

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на автореферат и диссертационную работу Абрамова Андрея Александровича на тему «Процессы и аппараты 3D-печати изделий медицинского назначения», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата технических наук по научной специальности 2.6.13. Процессы и аппараты химических технологий

Актуальность темы исследования. Нехватка донорских органов в медицине является одной из острейших проблем современной трансплантологии. Ее решение предлагает регенеративная медицина, используя широкий круг различных подходов, в том числе и новые аддитивные технологии для производства изделий медицинского назначения. В настоящее время трехмерная печать все шире используется для производства изделий сложной геометрической формы различного назначения, в том числе и персонифицированных имплантатов. Важно отметить, что аддитивные технологии относят к одному из признаков четвертой технологической революции.

Уже сами по себе 3D аддитивные технологии крайне не просты и требуют решения множества отдельных сложных задач. Однако, их развитие и совершенствование обещает человечеству стремительный прогресс не только в медицине, но и множестве других технологий. Важно заметить, что по существу, многие задачи 3D печати находятся в области, ранее успешно освоенной в химической технологии и, в частности, относятся к ее разделу, связанному с процессами и аппаратами.

В настоящее время все более растет понимание того, что ожидаемый прогресс, связанный с развитием аддитивных технологий может быть кратно увеличен при их совмещении с другими современными прогрессивными технологиями. В качестве примера, таковыми могут являться сверхкритические технологии, позволяющие сохранить высокопористую структуру напечатанных изделий при реализации процесса сушки и обеспечить их стерильность. Развитие таких совмещенных технологий в Российской Федерации крайне актуально с точки зрения разработки принципиально новых процессов и аппаратов для решения задач медицины, фармацевтики и химической промышленности.

Среди многочисленных технологий 3D печати экструзионная печать получила наибольшее распространение, в том числе в силу того, что процессы экструзии достаточно хорошо изучены в химической технологии. Однако, как правило, появление новых технологий одновременно требует разработки соответствующих новых материалов, позволяющих реализовать их достоинства. В частности, это разработка безопасных, с точки зрения применения в медицине материалов, обладающих заданными реологическими свойствами, что является актуальной научно-технической задачей применительно к медицинскому применению 3D печати.

Поскольку в диссертационной работе Абрамова А.А. рассмотрен целый ряд задач, связанных с возможностью реализации аддитивных технологий для практических нужд, **ее актуальность не вызывает сомнения.**

Анализ содержания работы. Диссертационная работа состоит из введения, 5 глав, заключения, списка литературы, включающего 152 наименования, и 3 приложений. Общий объем работы составляет 180 страниц печатного текста, включая 14 таблиц и 87 рисунков.

Во введении отражена и обоснована актуальность работы, указана ее новизна, теоретическая и практическая значимость, описаны методология и методы исследования. Так же в нем сформулированы цель и задачи исследования, указаны личный вклад автора и сведения об апробации работы.

В первой главе выполнен анализ современной научно-технической литературы по теме диссертационной работы. Рассмотрены основные существующие на сегодняшний день технологии 3D-печати, используемые в процессах формирования изделий сложной геометрической формы, сформулированы преимущества и недостатки каждой из технологий, очерчены границы их применимости. Проанализированы подходы к задаче формирования высокопористой структуры материалов для получения изделий медицинского назначения. Особое внимание уделено, как наиболее перспективным, сублимационной и сверхкритической сушкам. Подробно описаны процессы стерилизации изделий с высокопористой структурой. Проведенный в обзоре критический анализ литературы позволил сформулировать основные задачи диссертационной работы и стратегию их решения.

Во второй главе представлен новый подход к разработке гибридной системы персонифицированных имплантатов костной ткани с подготовкой ее каркаса путем использования 3D-печати термопластичным биоразлагаемым полимером на основе полилактида. Рассмотрены три модели каркаса с различной геометрической формой объема для внутреннего заполнения. Для выбора наилучшей конструкции каркаса проведены их сравнительные прочностные испытания. Предложен оригинальный подход для расчета механических свойств изделий сложной геометрии, полученных с использованием 3D-печати. Подробно описаны этапы проектирования геометрической формы гибридного имплантата костной ткани по медицинским данным.

