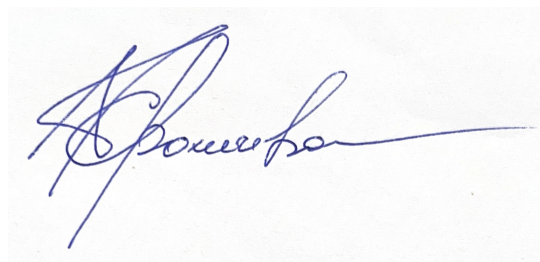


На правах рукописи



Крохичева Полина Алексеевна

**КОСТНЫЕ ЦЕМЕНТЫ НА ОСНОВЕ КАЛЬЦИЙ-МАГНИЙ ФОСФАТОВ С
АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ЭФФЕКТОМ ДЛЯ РЕКОНСТРУКТИВНО-
ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ ХИРУРГИИ**

Специальность 2.6.14. – Технология силикатных и тугоплавких неметаллических
материалов

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата технических наук

Москва – 2025

Работа выполнена в лаборатории Керамических композиционных материалов и биоматериалов (№ 20) Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт металлургии и материаловедения им. А.А. Байкова Российской академии наук (ИМЕТ РАН).

Научный руководитель:

Комлев Владимир Сергеевич

доктор технических наук, член-корреспондент РАН.

Официальные оппоненты:

Седельникова Мария Борисовна, доктор технических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории физики наноструктурных биокompозитов Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт физики прочности и материаловедения Сибирского отделения Российской академии наук (ИФПМ СО РАН)

Сафронова Татьяна Викторовна, кандидат технических наук, доцент, ведущий научный сотрудник кафедры неорганической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова (МГУ им. М.В. Ломоносова)

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр Кольский Научный центр» Российской Академии Наук, Институт химии и технологии редких элементов и минерального сырья им. И.В. Тананаева (ИХТРЭМС КНЦ РАН)

Защита диссертации состоится «___»_____ 2026 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета 24.1.078.04 в ИМЕТ РАН по адресу: 119334, г. Москва, Ленинский проспект, д. 49.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИМЕТ РАН, а также на официальном сайте ИМЕТ РАН <http://www.imet.ac.ru>. Автореферат диссертации размещен на официальных сайтах ИМЕТ РАН <http://www.imet.ac.ru> и ВАК <https://vak.minobrnauki.gov.ru/main>.

Автореферат разослан «___»_____ 2025 г.

Ученый секретарь
Диссертационного совета 24.1.078.04,
кандидат геолого-минералогических наук

 Ивичева С.Н.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы

Замещение костных дефектов, возникающих в результате травм, воспалительных процессов и оперативных вмешательств, остается актуальной задачей. Это обусловлено высоким уровнем травматизма во всех возрастных группах, увеличением продолжительности жизни и ростом доли населения с дегенеративными заболеваниями и злокачественными новообразованиями. Особую значимость представляют разработки биосовместимых функциональных материалов, которые позволяют уменьшить риски последствий хирургического вмешательства и ускорить процесс восстановления, тем самым улучшить качество жизни пациентов. Замещение костных дефектов сложной конфигурацией и превышающих критические размеры является медицинской проблемой.

Одним из рациональных путей её решения могло бы стать использование функционализированных цементных материалов. Они представляют собой реакционно-твердеющие системы, состоящие из порошка и жидкости, при смешении которых происходит химическое взаимодействие, сопровождающееся схватыванием и последующим твердением. К несомненным достоинствам этих материалов можно отнести их способность заполнять дефекты сложной конфигурации и объема, что обеспечивает персонализированный подход. Наиболее перспективны материалы на основе фосфатов кальция (ФК), таких как, β -трикальцийфосфат (β -ТКФ, $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) структурного типа витлокит или гидроксипатит (ГА, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) структурного типа апатит, близкие по составу к минеральной составляющей костной ткани, и, в частности кальцийфосфатные цементные материалы (КФЦ) на основе фаз дикальцийфосфат дигидрат (ДФКД, $\text{CaHPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$) или ГА. Такие КФЦ являются биосовместимыми, однако обладают недостаточными механическими свойствами, низкой растворимостью и медленной биорезорбцией.

Значительные успехи в разработке КФЦ для замещения и восстановления костной ткани были достигнуты отечественными научными группами Московского государственного университета имени им. М.В. Ломоносова (МГУ им. М.В. Ломоносова), Московского научно-исследовательского онкологического института имени П. А. Герцена (МНИОИ им. П.А. Герцена), Национального медицинского исследовательского центра травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова (НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова) и др.

В последние годы значительно возрос интерес к полностью биорезорбируемым костным материалам на основе магния. Магний (Mg), является одним из четырех наиболее распространенных элементов в организме человека и играет решающую роль в метаболизме костей и их структурном развитии. Значительные усилия были направлены на изучение фосфатов магния (ФМ), таких как ортофосфат магния $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$, и, в частности магнийфосфатных цементных материалов (МФЦ) на основе фаз магний-аммоний-фосфат-гексагидрат со структурой типа струвит ($\text{MgNH}_4\text{PO}_4 \times 6\text{H}_2\text{O}$) или гидроортофосфата-магния со структурой типа ньюбериит ($\text{MgHPO}_4 \times 3\text{H}_2\text{O}$), которые наряду с ФК, стали рассматриваться как потенциальный материал для замещения костных дефектов. Преимуществами МФЦ материалов являются высокие механические свойства и высокая растворимость, однако в процессе образования цементного материала может возникать экзотермическая реакция (до 60 °С), которая может приводить к некрозу окружающих тканей.

Кальций-магний фосфатные цементные материалы (КМФЦ), на основе фаз, таких как станфилдит (СТ, $(\text{Ca,Mg})_3(\text{PO}_4)_4$) или магний замещенный трикальцийфосфат Mg - β -ТКФ $(\text{Ca,Mg})_3(\text{PO}_4)_2$ могут демонстрировать ряд преимуществ перед КФЦ и МФЦ. Во-первых, такие костные цементы могут обладать более высокими механическими свойствами. Во-вторых, отсутствие экзотермической реакции во время твердения цементного материала исключает риски некроза окружающих тканей. В-третьих, КМФЦ могут демонстрировать высокую растворимость, что будет способствовать ускорению процессов остеогенеза. Разработка функционализированных КМФЦ материалов возможна за счёт введения катионов металлов с

антибактериальными свойствами (Ag, Zn, Cu и т.д.) для обеспечения локальной терапии с пролонгированным эффектом в отношении основных патогенных организмов.

Особый интерес представляет разработка новых материалов на основе кальций-магний фосфатов с соотношением $(Ca+Mg)/P=2$ ввиду перспективности использования таких составов в цементной технологии. В широком диапазоне составов этой системы ключевым моментом является подбор оптимального состава с возможностью дальнейшей функционализации с целью получения на его основе цементного материала, обладающего улучшенными свойствами. Функционализацию возможно обеспечить за счёт введения антибактериальных катионов Ag или Zn в равном (по массе) количестве для сравнения антибактериальных эффектов. Такие КМФЦ могут стать перспективными материалами для замещения и восстановления костной ткани.

Сказанное выше определяет актуальность постановки цели настоящих исследований.

Цель работы заключается в разработке новых цементных материалов на основе кальций-магний фосфатов, с высокими механическими свойствами, ускоренной растворимостью и биорезорбцией, обладающих антибактериальными свойствами и остеокондуктивностью.

Для реализации цели были поставлены следующие **задачи**:

1. Получение цементных порошков с мольным соотношением $(Ca+Mg)/P=2$, где доля $Mg/(Ca+Mg)$ составляет 20, 40, 60 %. Исследование фазового состава, морфологии и дисперсности цементных порошков. Определение оптимального состава порошка для дальнейшей функционализации и использования в цементной технологии.

2. Получение цементных порошков с мольным соотношением $(Ca+Mg)/P=2$, где доля $Mg/(Ca+Mg)$ составляет 40 % и содержанием антибактериальных катионов Ag или Zn в количестве 0,5 и 1,0 масс. %. Установление влияния введения антибактериального катиона на фазовый состав, морфологию и дисперсность цементных порошков.

3. Разработка КМФЦ материалов, изучение времени и температуры их схватывания, микроструктуры, прочности при сжатии, пористости, а также исследование растворимости в модельной жидкости.

4. Оценка антибактериальной активности разработанных составов КМФЦ материалов в отношении грамм-положительных *S. aureus* и грамм-отрицательных бактерий *E. coli*.

5. Исследование биологических свойств разработанных КМФЦ материалов *in vitro* – оценка цитотоксичности и цитосовместимости, а также оценка остеокондуктивных потенциалов и биорезорбции *in vivo*.

Научная новизна

1. С использованием комплексного физико-химического анализа определена зависимость фазового состава, морфологии и дисперсности цементных порошков на основе кальций-магний фосфатов при мольном соотношении $(Ca+Mg)/P=2$ от доли содержания $Mg/(Ca+Mg)$ равной 20, 40, и 60 %, и антибактериальных катионов Ag или Zn в количестве 0,5 и 1,0 масс.%. В ряду указанных составов, выявлены закономерности изменения параметров элементарной ячейки фаз β -ТКФ ($Ca_3(PO_4)_2$), Mg- β -ТКФ ($Ca_{2,589}Mg_{0,411}(PO_4)_2$) и станфилдит ($Ca_3Mg_3(PO_4)_4$), установлено химическое состояние и посчитаны химические сдвиги элементов.
2. Определен механизм фазообразования кальций-магний фосфатных цементных материалов, заключающийся в растворении исходных фаз цементного порошка, а именно Mg- β -ТКФ, станфилдит, MgO в процессе химического взаимодействия с цементной жидкостью на основе 3,5 М водного раствора гидрофосфата аммония $(NH_4)_2HPO_4$ и 1,5 М раствора гидрофосфата магния $MgHPO_4$ с последующим схватыванием и твердением, в результате которого формируются новые цементные фазы струвит ($MgNH_4PO_4 \cdot 6H_2O$) и ньюберит ($MgHPO_4 \cdot 3H_2O$), формирование которых приводит к увеличению механических свойств и растворимости, а благодаря содержанию катионов Ag или Zn происходит увеличение антибактериальных свойств в отношении грамположительных *S. aureus* и грамотрицательных *E. coli* штаммов бактерий.
3. Установлена взаимосвязь между данными, полученными в экспериментах *in vitro* и *in vivo*, подтверждающая гипотезу об ускоренной биорезорбции, за счёт формирования фазы

ньюбериит ($MgHPO_4 \times 3H_2O$), и улучшенных биологических свойствах благодаря присутствию катионов Mg и Ag в структуре КМФЦ материалов.

Практическая значимость

1. Разработан биосовместимый кальций-магний фосфатный цементный материал для применения в реконструктивно-восстановительной хирургии для заполнения костного дефекта, обладающий прочностью не менее 20 МПа, временем схватывания 8–10 мин и высокими антибактериальными свойствами.
2. Получено 2 патента: RU 2832343 C1 “Биосовместимый инъектируемый костный цемент на основе кальций-магний фосфатных фаз с добавлением карбоксиметилцеллюлозы для заполнения костных дефектов”, заявка: 2023129999, 20.11.2023; RU 2760096 C1 “Способ получения низкотемпературного биорезорбируемого композиционного материала на основе гидроксиапатита, армированного частицами магния с помощью электроимпульсного метода компактирования для применения в качестве имплантата при остеосинтезе”, заявка: 2021101233, 21.01.2021.
3. Разработан лабораторный регламент изготовления кальций-магний фосфатных материалов, содержащих антибактериальные катионы Ag, обладающих антибактериальной активностью, являющихся биосовместимыми.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Разработанная технология кальций-магний фосфатных цементных порошков с мольным соотношением $(Ca+Mg)/P=2$ и долей $Mg/(Ca+Mg)$ равной 40 % обеспечивает получение многокомпонентного цементного порошка, содержащего фазы Mg- β -ТКФ ($Ca_{2.589}Mg_{0.411}(PO_4)_2$), станфилдит ($Ca_3Mg_3(PO_4)_4$) и MgO в оптимальных количествах для дальнейшего получения кальций-магний фосфатных цементных материалов с улучшенным составом и свойствами.
2. Высокие механические свойства, ускоренная растворимость, оптимальное время схватывания и отсутствие экзотермической реакции полученных КМФЦ материалов происходит в результате формирования цементных фаз струвит $MgNH_4PO_4 \times 6H_2O$ и ньюбериит $MgHPO_4 \times 3H_2O$, образующихся при взаимодействии исходного цементного порошка с разработанной цементной жидкостью в процессе химического взаимодействия.
3. Высокие антибактериальные свойства в отношении грамположительных *S. aureus* и грамотрицательных *E. coli* штаммов бактерий, достигаются за счёт функционализации антибактериальными катионами Ag или Zn в количестве 1,0 масс. % кальций-магний фосфатных цементных порошков с мольным соотношением $(Ca+Mg)/P=2$ и долей $Mg/(Ca+Mg)$ равной 40 %.
4. Улучшенные биологические свойства КМФЦ материалов в физиологических условиях, а именно osteoconductive и биорезорбируемость, достигаются за счет присутствия катионов Mg и Ag в структуре цементного материала, согласно результатам *in vivo*, закрытие костного дефекта наблюдается к 24 неделе и после имплантации.

