використанням ліцензованого програмного забезпечення MS Excel. Для кожного експерименту та аналізу розраховувалися стандартні відхилення. Односторонній дисперсійний аналіз ANOVA та метод кореляції Пірсона використовували автором для оцінки статистичної вагомості та визначення вагомих взаємозв'язків для результатів експериментальних досліджень.

Достовірність одержаних результатів підтверджується системним підходом до комплексного вирішення наукових і практичних задач, забезпечується використанням апробованих методів досліджень, адекватністю моделі, конкретною та чіткою постановкою задач і детальним обґрунтуванням основних положень і висновків.

Наукова та практична цінність дисертації та наукова новизна. У результаті дослідження, сформульовано низку положень і висновків, що містять елементи наукової новизни, зокрема: вперше створено методику синхронного синтезу кальцій фосфатної кераміки за присутності полімеру у формі гранул у фосфорно-збагаченому розчині з подальшим зшиванням CS; досліджено вплив співвідношення кальцію до хітозану на структуру, фізико-хімічні властивості, здатність до вивільнення лікарських засобів і біоактивність гібридних композитів.

Удосконалено методику синтезу гідроксиапатиту без, та в присутності біополімерів із застосуванням MW технології; отримано закономірності впливу MW опромінення на розмір кристалітів НА, на пористість і стабільність форми синтезованих 3D гідроксиапатит-біополімерних матриць; отримані НА-полімерні матриці модифіковано вуглецевими наночастинками (фулерен, оксид графену), досліджено вплив наночастинок на антимікробні, механічні та біологічні властивості.

Одержані результати дозволяють оцінити вплив мікрохвильового опромінення на кристалічну структуру біоматеріалів на основі апатиту та

біополімерів (альгінат та хітозан). Зміни параметрів мікроструктури матеріалів призводять до зміни їх біомедичних і механічних властивостей.

Керований вплив мікрохвильового опромінення призводить до зміни пористості та фазового складу матеріалів, що в свою чергу має значний вплив на здатність синтезованих композитів до контрольованого вивільнення лікарських засобів. Показано, що апатит-полімерні композитні матеріали можуть бути ефективними матрицями для цільової доставки ліків, зокрема протимікробних і протизапальних препаратів: хлоргексидину, анестезину, диклофенаку натрію та амінокислоти триптофану. Указані результати дають можливість отримувати нові конкурентноспроможні біосумісні медичні матеріали з широким спектром контрольованих властивостей, які можуть бути використані в регенеративній медицині, зокрема в ортопедії та стоматології для лікування кісткових дефектів.

Одержані результати дослідження впроваджено у навчальний та науковий процес кафедри біофізики, біохімії, фармакології та біомолекулярної інженерії Сумського державного університету в дисципліну «Біохімія».

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях, персональний внесок здобувача. Основні результати дослідження Кумеди М.О. опубліковано в 25 наукових працях, із яких: 10 статей, зокрема, 2 статті в наукових фахових виданнях із переліку МОН України, 8 – у зарубіжних наукових періодичних виданнях, що індексуються міжнародними наукометричними базами даних (Scopus та/або Web of Science), 2 частини монографії, які видані міжнародними видавництвами іноземною мовою, 13 матеріалів доповідей у збірниках праць конференцій.

Дисертація оформлена відповідно до існуючих вимог і містить повноту інформації щодо основних положень, наукових трактувань, заключень, висновків і практичних рекомендацій, із повноцінним відображенням змісту відповідних розділів дисертаційної роботи.

Академічна доброчесність. За результатами перевірки дисертаційної роботи Кумеди М.О. на наявність ознак академічного плагіату встановлено коректність посилань на першоджерела для текстових та ілюстративних зазначень; навмисних спотворень не виявлено. Звідси можна зробити висновок про відсутність порушень академічної доброчесності.

Оформлення дисертації за структурою, мовою та стилем викладення відповідає вимогам до оформлення дисертацій, затвердженим МОН України, наказ № 40 від 12.11.2017. Мова та стиль викладання дисертації точно та чітко висвітлюють одержані науково-практичні результати.

Дискусійні положення та зауваження щодо змісту дисертації.