Для достижения естественных структурных и функциональных свойств костной ткани предложено введение высокопористого материала во внутреннюю структуру твердого каркаса. Разработана оригинальная методика получения такого материала с использованием геля на основе альгината натрия и желатина с последующим применением сублимационной или сверхкритической сушки. Определен ряд свойств получаемого материала, в том числе свойств цитотоксичности и адгезивности по отношению биокультуре фибробласта кожи человека.

В третьей главе приведено описание 3D-принтера для реализации трехмерной печати персонифицированных имплантатов сосудов, изложены основные принципы его работы и рассмотрены основные конструктивные элементы. Обоснован состав гелевых «чернил» для этого принтера на основе частично сшитого альгината натрия и проведено определение их реологических свойств с целью выбора наиболее подходящих для печати композиций. Экспериментально на модельных объектах установлены параметры принтера, обеспечивающие проведение трехмерной печати с применением выбранного состава «чернил».

С использованием медицинских данных из открытых источников была построена «сглаженная» модель аорты с развитой аневризмой. Для нее сформулирована гидродинамическая модель течения неньютоновской вязкой жидкости (моделирующей кровь) с переменной скоростью движения потока. Для решения задачи течения в модельном сосуде использовался стандартный пакет программ для гидродинамических расчетов Fluent. При наличии аневризмы на участке аорты отмечено неравномерное распределение давления. В области локализации аневризмы выявлено наличие застойных зон при минимальной скорости движения кровотока. Расчетным путем предложена геометрическая форма имплантата, схожая с анатомией аорты, для устранения имеющегося дефекта, чтобы течение крови происходило без застойных зон и аномалий давления.

Выполнено пробное изготовление персонифицированных имплантатов сосудов с использованием аддитивных технологий и применением различных видов сушки. Изучение свойств полученных объектов показало принципиальную пригодность предложенной технологии для ее практического использования при создании имплантатов сосудов сравнительно сложной формы.

Четвертая глава посвящена разработке технологии 3D-печати с использованием гетерофазной системы. Для этого выполнены как разработка состава гетерофазной системы на основе желатина и хлорида кальция, так и определение свойств системы при варьировании состава. 3D-печать объектов выбранной модельной формы в гетерофазной системе осуществлялась с использованием уже упомянутых «чернил» на основе альгината натрия. Получены экспериментальные результаты касательно точности воспроизведения заданной формы объекта на практике в зависимости от концентрации желатина.

Важной составляющей работы является определение влияния на свойства «чернил» на основе альгината натрия добавок наноматериалов - многослойных углеродных нанотрубок и графена. Разработана методика получения таких «чернил», определены их реологические свойства при варьировании состава, в том числе и для гетерофазной системы. Установлено, что использование наноматериалов может придать изделиям, изготовленным из таких «чернил», особые токопроводящие свойства, что имеет особое значение для развития технологии создания сложных электронных устройств. Сравнительное

изучение токопроводящих свойств модельных изделий при различных составах «чернил» и концентрациях наноматериалов показало предпочтительность использования графена по сравнению с нанотрубками.

В пятой главе подробно рассмотрена практически интересная и важная идея совмещения процессов стерилизации и сверхкритической сушки высокопористых материалов, полученных с использованием различных технологий 3D-печати. Такой подход позволит не только сократить количество технологических операций при изготовлении имплантатов, но и сохранить их пористую структуру. Для проверки плодотворности идеи разработан и создан соответствующий аппарат высокого давления для сверхкритической стерилизации. Определены параметры процесса.

Установлено, что для повышения эффективности стерилизации и смягчения условий ее проведения целесообразно добавление в диоксид углерода дополнительного стерилизующего агента, в качестве которого опробованы изопропиловый спирт и пероксид водорода, причем последний показал наилучший результат. Предложена математическая модель процесса сверхкритической флюидной стерилизации.

В заключение автор представил основные результаты своей диссертационной работы.