Апробация результатов работы

Основные результаты диссертационной работы изложены в 20 статьях в рецензируемых научных журналах, из них 9 — в журналах, рекомендованных ВАК. Результаты, входящие в работу, были представлены на российских и международных конференциях и форумах: Курчатовская молодежная научная школа (2025, г. Москва); VI Национальный Конгресс по Регенеративной Медицине (2024, г. Санкт-Петербург); XXII Менделеевский съезд по общей и неорганической химии (2024, г. Сочи); Российские ежегодные конференции молодых научных сотрудников и аспирантов XIII–XIX «Физико-химия и технология неорганических материалов» (2019–2024, г. Москва); 7th International Conference on Physical Chemistry & Functional Materials (PCFM24) (2024, Малатия, Турция); VIII–XIII Конференции молодых ученых по общей и неорганической химии (2020–2023, г. Москва); V Национальный Конгресс по Регенеративной Медицине (2022, г. Москва); Курчатовская молодежная научная школа (2023, г. Москва); Междисциплинарный научный форум с международным участием «Новые материалы и перспективные технологии» (2020, г. Москва); III–IV Международные научные конференции

«Наука Будущего» (2019, г. Сочи; 2020, г. Москва); IV–V Всероссийские форумы «Наука будущего – наука молодых» (2019, г. Сочи; 2020, г. Москва); XV Международный Российско-Китайский симпозиум «Новые материалы и технологии» (2019, г. Сочи); Межрегиональные научно-технические конференции «Научно-практические проблемы в области химии и химических технологий» (2019–2022, г. Апатиты); Юбилейные Ломоносовские чтения (2019, г. Москва); Международный молодежный научный форум «ЛОМОНОСОВ-2020» (2020, г. Москва); 4th International Conference on Physical Chemistry and Functional Materials (PCFM21) (2021, Элазиг, Турция); Ежегодный Саммит молодых ученых и инженеров «Большие вызовы для общества, государства и науки» (2019, г. Сочи).

Достоверность полученных результатов обеспечена использованием взаимодополняющих методов физико-химического анализа и воспроизводимостью экспериментальных данных, а также их согласованностью с литературными данными.

Структура и объем работы

Диссертация состоит из введения, 5 глав, выводов, списка цитируемой литературы, включающего 143 наименований. Материал изложен на 119 страницах машинописного текста и содержит 12 таблиц, 25 рисунков.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** обоснована актуальность темы диссертации, сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость работы.

В **первой главе** представлен аналитический обзор литературы, состоящий из четырех разделов, посвященный современным биоматериалам для инженерии костной ткани. Описаны основные типы цементных материалов на основе органических и неорганических компонентов, приведены их свойства, преимущества и недостатки. Рассмотрены подходы к получению антибактериальных цементных материалов методами введения катионов и лекарственных препаратов. Обсуждена перспективность использования таких материалов в реконструктивно-восстановительной хирургии.

Во **второй главе** приведены сведения об исходных реагентах и о способах получения цементных порошков и материалов на их основе, а также описаны современные методы исследования и подходы, используемые в работе. Была использована многоэтапная методика получения КМФЦ порошков (рис. 1), включающая синтез из водных сред, термообработку и механоактивацию, что позволило получить многокомпонентный высокодисперсный порошок, который в результате последующего взаимодействия с цементной жидкостью трансформировался до нового многокомпонентного цементного материала.

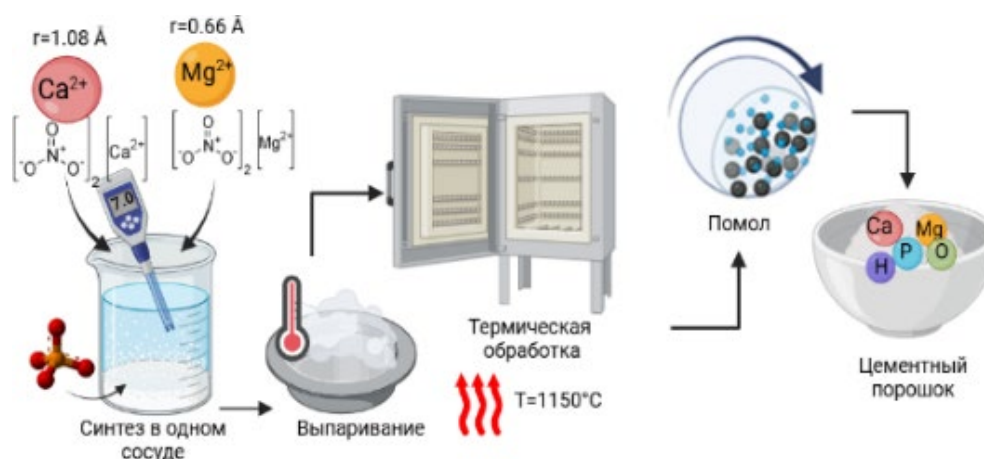
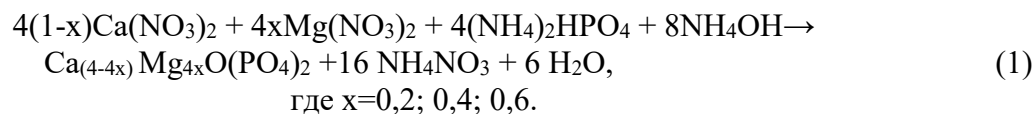


Рисунок 1. Схема получения цементного порошка

Цементные порошки получали методом осаждения из водных растворов солей в соответствии со схемой реакции 1. Расчёт исходных реагентов проводили исходя из мольного соотношения $(Ca+Mg)/P=2$ и доли $Mg/(Ca+Mg)=20, 40, 60\%$ в конечных продуктах. В дальнейшем по тексту будет использовано обозначение составов с «содержанием Mg в количестве 20, 40 и 60 %». К

раствору $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ по капельно добавляли растворы нитратов $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ и $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$, значение pH поддерживали на уровне 6,8–7,0 добавлением раствора аммиака. Для получения цементных порошков, содержащих антибактериальные катионы Ag или Zn в количестве 0,5 и 1,0 масс. %, к раствору $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ добавляли растворы AgNO_3 или $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$, параллельно с растворами $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ и $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$.



После синтеза, осажденные порошки выпаривали, сушили в термостате при температуре 80 °С в течение 24 ч. Далее полученные порошки подвергали одноосному прессованию и термообработке в муфельной печи при 300 °С в течение 6,0 ч для удаления NH_4NO_3 с дальнейшей высокотемпературной обработкой при температуре 1150 °С на воздухе в течение 2,0 ч. Полученные спеченные блоки подвергали механоактивации в планетарной шаровой мельнице при 200 об./сек в течение 1,5 ч в среде гексана.

В качестве цементного порошка, не содержащего Mg, был синтезирован тетракальциевый фосфат $\text{Ca}_4\text{P}_2\text{O}_9$ (TeTKФ) путем механохимического смешения и термической обработки пирофосфата кальция и карбоната кальция при температуре 1550 °С.

Была разработана цементная жидкость на основе 3,5 М водного раствора гидрофосфата аммония $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ и 1,5 М раствора гидрофосфата магния MgHPO_4 с контролируемым значением pH = 4,6. Полученные порошки смешивали с цементной жидкостью в соотношении П:Ж=2:1 в течение 3-5 мин с дальнейшим процессом схватывания и твердения при образовании цементного материала.

Химический состав исследовали методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой (АЭС-ИСП) (Vista Pro, США). Гранулометрический состав порошков исследовали на лазерном анализаторе частиц Analysis 22 (FRITSCHE, Франция). Площадь удельной поверхности определяли в соответствии с методикой Брунауэра, Эммета и Теллера (БЭТ) с помощью низкотемпературных измерений адсорбции азота (Micromeritics TriStar, США). Морфологию частиц порошков, а также микроструктуру КМФЦ исследовали методом растровой электронной микроскопии (РЭМ) (Tescan Vega II, Чехия). Фазовый состав материалов определяли методом рентгенофазового анализа (РФА) (Shimadzu XRD-6000, Япония) с использованием $\text{CuK}\alpha$ -излучения в диапазоне 2θ от 10 до 60 ° с шагом 0,02 ° по базе данных ICDD, PDF2. Количественный фазовый анализ определялся в программе PHAN% на основе метода Ритвельда с погрешностью 1-3%. Согласно сложившейся общемировой практике, название ряда кристаллических соединений приводили по аналогии с соответствующими природными минералами. Параметры элементарных ячеек были посчитаны на основе метода ЛеБея в кристаллографической программе YANA2006 (Прага, Чехия). Для оценки функциональных групп материалов были получены ИК-спектры поглощения с Фурье-трансформацией (ИК-Фурье) по методу KBr на ИК-спектрометре Nicolet Avatar-330 (Thermo Fisher Scientific, США) в диапазоне от 4000 до 400 cm^{-1} . Рентгено-фотоэлектронные спектры (РФЭС) поверхностных слоёв регистрировали на спектрометре OMIKRON ESCA+ (OMIKRON, Германия). Значение pH растворов и температуру при перемешивании цементной пасты измеряли с помощью pH-метра Testo (Testo, Германия). Время схватывания КМФЦ определяли путем погружения иглы Вика диаметром 1,0 мм (400 г) в образец в соответствии с ISO 9917-1:2025 (ISO 9917-1:2025 Den-tistry - Water-based cements - Part 2: Порошковые/жидкие кислотно-основные цементы). Прочность при одноосном сжатии КМФЦ проводили согласно ASTM D695-91 на оборудовании Instron 5581 (Instron Engineering Corporation, США). Измерение пикнометрической плотности ($\rho_{\text{пик}}$) и пикнометрического объёма ($V_{\text{пик}}$) КМФЦ материалов проводили на газовом пикнометре Ultrapurc 1200e (Quantachrome, США). Для изучения растворимости образцы КМФЦ в виде дисков (диаметром 6 мм и высотой 2 мм) выдерживали в растворе СБФ (с англ. Simulated Body Fluid) при 37,0 °С при соотношении масса/объём 0,2 г/мл, площадь поверхности образцов составила 2 cm^2 . В заданные моменты времени (1, 3, 7, 14, 21 и 28 суток) два образца извлекали из растворов,

замораживали в ULT Freezer MDF-60U50 (PHC Group, Нидерланды) до $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ и лиофилизировали в LS-1000 (Проинтех-био, Россия).

Третья глава посвящена получению и исследованию цементных порошков с соотношением $(\text{Ca}+\text{Mg})/\text{P}=2$ и с содержанием Mg до 60 %, а также Ag- или Zn-содержащих порошков.