1. Робота має біологічну направленість. Присвячена актуальній проблемі доставки ліків через використання композитів на основі гідроксиапатиту із полімерами різного походження. Проте із результатів роботи не ясно, яким чином структура комозиту та його функціональні характеристики впливають на біологічні властивості щодо доставки лікарських засобів і не

- вказано, що відбувається із композитом після виділення лікарських засобів у твердих тканинах.
2. Твердження, що чистий НА має моноклінну кристалічну ґратку відповідає умові формування при високих температурах та тисках. При нормальних умовах у водних розчинах формується гідроксиапатит із гексагональною кристалічною ґраткою.
 3. Рисунки, які пояснюють схему синтезу (рис. 2.1 та 2.2), якщо не є оригінальними (створеними автором), потребують посилання на джерело походження.
 4. Для оцінки розмірів кристалітів за формулою Шеррера необхідно використовувати еталон при визначенні напівширини дифракційної лінії, який дозволяє врахувати інструментальні фактори розширення дифракційних ліній.
 5. У розділі 3.1 сказано, що мікрохвильовий синтез дозволяє отримувати суспензію гідроксиапатиту впродовж одного-двох днів. Водночас, добре відомо, що нагрівання реагуючої суспензії до 50 °С дозволяє завершити синтез гідроксиапатиту упродовж 2 годин. Тому необхідно контролювати температуру під час проведення мікрохвильового опромінювання суспензії.
 6. Аналізуючи ІЧ-спектр зразків автор вказує наявність смуг поглинання домішок тільки для COO^- в діапазоні хвильових чисел 1427-1627 cm^{-1} . Проте нічого не сказано про наявність карбонатних іонів в структурі гідроксиапатиту.
 7. На рисунку 3.7. наведено криві міцності гранул на стискання для композитних зразків. Для більшої ясності впливу полімерів на механічні характеристики композитів необхідно також приводити відповідні криві для гранул із чистого гідроксиапатиту.
 8. При аналізі рентгенограм від композитних зразків із хітозаном на рисунку 4.1 вказано, що при 37 °С піки зміщуються в область малих кутів дифракції, а після відпалу 600 °С – до великих кутів дифракції. Проте питання впливу хітозану на структуру гідроксиапатиту не з'ясовано.
 9. Не зрозуміло, чому агрегати частинок при MW синтезі на рисунку 4.7, при якому наночастинки мають найбільші розміри, мають, згідно твердженням, автора максимальну поверхневу енергію.
 10. Яким чином оцінювали концентрація фаз у ваг. %, представлених у таблиці 5.1, оскільки дифракційні лінії на рентгенограмах погано розділюються, що не дає можливості визначати концентрацію фаз із достатньою точністю.

Зазначені зауваження не знижують наукову цінність роботи та отриманих дисертантом результатів і не носять принципового характеру.

Дисертація є одноособово створеною кваліфікаційною науковою працею, яка містить сукупність результатів та наукових положень, поданих автором для публічного захисту, має внутрішню єдність і свідчить про особистий внесок автора в науку.

Тематика досліджень повністю відповідає вимогам спеціальності 105 –

Прикладна фізика та наноматеріали.

Загальний висновок

У цілому дисертаційна робота Кумеди Марії Олександрівни «Вплив мікрохвильового опромінення на структуру, склад, морфологію та кінетику вивільнення гідрофобних лікарських засобів з 3D матриць на основі біоapatиту та біополімерів» відповідає вимогам п. 6 «Порядку присудження ступеня доктор філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44, а дисертантка – Кумеда Марія Олександрівна заслуговує присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 10 «Природничі науки» за спеціальністю 105 «Прикладна фізика та наноматеріали».

ОФІЦІЙНИЙ ОПОНЕНТ

в.о. завідувача кафедри
фізики твердого тіла
Харківського національного університету
імені В.Н. Каразіна,
доктор фізико-математичних наук,
професор

З. ЗИМАН

Золтан ЗИМАН

Підпис професора в.о. завідувача кафедри фізики твердого тіла Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, доктора фізико-математичних наук, професора Золтана Зимана засвідчую.

Заст. Начальника відділу кадрів
Харківського національного університету
імені В.Н. Каразіна



Меріана Білоусенко **Олена ГРОМИКО**