Научная новизна диссертации определяется тем, что в ней:

Получены новые экспериментальные данные касательно физико-химических и реологических свойств гелевых материалов на основе: альгината натрия, частично сшитого альгината натрия, альгината натрия с добавками наноматериалов; гетерофазной системы на основе желатина, необходимые для их применения в экструзионной 3D-печати.

Выявлены новые закономерности, определяющие влияние типа и концентрации, добавляемых в вышеуказанные гели наноматериалов (многослойные углеродные нанотрубки, графен), на технические характеристики модельных изделий, полученных методом 3D-печати.

Впервые установлена возможность повышения эффективности массообменного процесса сверхкритической стерилизации за счет использования смеси диоксид углерода – пероксид водорода.

Теоретическая и практическая значимость диссертационной работы состоит в следующем:

- Разработке лабораторной методики получения материалов для 3D-печати на основе: альгината натрия, частично сшитого альгината натрия, альгината натрия с добавками наноматериалов; гетерофазной системы на основе желатина и хлорида кальция.

- Создании оригинальной конструкции 3D-принтера для печати «чернилами» на основе биополимеров с различной вязкостью, включая новую конструкцию экструдера, на которую зарегистрировано НОУ-ХАУ.

- Построении алгоритма проектирования изделий медицинского назначения сложной геометрической формы на основе результатов исследований методами КТ и МРТ.

- Разработке методик изготовления персонифицированных изделий медицинского назначения: гибридного имплантата костной ткани, имплантата сосуда, персонифицированных токопроводящих элементов. В качестве ключевой технологии при получении этих изделий предложено использовать метод 3D-печати.

- Развитие подхода к стерилизации высокопористых материалов на основе использования сверхкритических флюидов.

Достоверность результатов исследования. Теоретические и экспериментальные результаты, представленные в диссертационной работе Абрамова А.А., соответствуют современному уровню отечественных и зарубежных исследований в области процессов и аппаратов химической технологии в части создания новых функциональных материалов и их использования при реализации аддитивных технологий, усложненных наличием процессов массопереноса. Достоверность полученных автором результатов не вызывает сомнения. Это обусловлено использованием в экспериментах современного оборудования, правильного выбора методик измерений, отсутствием внутренних противоречий в полученных результатах и их соответствием общепринятым научным положениям.

Публикации. По теме диссертации Абрамовым А.А. опубликовано 5 научных статей в журналах, индексируемых международными базами Web of Science и/или Scopus, 2 статьи опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК РФ. Основные результаты работы доложены на ряде российских и международных научных конференций. Получено 1 свидетельство на регистрацию программы для ЭВМ. Зарегистрировано 1 НОУ-ХАУ.

Материалы диссертации достаточно полно изложены в публикациях. Автореферат отражает основное содержание диссертационной работы.

Соответствие паспорту специальности. Рецензируемая диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 2.6.13. Процессы и аппараты химических технологий в части следующих пунктов:

«1. Фундаментальные исследования явлений переноса энергии, массы и импульса в химико-технологических процессах и аппаратах.

14. Создание новых процессов и аппаратов в химической технологии, позволяющих получать изделия заданного состава и формы на основе различных материалов».

В качестве замечаний и вопросов по содержанию и оформлению диссертации можно указать следующее:

1. Не совсем удачно сформулированы цель и некоторые из задач работы. Так целью работы не может быть «исследование» (т.е. процесс получения результата), целью должен являться именно полученный научный результат, например, «установление основных закономерностей процесса...». То же относится к задаче пять: задачей исследования не может быть «изучение». В третьей задаче совершенно непонятно, о каком математическом моделировании идет речь (нет конкретики).

2. В научной новизне говорится об «оптимальных составах», но доказательства оптимальности в диссертационной работе отсутствуют. Если быть точным, под оптимальностью следует понимать такое значение аргумента, при котором целевая функция имеет экстремум. Когда речь идет о персонифицированных изделиях, имело бы смысл указать, что в работе подразумевается их геометрическая форма, а не биологическая совместимость.