В разделе 3.1 приведены результаты влияния содержания Mg в количестве 20, 40, 60 % на фазовый состав и морфологические особенности цементных порошков. Согласно данным РФА (рис. 2, а) показано, что при введении Mg в количестве 20 % происходит формирование основной фазы гидроксипатита (ГА, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) в количестве 55 масс.%, а так же фазы ФК структурного типа витлокит (β -ТКФ, $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) в количестве 28 масс.% и фазы MgO в количестве 17 масс. %. При введении Mg в количестве 40 % происходит формирование фазы магний-замещённого ФК с кристаллической структурой типа витлокит ($\text{Mg}\beta$ -ТКФ, $\text{Ca}_{2.589}\text{Mg}_{0.411}(\text{PO}_4)_2$) тригональной конфигурацией с пространственной группой $R3c$, фазы станфилдит (СТ, $\text{Mg}_3\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_4$) моноклинной конфигурации с пространственной группой $C2c$, соотношение фаз СТ/Mg β -ТКФ составляет 30/40, количество MgO увеличивается до 25 масс.% (рис. 2, б-г). Для порошка, содержащего 60 % Mg наблюдается увеличение содержания фаз СТ до 60 масс. % и увеличение MgO до 38 масс.%. С кристаллохимической точки зрения, в кристаллической решётке типа витлокит тригональной модификации существует пять катионных позиций (M1-M5). Известно, что в фазе Mg β -ТКФ ионы Mg^{2+} занимают катионную позицию M5, в то время как позиция M4 находится в более стабильном состоянии вакансии. Это согласуется с результатами нашей работы, в частности со смещением основных пиков на дифрактограммах в сторону больших углов, и подтверждается расчётами основных параметров кристаллической решетки. Так, в ряду составов 20, 40, 60 % Mg параметр a кристаллической решётки β -ТКФ значительно снижался от 10,439 Å до 10,315 Å, что объясняется включением меньших ионов Mg^{2+} ($r=0,72\text{ Å}$) по сравнению с Ca^{2+} ($r=1,00\text{ Å}$) в решетку типа витлокит (рис. 2, д).

Результаты данных лазерной дифракции, свидетельствует об увеличении размеров частиц порошка при увеличении количества Mg: от 19,3 мкм, для порошков содержащих 20 % Mg, до 35,4 мкм, для порошков, содержащих 60 % Mg. Форма частиц порошков всех составов была оскольчатой и неправильной, типичной для материала, полученного после механического измельчения (рис. 2, е). Средний размер частиц цементного порошка, не содержащего магний составляет 17,4 мкм. В результате механоактивации полученных порошков в течение 1,5 ч происходит рост дисперсности согласно данным определения площади удельной поверхности. Установлено, что наибольший эффект от механоактивации достигнут для состава, содержащего Mg в количестве 20 % (увеличение дисперсности в 2,5 раза). Для порошков с высоким содержанием Mg (60 %) влияние механоактивации менее выраженное, что связано с наличием основной фазы СТ и увеличением количества MgO в составе. На основании полученных данных был выбран состав цементного порошка с содержанием 40 % Mg, обеспечивающий оптимальное соотношение кальций-магний фосфатных фаз и MgO. С точки зрения дальнейшего получения цементных материалов, недостаточное количество MgO в составе порошка приводит к неполному прохождению химической реакции, и как следствие, к низким показателям свойств получаемых цементных материалов. В то же время избыточное количество MgO способствует формированию фазы $\text{Mg}(\text{OH})_2$ в процессе твердения цементного материала, что нежелательно ввиду ее токсичности.

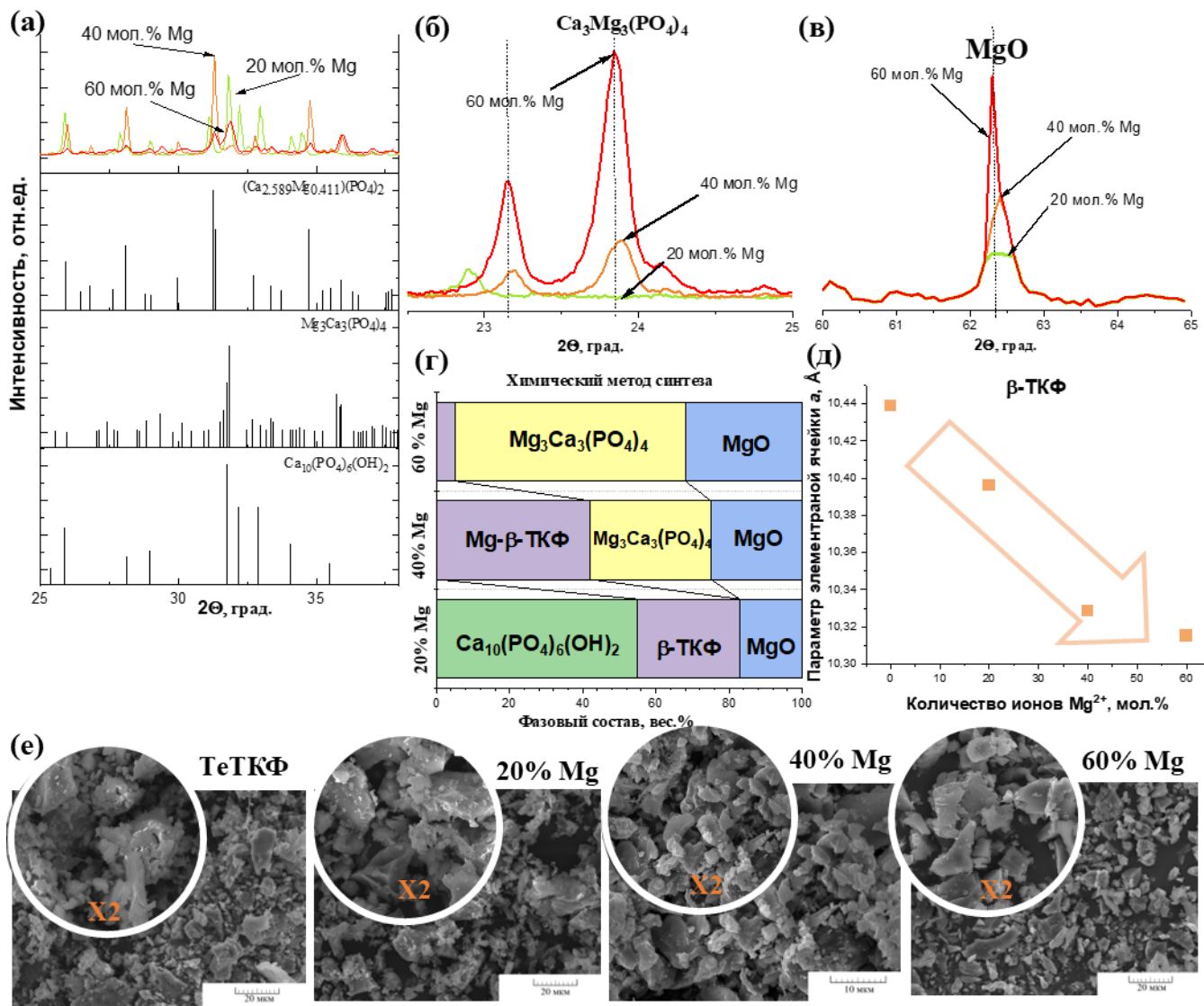


Рисунок 2. Результаты исследований фазового состава и морфологических особенностей цементных порошков при соотношении $(Ca+Mg)/P=2$, содержащих Mg в количестве 20, 40, 60%: а) результаты количественного фазового анализа; б) дифрактограммы порошков; в) дифрактограмма основного пика фазы СТ; г) дифрактограмма пика фазы MgO; д) зависимость параметра a кристаллической решетки β -TKФ; е) микрофотографии порошков, шкала 20 мкм.

В разделе 3.2 приведены результаты влияния введения антибактериальных катионов Ag или Zn в цементные порошки, содержащие 40 % Mg, на фазовый состав, дисперсность и морфологию. В том числе проведено определение элементного состава и химических связей элементов. Исследования проведены для порошков, подвергнутых механоактивации в течении 1,5 ч. Полученным порошкам были присвоены названия Pow, PowAg1, PowAg2, PowZn1, PowZn2. Количественные данные РФА сведены в табл. 2, а дифрактограммы представлены на рис.3, а. Порошок Pow был представлен основной фазой Mg- β -TKФ в количестве около 42 масс. %, фазой СТ в количестве 29 масс. % и MgO в количестве 29 масс.%. Ag-и Zn-содержащие порошки, также характеризовались образованием этих фаз. Выявлено, что при введении катионов происходит увеличение содержания фазы MgO. Согласно данным химического анализа, содержание антибактериальных катионов было близким к расчётным значениям (табл. 2).

Таблица 2- Количественные результаты РФА, химического анализа и лазерной дифракции цементных порошков

Цементный порошок	Фазовый состав, вес. %			Средний размер частиц, мкм			Ag/Zn, масс. %
	Mg-β-ТКФ	СТ	MgO	D ₁₀	D ₅₀	D ₉₀	
Pow	42	29	29	1,0	7,9	21,6	0.00
PowAg1	40	27	33	2,8	24,3	49,9	0,51±0,03
PowAg2	42	25	33	5,5	31,5	63,8	0,98±0,05
PowZn1	38	29	33	0,3	13,3	32,9	0,501±0,04
PowZn2	39	22	39	0,5	18	36,4	0,911±0,04

Химический состав полученных порошков Pow, PowAg2 и PowZn2, на основе количественного анализа РФЭС, и энергия связи элементов представлены в таблице 3. Атомное соотношение (Ca2p+Mg2p)/P2p составляет ~ 2, что согласуется с выбранным соотношением для данных составов. РФЭС спектры порошков содержат пики, соответствующие основным элементам Ca, Mg, P, O. РФЭС уровни Ca2p характеризуются состояниями Ca2p_{1/2} и Ca2p_{3/2}, соответствующие каждому из разрешенных дублетов и свидетельствующие на наличие кальция в состоянии +2. Дуплет ядра Mg2p шириной ~ 5эВ с пиком энергии связи в 50,5 эВ соответствует наличию MgO, данная фаза присутствует в цементных порошках. РФЭС-спектры уровней Zn2p в PowZn2 проявляет дублет при 1022,5 и 1045 эВ, соответствующие p-орбиталям с уровнями Zn-2p_{3/2} и 2p_{1/2}. Профиль Zn в состоянии 2p_{3/2} является более интенсивным и характеризует связь Zn-O. Химический сдвиг равен + 0,8 эВ и подтверждает, что атом Zn не находится в металлическом состоянии. Профиль Ag3d в PowAg2 характеризуется энергией связи 368,6 эВ и соответствует заполненной d-орбитали состояния 3d_{5/2}, химический сдвиг составляет +0,4 эВ, можно говорить, что атом Ag находится в степени окисления +1. Поэтому, можно предположить, что антибактериальные катионы находятся в ионной форме, следовательно, входят в структуру кальций-магний фосфатных компонентов.

Таблица 3- Энергия связи и количественный анализ элементов в цементных порошках

Пик элемента		E _{св} ± 0,1 эВ	E _{св} Ag ⁰ /Zn ⁰ , эВ	Количество ± 0,5 ат. %		
				Pow	PowZn2	PowAg2
O1s	PO ₄	531,5	–	55,26	54,4	65,16
	H ₂ O	533,2	–	11,83	10,02	10,12
P2p	PO ₄	133,3	–	9,82	11,42	10,83
Mg2p	Mg-O-P	50,5	–	12,86	9,82	10,07
Ca2p	Ca-O-P	347,6	–	10,22	13,12	12,75
Zn2p	Zn-O	1022,5	1021,7	0	0,92	0
Ag3d	Ag-O-P	368,6	368,2	0	0	1,1
(Ca2p+Mg2p)/P2p		–	–	2,3	2,1	2,0

Основываясь на одном из постулатов Полинга, предполагающего регулярную координацию кислорода, была выполнена расчетная оценка теоретической степени изоморфного замещения ионов Ca²⁺ или Mg²⁺ на ионы Ag⁺ или Zn²⁺ в твердом растворе (табл. 4). Изоморфное замещение требует близости ионных радиусов между ионами допанта (R_d⁺) и хозяина (R_h⁺); согласно критерию Гольдшмидта процентное расхождение ионных радиусов (D_r) благоприятного для изоморфного замещения компонентов должно быть менее 15 %. Разница ионных радиусов может быть рассчитана по формуле 4:

$$D_R = \left| \frac{R_h^+ - R_d^+}{R_d^+} \times 100 \% \right|, \quad (2)$$

где D_R – разница ионных радиусов, выраженная в %.

Из литературных данных известно, что в кристаллической решётке фазы СТ Ca₃Mg₃(PO₄)₄ ион Ca²⁺ занимает позиции М1, М3 и М4 с КЧ=8, позицию М2 с КЧ=7 и позицию М5 с КЧ=6. При этом позицию М5 в структуре в равной степени занимают ионы Ca²⁺ и Mg²⁺. Ранее сообщалось, что ионы Mg²⁺ в структуре β-ТКФ занимают позицию М5, тогда как позиция М4 находится в более стабильном состоянии вакансии. На основе вышесказанного, можно заключить, что ионный

радиус хозяина R_h^+ для иона Ca^{2+} составляет 1,00 Å (КЧ = 6) и 1,12 Å (КЧ = 8). Для иона Mg^{2+} ионный радиус составляет $R_h^+ = 0,72$ Å (КЧ = 6) и $R_h^+ = 0,89$ Å (КЧ = 8)).

Таблица 4– Процентное расхождение ионных радиусов (D_r)

Ионный радиус допанта R_d^+ , Å	Ионный радиус хозяина R_h^+ , Å (КЧ)			
	Ca^{2+}		Mg^{2+}	
	1,00, КЧ=6	1,12, КЧ=8	0,72, КЧ=6	0,89, КЧ=8
Ag^+	1,15, КЧ=6	13%	–	37,4%
	1,28, КЧ=8	–	12,5%	–
Zn^{2+}	0,74, КЧ=6	35%	–	2,7%
	0,90, КЧ=8	–	24,4%	–
				1,12%

Можно сделать вывод, что одновалентные ионы Ag^+ могут замещать лишь ионы Ca^{2+} ($D_r < 15\%$) на позициях М1, М2 и М3, но не могут замещать ионы Mg^{2+} в позиции М5 ($D_r > 15\%$). В то же время, ионы Zn^{2+} могут изоморфно замещать лишь ионы Mg^{2+} в позиции М5 или занимать позицию М4, замещая вакансии в кристаллической решетке. Установлено, что при введении ионов Ag^+ и Zn^{2+} в количестве 0,5 масс. % в цементные порошки, происходит изоморфное замещение Ca^{2+} или Mg^{2+} в структуре фазы Mg-β-ТКФ с увеличением объема элементарной ячейки. С увеличением количества до 1,0 масс. % допанта начинают замещать ионы Ca^{2+} или Mg^{2+} в кристаллической структуре типа витлокит и СТ, что приводит к дальнейшему росту объема элементарных ячеек (рис. 3, б-в).

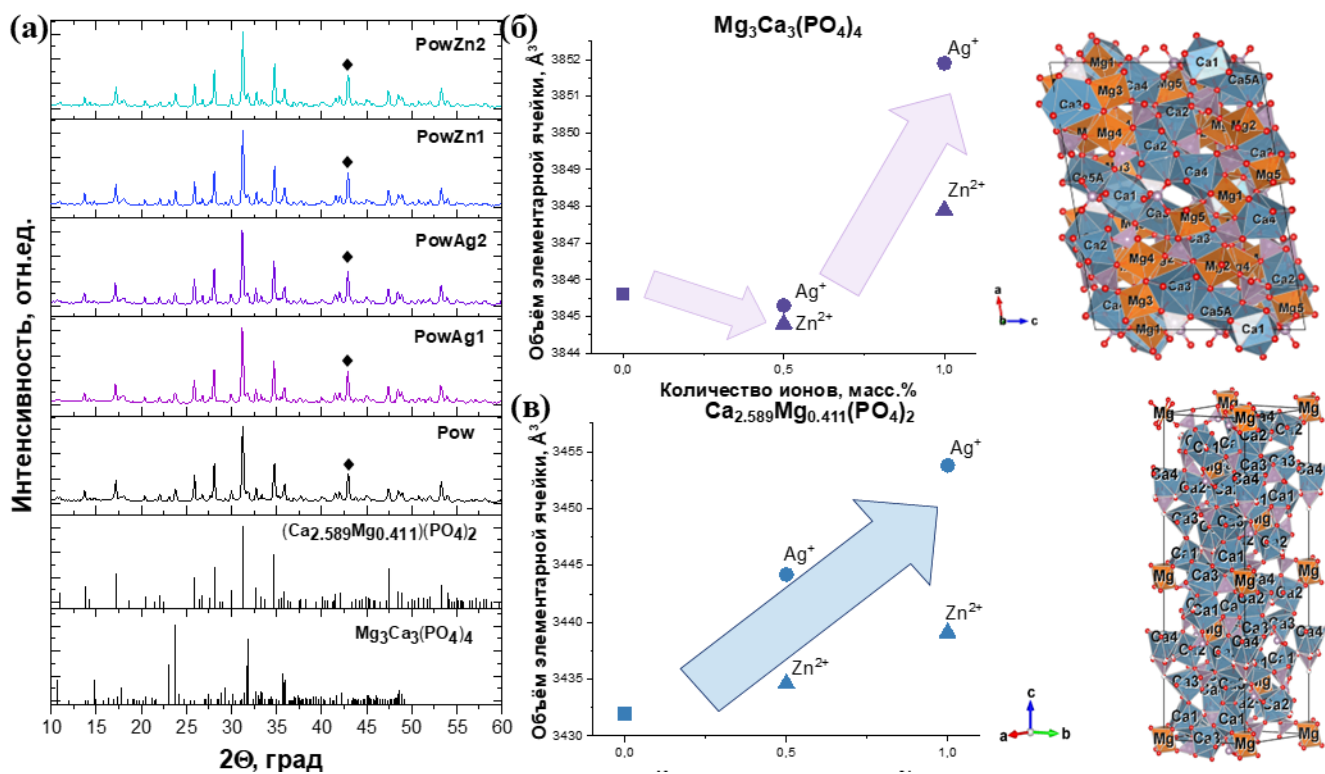


Рисунок 3. Результаты исследования цементных порошков, содержащих антибактериальные катионы Ag или Zn в количестве 0,5 и 1,0 масс. %: а) дифрактограммы согласно РФА, где \blacklozenge -MgO; б) объём элементарной ячейки $Ca_3Mg_3(PO_4)_4$; в) объём элементарной ячейки Mg-β-ТКФ $Ca_{2.589}Mg_{0.411}(PO_4)_2$; г) микрофотографии цементных порошков.

Согласно данным лазерной дифракции, средний размер частиц порошка Pow составляет 22 мкм. Установлено, что размер частиц порошков растет до 50 и 65 мкм при введении 0,5 масс. % (PowAg1) и 1,0 масс. % (PowAg2). Введение катионов Zn также приводит к увеличению размера частиц порошков: для PowZn1 – до 33 мкм и PowZn2 – до 36 мкм (табл.2). Исследование морфологии частиц методом РЭМ показало формирование оскольчатых частиц полифракционного состава.

Таким образом, были получены цементные порошки с соотношением $(Ca+Mg)/P=2$ и содержанием 40 % Mg, функционализированные антибактериальными катионами Ag или Zn, характеризующиеся многокомпонентным составом: Mg- β -ТКФ, СТ и MgO. Представленные расчеты, подтверждают, что катионы входят в кристаллическую решётку кальций-магний фосфатных фаз: ион Ag^+ может замещать ионы Ca^{2+} , а ион Zn^{2+} замещать ионы Mg^{2+} или вставать на позицию вакансии, что приводит к изменению параметров кристаллических решеток фаз β -ТКФ и СТ.

Четвёртая глава посвящена получению КМФЦ материалов. Изучены процессы фазообразования, формирования микроструктуры, оценены свойства полученных КМФЦ материалов на основе цементного порошка, содержащего 40 % Mg; установлено влияние содержания антибактериальных катионов Ag или Zn. Исследована растворимость КМФЦ материалов в модельной жидкости.

В разделе 4.1 приведены результаты исследования и обсуждения влияния содержания катионов Ag или Zn на процесс фазообразования КМФЦ материалов, а также на фазовый состав, время и температуру схватывания, прочность при сжатии и пористость, микроструктуру. КМФЦ материалы получали затворением исходных цементных порошков с разработанной цементной жидкостью путем их механического смешения, последующего схватывания и затвердевания до цементного камня. Полученным КМФЦ материалам были присвоены названия Cem, CemAg1, CemAg2, CemZn1, CemZn2.

Изучен КФЦ материал, полученный на основе цементного порошка TeТКФ без добавления Mg и разработанной цементной жидкости, для последующего выявления влияния содержания Mg на свойства полученных цементных материалов. Согласно данным РФА, в таком КФЦ материале образуются основные компоненты на основе Mg- β -ТКФ и брушита ($CaHPO_4 \cdot 2H_2O$). Образование основной фазы Mg- β -ТКФ обусловлено воздействием затворяющей жидкости, содержащей ионы Mg^{2+} . Это согласуется с данными о том, что Mg стабилизирует структуру β -ТКФ, в частности, при получении керамики на основе ФК.

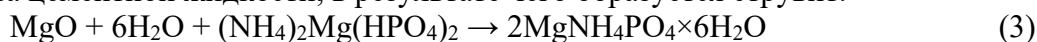
Для полученных КМФЦ материалов, данные РФА свидетельствуют об образовании основной цементной фазы структурного типа струвит ($MgNH_4PO_4 \cdot 6H_2O$) (рис. 4, а-в, табл. 5). Струвит кристаллизуется в орторомбической системе с параметрами элементарной ячейки $a_0 = 6,955(0)$ Å, $b_0 = 6,142(0)$ Å и $c_0 = 11,218(0)$ Å, пространственная группа симметрии $Pmn2_1$, $z = 2$. ; структура формируется тетраэдрами $(PO_4)^{3-}$ и $(NH_4)^+$ и деформированными октаэдрами $Mg(H_2O)_6^{2+}$. Фазы СТ и MgO присутствовали в малых количествах (до 6 масс. %). Выявлено, что при затворении цементных порошков, содержащих антибактериальные катионы Ag и Zn, с цементной жидкостью, в конечных КМФЦ материалах формируется новая кристаллогидратная фаза структурного типа ньюберит $MgHPO_4 \cdot 3H_2O$ (до 23-25 масс. %), ортогональной сингонии, группы симметрии $Pbca$ с параметрами элементарной ячейки $a_0 = 10,203(0)$ Å, $b_0 = 10,678(0)$ Å и $c_0 = 10,015(0)$ Å.

Таблица 5 – Результаты количественного фазового анализа КМФЦ материалов

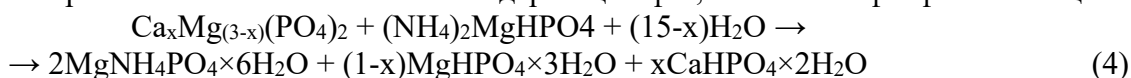
Цементный материал	Кол-во Ag/Zn, масс. %	Фазовый состав, масс. %					
		Mg- β -ТКФ	Брушит	СТ	MgO	Струвит	Ньюберит
MgCem	0	5	–	4	3	88	—
CemAg1	0,5	7	–	4	3	63	23
CemAg2	1,0	6	–	4	3	68	19
CemZn1	0,5	8	–	6	3	58	25
CemZn2	1,0	7	–	5	2	68	18
TeТКФ	–	90	10	–	–	–	–

Процесс образования КМФЦ протекает в несколько этапов и приводит к появлению кристаллогидратов в структуре цементных материалов. При контакте цементной жидкости с цементным порошком происходит взаимодействие одновременно с несколькими компонентами

– Mg-β-ТКФ, СТ и MgO. Например, реакция (3) происходит на основе оксида магния MgO и основного компонента цементной жидкости, в результате чего образуется струвит.



Образование цементных фаз, связанное с процессами растворения СТ и Mg-β-ТКФ в цементных порошках при воздействии с цементной жидкости можно описать схемой реакции (4), происходящей с образованием не только магниесодержащих фаз, но также и фосфатов кальция:



Показано, что содержание ионов Ag^+ и Zn^{2+} в составе цементных порошков способствует образованию ньюбериита, что для КМФЦ материалов продемонстрировано впервые. При увеличении концентрации катиона Ag до 1,0 масс. % происходит увеличение объёма элементарной ячейки фазы ньюбериит и уменьшение объёма ячейки фазы струвит (рис. 4, г-д). Для КМФЦ материалов, содержащих катионы Zn происходит уменьшение объёма элементарной ячейки фазы струвит, в то время как для фазы ньюбериит объём практически не изменяется.