3. В главе 2 четко прописано, что формирование твердого каркаса гибридного имплантата костной ткани осуществлялось методом 3D печати, хотя используемый для этого материал точно не обозначен, что естественно ставит под вопрос воспроизводимость результатов. Но дело не в этом. В диссертации отсутствует описание метода заполнения каркаса предложенным автором гелем. Вероятно, это делалось уже без использования 3D принтера? Тогда как? Также хотелось бы узнать, осуществлялись ли испытания гелей с другим процентным соотношением выбранных компонентов и как при этом варьировались конечные результаты?

4. Математическая формулировка задачи о течении неньютоновской жидкости в аорте не совсем ясна. В частности, величины $\lambda \dot{\gamma}$ в (3.6) и t в (3.11), должны быть безразмерны. Однако размерности величин для этих формул нигде не указаны, что затрудняет понимание. В формуле (3.11), определяющей скорость крови на входе в аорту, имеется функция синуса, которая знакопеременна. Что это означает физически, возможность обратного течения крови? Поскольку возможность разрыва аорты связана с повышением в ней давления, не проще было провести анализ на основе уравнения Бернулли (при использовании которого форма канала не имеет значения)? Дело в том, что в области аневризмы сосуд расширен, скорость течения меньше, соответственно давление больше. Отсюда непосредственно следует, что имплантат должен иметь тот эффективный диаметр, что и сам неповрежденный сосуд.

5. В главе 5 показано, что для проведения эффективной сверхкритической флюидной стерилизации необходимо наличие пероксида водорода, причем в значительном количестве. Его роль, как стерилизующего агента, подтверждается предложенной математической моделью, где рассматривается именно его проникновение в поры. Какова в этом случае роль диоксида углерода и, возможно, что более эффективно проводить стерилизацию чистым пероксидом водорода, но в более мягких условиях?

6. В диссертационной работе имеются немногочисленные опечатки, например, на стр. 35 отсутствует отступ у абзаца; в табл. 3.7 не указаны

размерности, в списке литературы в ссылке [24] сокращение слова «патент» написано как «паТ.».

7. Судя по содержанию диссертационной работы, ее техническая направленность не вызывает сомнений. Получены интересные научные результаты, которые имеют важное значение как для развития теоретических основ науки о процессах и аппаратах химической технологии, так и практическое применение, например, для трансплантологии. Тогда как объяснить тот факт, что в диссертации отсутствуют данные об использовании ее результатов на практике в других организациях и даже данные об их передаче специализированным предприятиям и институтам для дальнейшего применения.

Заключение. Несмотря на сделанные замечания, считаю, что они не снижают значимости полученных научных результатов. Диссертационная работа Абрамова А.А. является самостоятельно выполненной и законченной научно-квалификационной работой, в которой выполнено решение важной научно-технической задачи, развития основ создания новых материалов для применения в аддитивных технологиях и разработки процессов получения изделий медицинского назначения заданной геометрической формы с использованием технологий 3D-печати, совмещения процессов сушки и стерилизации в среде сверхкритического диоксида углерода. В ней предложен алгоритм проектирования изделий сложной геометрической формы на основании результатов медицинских исследований, позволяющий разрабатывать персонифицированные имплантаты. Все сказанное выше будет способствовать дальнейшему использованию методов и подходов аддитивных технологий в химической, медицинской и смежных отраслях промышленности.

Диссертационная работа Абрамова А.А. полностью соответствует Положению о порядке присуждения ученых степеней в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева», утвержденного приказом и.о. ректора РХТУ им. Д.И. Менделеева от 14.09.2023 г. № 103ОД. Считаю, что Абрамов Андрей Александрович заслуживает присуждения ученой степени кандидата технических наук по специальности 2.6.13. Процессы и аппараты химических технологий.

Официальный оппонент

Заведующий кафедрой процессов и аппаратов химических технологий им. Гильперина Н.И. ФГБОУ ВО «МИРЭА-Российский технологический университет»,
д.ф.-м.н., доцент

Вязьмин Андрей Валентинович



«8» сентября 2024