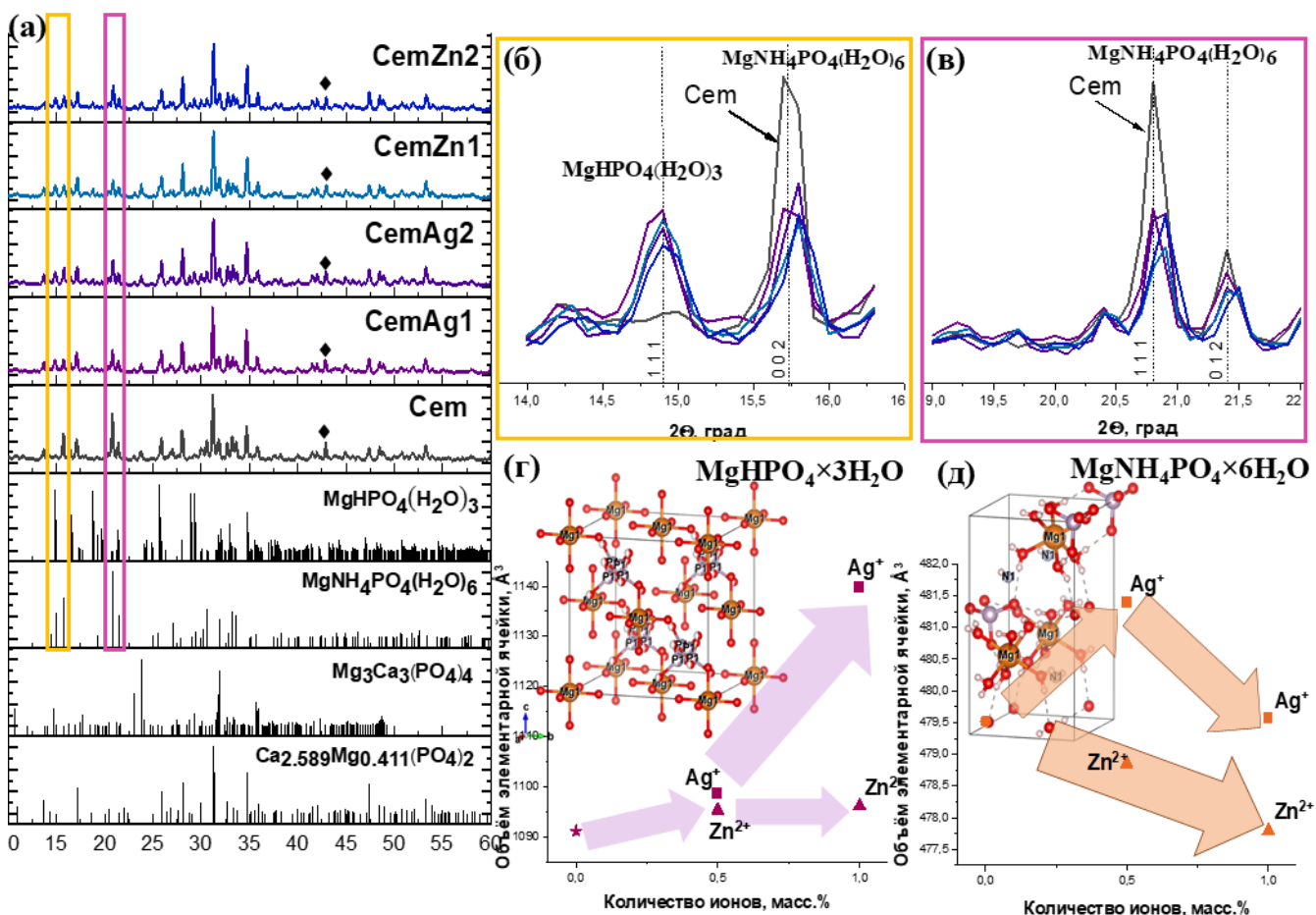


Рисунок 4. Результаты исследования КМФЦ материалов, содержащих катионы Ag и Zn в количестве 0,5 и 1,0 масс. %: а) общий вид дифрактограмм; б) основной пик на дифрактограмме фазы ньюбериит $\text{MgHPO}_4 \times 3\text{H}_2\text{O}$; в) основной пик на дифрактограмме фазы струвит $\text{MgNH}_4\text{PO}_4 \times 6\text{H}_2\text{O}$; г) изменение объёма элементарной ячейки фазы ньюбериит $\text{MgHPO}_4 \times 3\text{H}_2\text{O}$; д) изменение объёма элементарной ячейки фазы струвит $\text{MgNH}_4\text{PO}_4 \times 6\text{H}_2\text{O}$.

В подтверждение этому, в ИК-спектрах КМФЦ наблюдали колебание полос групп $(\text{PO}_4)^{3-}$: при 1120, 1030, 1067, 990 cm^{-1} ($\nu_3(\text{PO}_4)^{3-}$), 946 cm^{-1} ($\nu_1(\text{PO}_4)^{3-}$), 603, 555 cm^{-1} ($\nu_4(\text{PO}_4)^{3-}$) и 511 cm^{-1} ($\nu_2(\text{PO}_4)^{3-}$). В спектрах КМФЦ, полученных на основе цементных порошков, содержащих катионы Ag и Zn, отмечается заметное уменьшение интенсивности выше указанных полос. Наблюдались полосы, отнесенные к колебаниям группы $(\text{NH}_4)^+$ структуры типа струвита в области 1500-1400 cm^{-1} , что подтверждается результатами РФА об образовании этой фазы.

Результаты оценки свойств КМФЦ материалов представлены на рис. 5. Отмечено, что КФЦ материал, полученный из цементного порошка без добавления магния, обладает низким показателем прочности – около 5 ± 2 МПа. Время схватывания КФЦ материала является очень коротким и составляет 2 ± 1 мин. Температура схватывания находится в диапазоне $26,0\text{--}23,0$ °С. В целом, полученные данные имеют низкую практическую значимость.

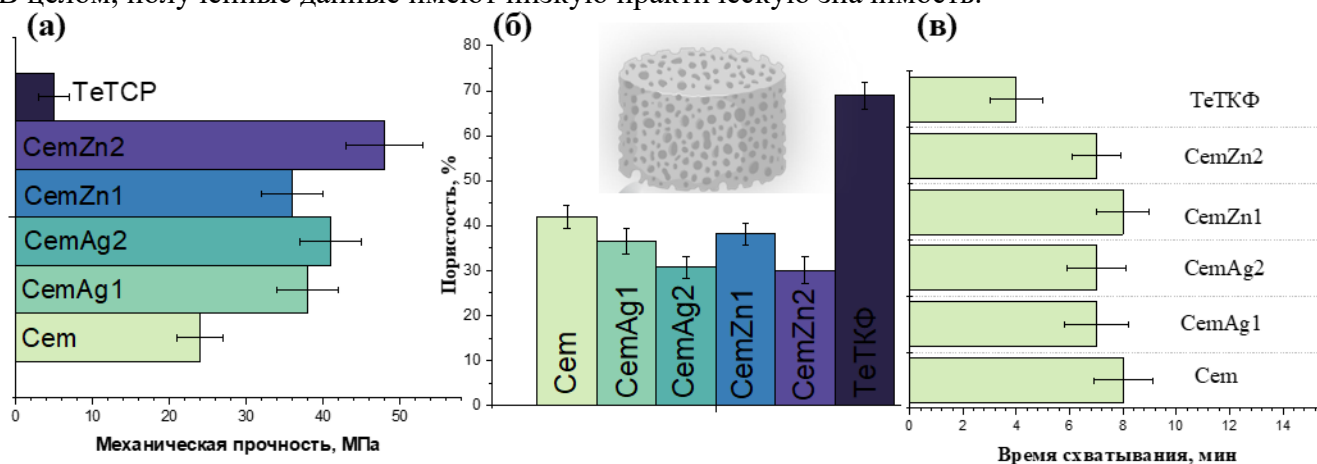


Рисунок 5. Результаты исследования свойств полученных цементных материалов: а) прочность при сжатии; б) пористость; в) время схватывания.

Цементный материал Cem, полученный на основе порошка с содержанием Mg 40 %, характеризуется более высоким значением прочности при сжатии 24 ± 2 МПа, что, вероятно, связано с формированием фазы струвит и небольшим содержанием фазы MgO. Содержание катионов Ag или Zn приводит к значительному увеличению механических свойств, наилучшие показатели прочности демонстрируют образцы, содержащие 1,0 масс. %, так для материала CemAg2 прочность при сжатии составляла 41 ± 2 МПа и для материала CemZn2 прочность достигала 48 ± 5 МПа. Существенный рост механических свойств, по-видимому, связан с укрупнением исходных частиц цементного порошка и количеством новообразованного ньюберита. На первом этапе в ходе нагружения сначала инициируется хрупкое разрушение цементной матрицы вследствие повышенной концентрации напряжений на микронеоднородностях структуры: микропорах, границах зерен, крупных неравноосных зернах. Далее, на втором этапе содержащийся остаточный MgO не только выступает в роли точек концентрации напряжений, поглощающих большое количество энергии и способствующих сдвиговой деформации матрицы цементного материала под действием внешних напряжений, но и служит эффективным барьером для перемещения дислокаций.

Пористость КМФЦ материалов составляет 35–40 % (рис. 5, в). Диаграмма изменения времени схватывания представлена на рис. 5, б. Для материала Cem время схватывания составляло 5 ± 1 мин. Для Ag- и Zn- содержащих КМФЦ материалов, наблюдалось небольшое увеличение времени схватывания до 7,0–8,0 мин, что отнесли к влиянию размера частиц исходных цементных порошков: увеличение содержания катионов Ag и Zn приводило к укрупнению частиц, что в последствии приводило к более длительному протеканию химической реакции и образованию фазы ньюберит (рис. 5, в). Отмечается, что при перемешивании цементной пасты не выявлено никаких экзотермических реакций. Начальная температура составляла $\sim 30 \pm 2$ °С и постепенно снижалась до 25 ± 2 °С в процессе схватывания.

Таким образом, показано, что полученные КМФЦ материалы обладают повышенной прочностью при сжатии, при этом значение этого показателя увеличивается в 5 раз. Введение катионов Ag или Zn способствует росту прочности в 10 раз, а также увеличению времени схватывания и снижению пористости по сравнению с КФЦ материалом.

Изучение микроструктуры цементных материалов показало, что содержание катионов Ag и Zn в КМФЦ материалах существенно повлияло на формирование матрицы на основе фазы струвит и привело к появлению призматических кристаллов ньюберита (рис. 6, а-г). Увеличение содержания катионов до 1,0 масс. % способствовало формированию призм с четко выраженными

гранями и изменению их размера: увеличение длины до 10-15 мкм и уменьшению ширины до 2-3 мкм. Микроструктура поверхности излома КФЦ материала является рыхлой и пористой.

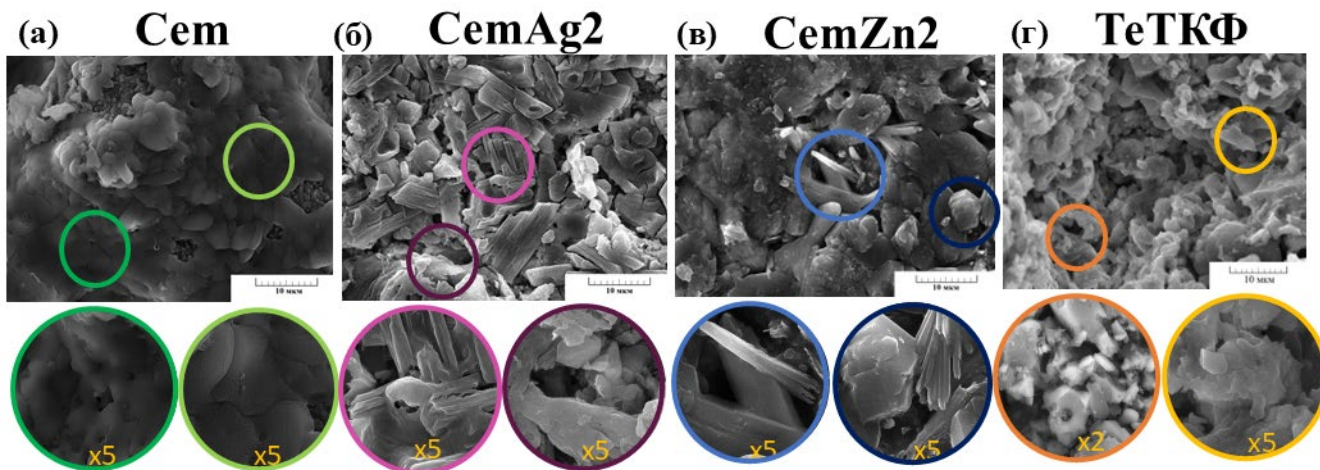


Рисунок 6. Микроструктура цементных материалов в режиме обратно-рассеянных электронов, шкала 10 мкм.

В разделе 4.2 проведено исследование растворимости полученных цементных материалов. Растворимость измеряли в модельной жидкости СБФ до 28 суток при постоянном объеме жидкой фазы (замкнутая система). Оценивали кинетику растворимости по массовым потерям, начальной скорости растворения и выходу ионов Ca, Mg, Ag, Zn. В качестве ключевого параметра использовали начальную скорость растворения $V = \frac{1}{S} \frac{dm}{dt}$, нормированную на единицу площади для сравнения растворимости полученных составов КМФЦ. Результаты количественных оценок кинетических параметров процесса представлены на рис. 7, а.

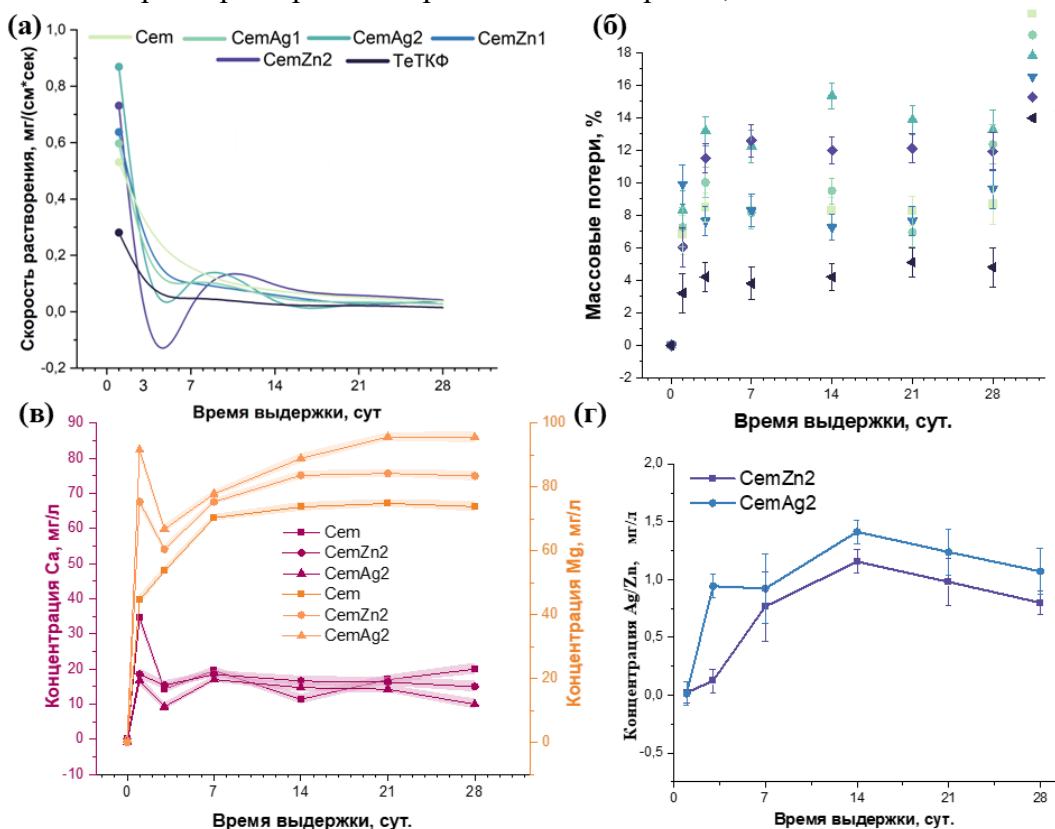


Рисунок 7. Результаты исследования кинетики растворимости полученных цементных материалов в жидкости СБФ на 1, 3, 7, 14, 21, и 28 сут. эксперимента: а) начальная скорость растворения; б) массовые потери; в) концентрация катионов Mg и Ca в растворе; г) концентрация катионов Ag и Zn в растворе.

Начальная скорость растворения КФЦ материала на основе ТеТКФ составляет 0,3 мг/(см·сек), КМФЦ материал Cem демонстрирует повышенную скорость растворения, которая составляет 0,6 мг/(см·сек). Ag- и Zn- содержащие КМФЦ материалы обладают наибольшей скоростью растворимости. Так при введении 1,0 масс. % катионов Ag скорость увеличивается до 0,9 мг/(см·сек). Интенсивный процесс растворения КМФЦ материалов происходит в первые 3 сут, далее скорость растворения замедляется. Все образцы КМФЦ материалов постепенно растворялись с увеличением времени выдержки (рис. 7, б), демонстрируя различные профили деградации, что свидетельствует о селективном растворении отдельных структурных компонентов. Потеря веса для Cem материала составляет 13,0 масс. %, для Ag- и Zn- содержащих КМФЦ материалов – 13,0-15,0 % к 28 сут исследования. КФЦ материал на основе ТеТКФ показал кинетику деградации, характерную для материалов на основе ФК, когда массовые потери для всего периода исследования не превышали 5,0 %.

Согласно данным химического анализа, происходит интенсивное выделение катионов Mg в раствор: с увеличением времени выдержки концентрация Mg растёт и достигает максимума на 21 сут эксперимента, после чего снижается к 28 сут для всех составов КМФЦ (рис. 7, в). Образцы Cem демонстрируют меньший профиль выделения Mg, что можно объяснить меньшей растворимостью фазы струвит ($pK_s^\circ = 0,0838-0,119$ г/л) по сравнению с фазой ньюберит ($pK_s^\circ = 169,0-254,0$ г/л), поэтому наблюдается более активное выделение Mg для Ag- и Zn- содержащих КМФЦ материалов. Выделение Ag характеризуется значением 1,2 мг/л, в то время как для Zn значение находится примерно на одном уровне около 0,8 мг/л (рис. 7, г).

По результатам РФА для КМФЦ материалов происходит перекристаллизация Mg-β-ТКФ фазы в Na⁺-содержащую мерриллитовую фазу Ca₉MgNa(PO₄)₇ после 14 сут выдержки при насыщении в растворе СБФ, содержащем ионы Ca²⁺ и Na⁺ (рис. 8, а-б). Изменение значения pH приведено на рис. 8, в.

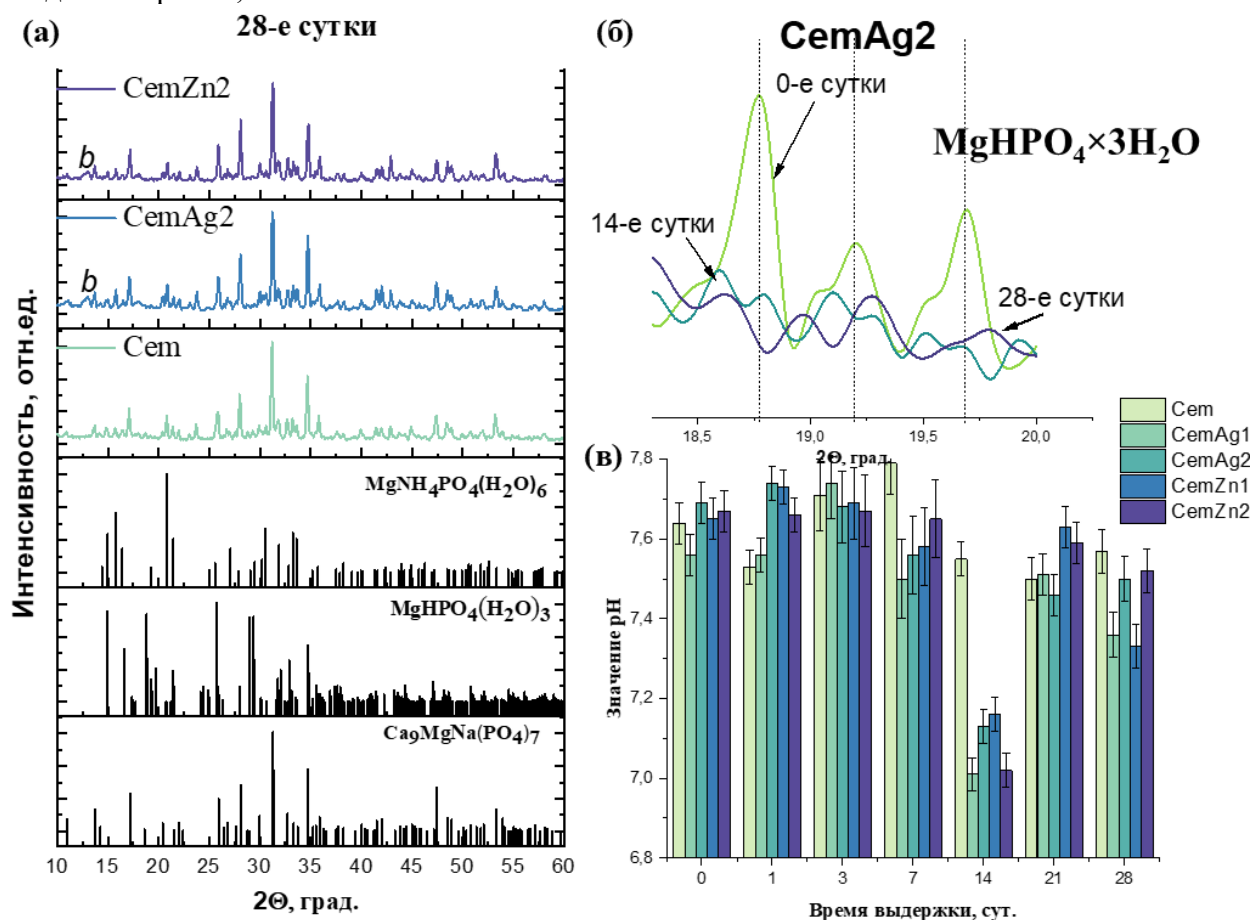
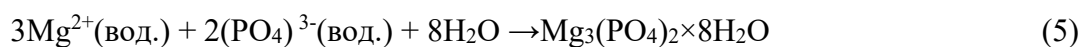


Рисунок 8. Результаты исследования растворимости КМФЦ в жидкости СБФ: а) дифрактограммы, где *b* - $Mg_3(PO_4)_2 \times 8H_2O$; б) дифрактограмма образца CemAg2 на разных сроках выдержки; в) изменение значения pH растворов.

Показано, что фаза ньюберит, обнаруженная в Ag- и Zn-содержащих КМФЦ, полностью растворяется в растворе СБФ к 14 сут. Падение pH к 14 сут (рис. 8, в) согласуется с полным растворением фазы ньюберит и происходит образование более основного ортофосфата магния бобьерита $Mg_3(PO_4)_2 \cdot 8H_2O$. Фаза MgO не растворяется в воде в отсутствие кислотных компонентов, но может создавать благоприятную основную среду для синтеза бобьерита по реакции (5):



После 28 дней выдержки поверхность КМФЦ образцов является пористой и рыхлой, наблюдается образование лепестковой структуры (радиально-лучистые агрегаты) новообразованной фазы бобьерит (рис. 9, а). Кроме того, поверхность КМФЦ материалов была покрыта хлопьевидными частицами, обогащенными Ca и Na, которые можно отнести к мерриллитовой фазе. Согласно данным ЭДА, атомное соотношение Mg/P=1,5, что подтверждает формирование фазы бобьерита на поверхности Ag- и Zn-содержащих КМФЦ образцов (рис. 10, б-в).

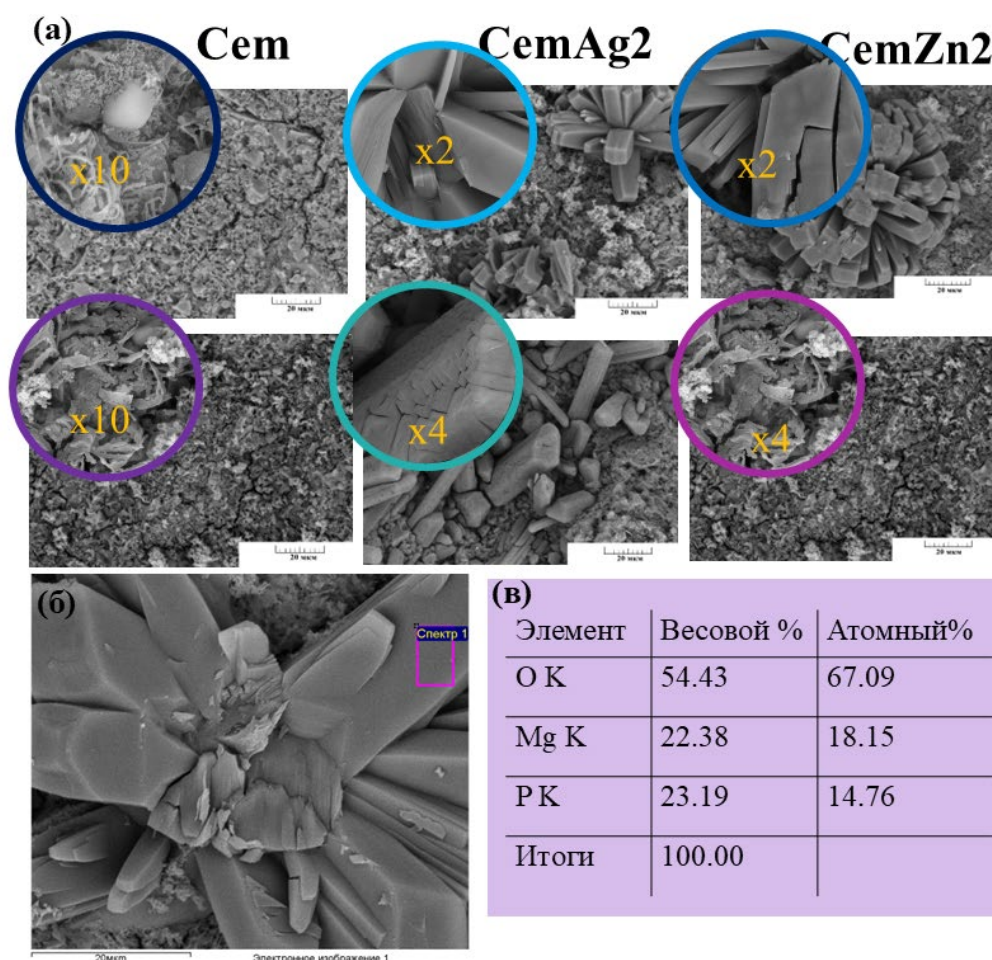


Рисунок 9. Результаты исследования поверхности КМФЦ материалов после выдержки в растворе СБФ в течение 28 сут: а) микроструктура поверхности образцов в режиме обратноотраженных электронов, шкала 20 мкм; б) ЭДА области на поверхности цементного образца CemAg2.

Пятая глава посвящена исследованию антибактериальных и биологических свойств полученных КМФЦ материалов. Описаны основные результаты исследований и приводится их обсуждение.

В разделе 5.1 приведены результаты исследования антибактериальной активности КМФЦ материалов с целью оценки влияния содержания Ag и Zn в количестве 0,5 и 1,0 масс.%. Исследование антибактериальной активности КМФЦ материалов проводили диско-диффузионным методом погружения в агар в отношении штаммов грамм-положительных

бактерий *S. Aureus* линии ATCC 6538 и грамм-отрицательных бактерий *E. coli* линии XL1-Blue в соответствии с ГОСТ ISO 20645.

Цементный материал Cem обладал антибактериальным эффектом в отношении *S. aureus.*, диаметр зоны подавления роста составил 2 мм, однако для грамотрицательных бактерий такого эффекта не наблюдалось (рис. 10, а). Установлено, что цементные материалы, содержащие катионы Ag и Zn проявляют больший антибактериальный эффект. Происходит увеличение размера зоны подавления роста бактерий до 8 мм для цементного материала CemAg2 в отношении *S. aureus.* и до 8 мм в отношении *E. Coli*. Цементные материалы с добавлением катионов Zn так же демонстрируют антибактериальный эффект в отношении изучаемых грамположительных и грамотрицательных штаммов, однако, диаметр зоны подавления роста меньше (рис. 10, б).

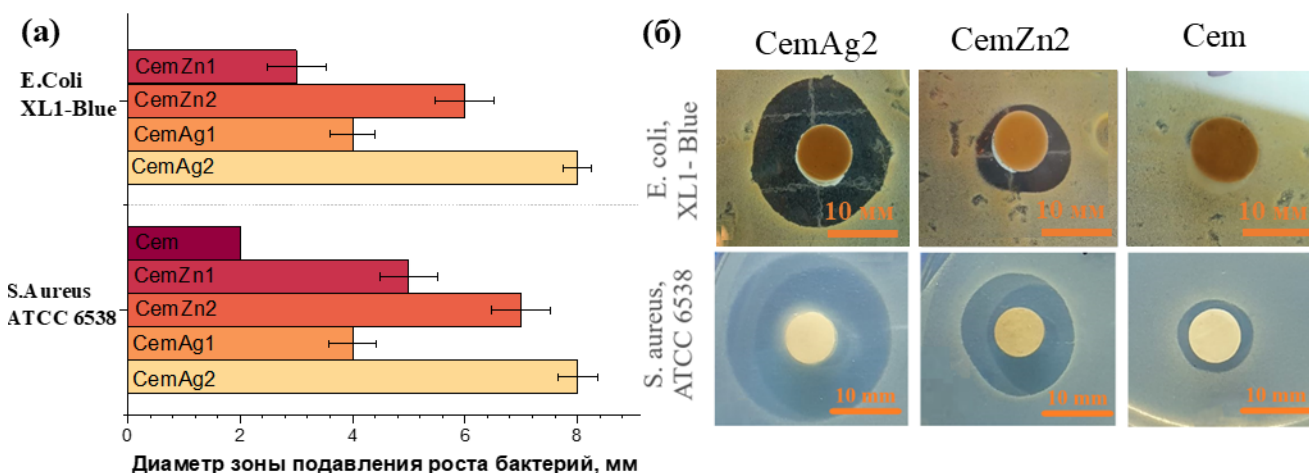


Рисунок 10. Исследования антибактериальной активности полученных КМФЦ материалов диско-диффузионным методом погружения в агар в отношении штаммов *S. Aureus* и *E. Coli*: а) количественное значение диаметра зоны подавления роста бактерий; б) внешний вид цементных образцов и качественный вид зоны подавления роста бактерий.

В разделе 5.2 приведены результаты исследования цитотоксичности и цитосовместимости КМФЦ материалов. Эксперименты *in vitro* проводили методом МТТ-теста на перевивной клеточной линии остеосаркомы человека MG-63 (Российская коллекция клеточных культур позвоночных, Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург) в ФГУ МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. На рис.11 приведена оценка цитосовместимости разработанных КМФЦ материалов при их прямом контакте с тест-культурой (МТТ-тест).

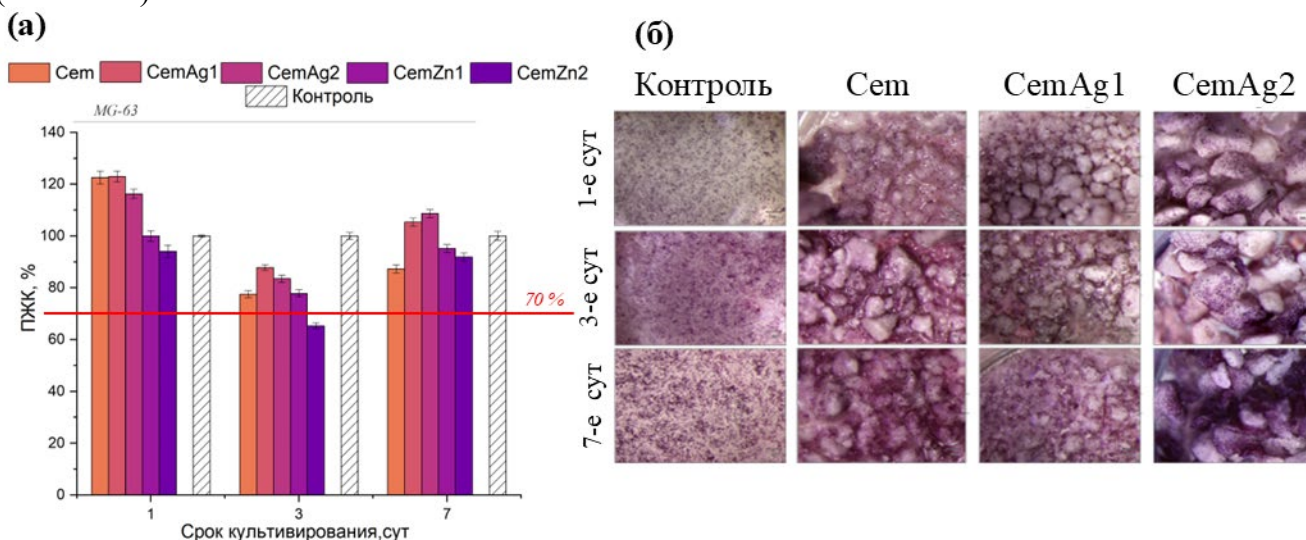


Рисунок 11. Результаты исследования цитосовместимости цементных материалов: а) пул жизнеспособности клеток линии MG-63 в разные сроки наблюдения, б) внешний вид цементных материалов в сроки наблюдения 1,7,14 сут эксперимента.

Показано, что при культивировании клеток *MG-63* к 7 сут на цементных образцах, клеточная популяция прогрессивно увеличивалась, величина ПЖК составила 98-109% (рис. 11, а). На приведенных микрофотографиях (рис. 11, б) клеточной экспансии культуры клеток *MG-63* в контроле (полистирол) и на поверхности цементных образцов в динамике наблюдения. Показано, что клетки достаточно равномерно прикреплялись к опытным образцам и начинали активно пролиферировать, наиболее активно на образцах Cem и CemAg2.

В разделе 5.3 приведены результаты исследования биосовместимости полученных цементных материалов *in vivo*. Все испытания *in vivo* проводили в соответствии с национальными нормативными актами, регламентирующими принципы работы с лабораторными животными. Биосовместимость разработанных составов цементных материалов проводили на модели подкожной имплантации образцов КМФЦ мышам-самцам линии BDF1, согласно ГОСТ Р ИСО 10993-6 – 2009 («Исследование местного действия после имплантации») и ГОСТ Р ИСО 10993-2-2009 («Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 2. Требования к обращению с животными»). Через 3, 6, 12 и 24 нед после операции мышам выводили из эксперимента, извлекали образцы материалов и проводили плановые морфологические исследования. Биосовместимость цементных материалов на модели подкожной имплантации исследовалась для составов КФЦ, не содержащих Mg, на основе TeТКФ, а также КМФЦ – Cem и CemAg2. Внешний вид капсулы с цементными образцами в сроки 2, 4 и 8 нед после подкожной имплантации мышам представлен на рис.12.

Показано, что через 2 нед после имплантации вокруг цементных образцов образуется прозрачная, тонкая, интимно прилегающая капсула, с отчетливым капиллярным рисунком по поверхности, разной степени выраженности (рис. 12). В сроки 4 и 8 нед после имплантации на макропрепаратах отмечается уменьшение объема цементного диска и его деформация, наиболее активно протекающая в образце CemAg2, содержащем 1 масс. % Ag.

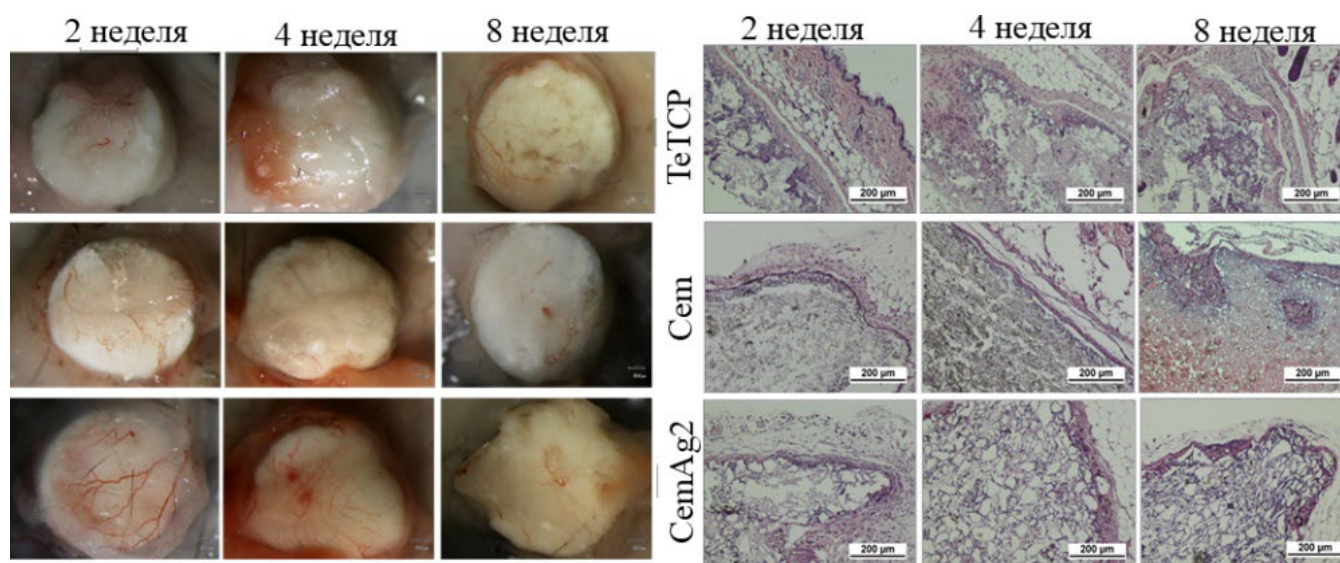


Рисунок 12. Результаты исследований биосовместимости *in vivo* цементных материалов на модели подкожной имплантации мышам в разные сроки наблюдения а) внешний вид капсул, б) световая микроскопия гистологических препаратов цементных образцов.

Таким образом, по макро- и микро- признакам полученные составы КМФЦ материалов являются биосовместимыми: отсутствие признаков воспаления, лимфоидной инфильтрации, отека окружающих тканей. Наличие клеток инородных тел, фрагментация цементных дисков, их прорастание соединительной тканью в сроки 2-8 нед являются подтверждением процесса биорезорбции цементных образцов *in vivo*.

В разделе 5.4 приведены результаты оценки остеокондуктивных потенциалов полученных КМФЦ материалов *in vivo*. Остеокондуктивные потенциалы свежесозданных цементных материалов TeТКФ, Cem, CemAg2 *ex tempore* исследовали на модели костного дефекта (краевая резекция большеберцовой кости) у крыс-самцов линии Wistar (рис. 13). Для исследований с

помощью микрокомпьютерной томографии (микро-КТ) использовалась лабораторная система Микро-КТ Skyscan 1275 (Bruker, Бельгия). Программное обеспечение VGStudio MAX 2.1 использовалось для визуализации и сегментации интересующих структур– соотношение объема кости к объему ткани (BV/TV) и соотношение объема цементного материала к объему ткани (CV/TV)).

При световой микроскопии гистологических препаратов (рис. 14, а) области дефекта с использованием цемента на основе ТеТКФ, через 3 нед имплантат фрагментирован и окружен соединительной тканью. Между фрагментами цемента визуализируется небольшое количество лейкоцитов. Через 6 нед наблюдения снаружи область дефекта закрыта многослойной соединительной тканью.

Область дефекта с использованием цементного материала Cem через 3 нед наблюдения, закрыта правильно организованной соединительной тканью, на фоне неполной декальцинации цемента обнаружена его активная фрагментация (рис. 14, б). О начале формирования костной ткани *de novo* свидетельствуют отдельные участки остеоида и цепочки остеобластов по границе материал/соединительная ткань. Через 6 нед после формирования дефекта на фоне частично прошедшей декальцинации –наблюдаются отдельные единичные островки новой костной ткани, сформированы кровеносные сосуды.

Через 3 нед цементный материал CemAg2, содержащий 1,0 масс. % Ag фрагментирован, наблюдается формирование единичных сосудов и визуализируются цепочки остеобластов вокруг остатков материала (рис. 14, в). В одном из полей зрения на фоне неполной декальцинации визуализируются балки костной ткани *de novo*. На сроке наблюдения 6 нед имплантат фрагментирован, остеогенез – с периферии, со стороны материнского ложа, между балками костной ткани - остеоид с цепочками остеобластов по периферии.



Рисунок 13. Ход операции по созданию костного дефекта у крыс: а- краевая резекция большеберцовой кости; б- заполненный дефект

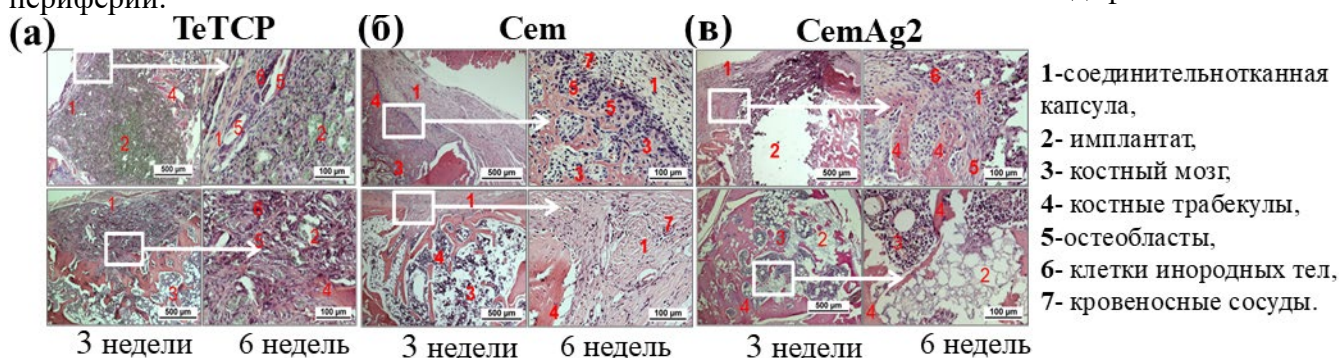


Рисунок 14. Гистологические препараты исследуемых цементных образцов в сроки 3 и 6 нед эксперимента *in vivo*.

По данным микроКТ цементный материал на основе ТеТКФ демонстрирует невысокую степень резорбции, отношение CV/TV к 24 нед наблюдения составило 40 % в то время, как отношение BV/TV уменьшается, следовательно не наблюдается прироста новой костной ткани, область дефекта сформирована соединительной тканью (рис. 115, а). Напротив, к 12-й нед эксперимента происходит более активная биорезорбция КМФЦ материалов Cem и CemAg2, наблюдается формирование новой костной ткани (рис. 15, б). Прирост новой костной ткани, который регистрировался в области на поверхности и внутри имплантированных костных цементов увеличивается к 24-й нед наблюдения (рис. 15, в (светло-зеленая зона)). Полное закрытие костного дефекта для материала Cem происходит к 12 нед наблюдения, а для материала

CemAg2 к 24 нед. Количественный расчёт выявил увеличение отношения BV/TV, которое достигает 70 % на сроке 24 нед для имплантированного материала Cem и 65 % для материала CemAg2, содержащего 1,0 масс. % Ag (рис. 15, г). С увеличением срока имплантации происходит биорезорбция разработанных КМФЦ материалов. Соотношение CV/TV к 24 нед наблюдения уменьшается для цементных материалов Cem (20 %) и CemAg2 (15 %) (рис. 15, д). Наиболее активно происходит уменьшение объёма материала, содержащего катионы Ag в количестве 1,0 масс. %.

Таким образом, содержание катионов Mg увеличивает растворимость разработанных цементных материалов, улучшает биорезорбцию, способствуя замещению новой костной тканью, что подтверждает гипотезу об ускоренной резорбции КМФЦ, по сравнению с КФЦ в физиологических условиях. На основании проведенных исследований можно сделать вывод, что ускоренная биорезорбция Ag-содержащего КМФЦ материала представляет собой двухэтапный процесс: сначала происходит растворение фазы ньюбериит в течение 2-3 нед, затем происходит растворение струвитной компоненты цементного материала. В настоящем исследовании быстрое растворение фаз ньюбериита и струвита не превышала скорость образования новой костной ткани, поскольку на границе кость-КМФЦ материал не образовывалась фиброзная ткань, согласно гистологическим данным.

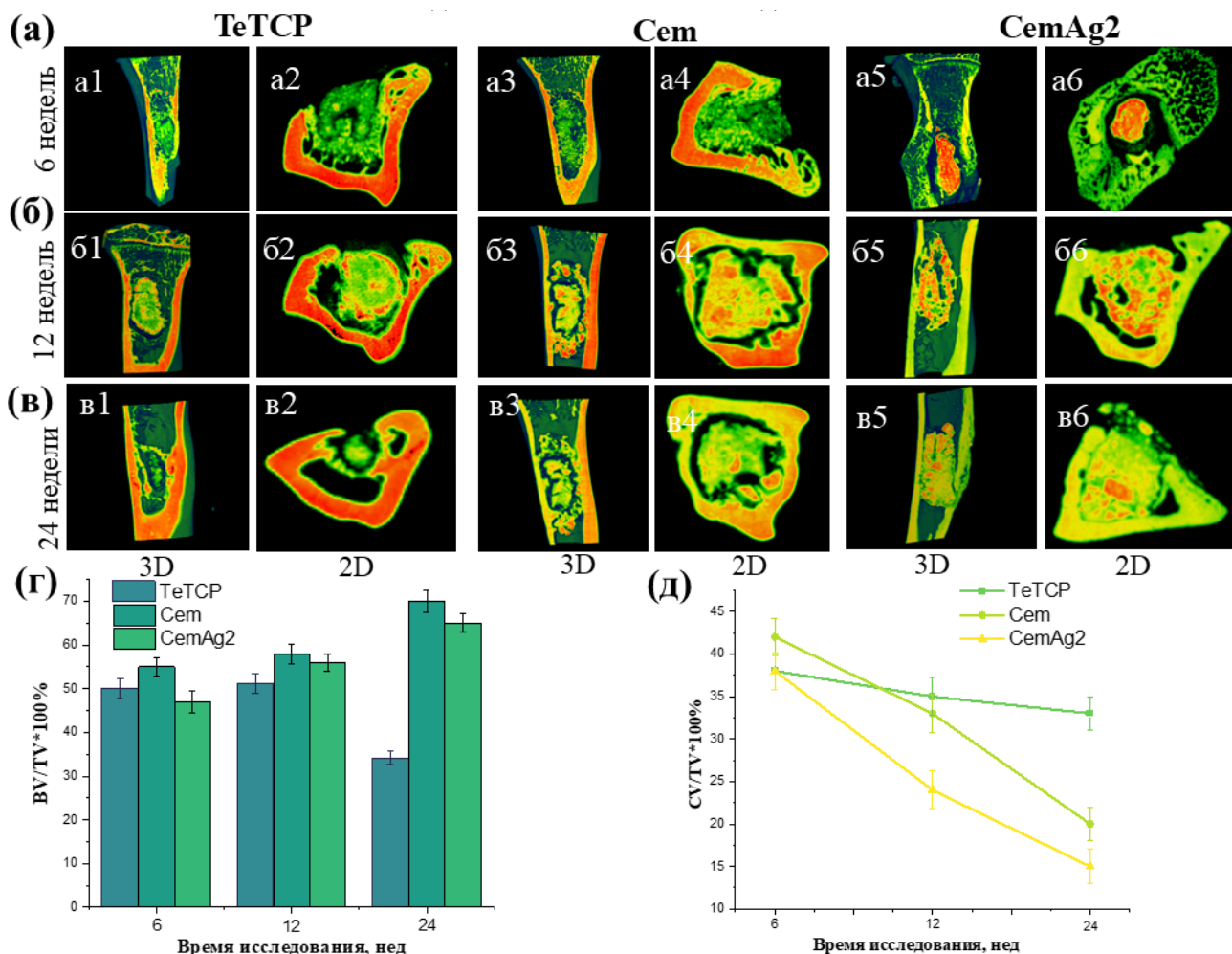
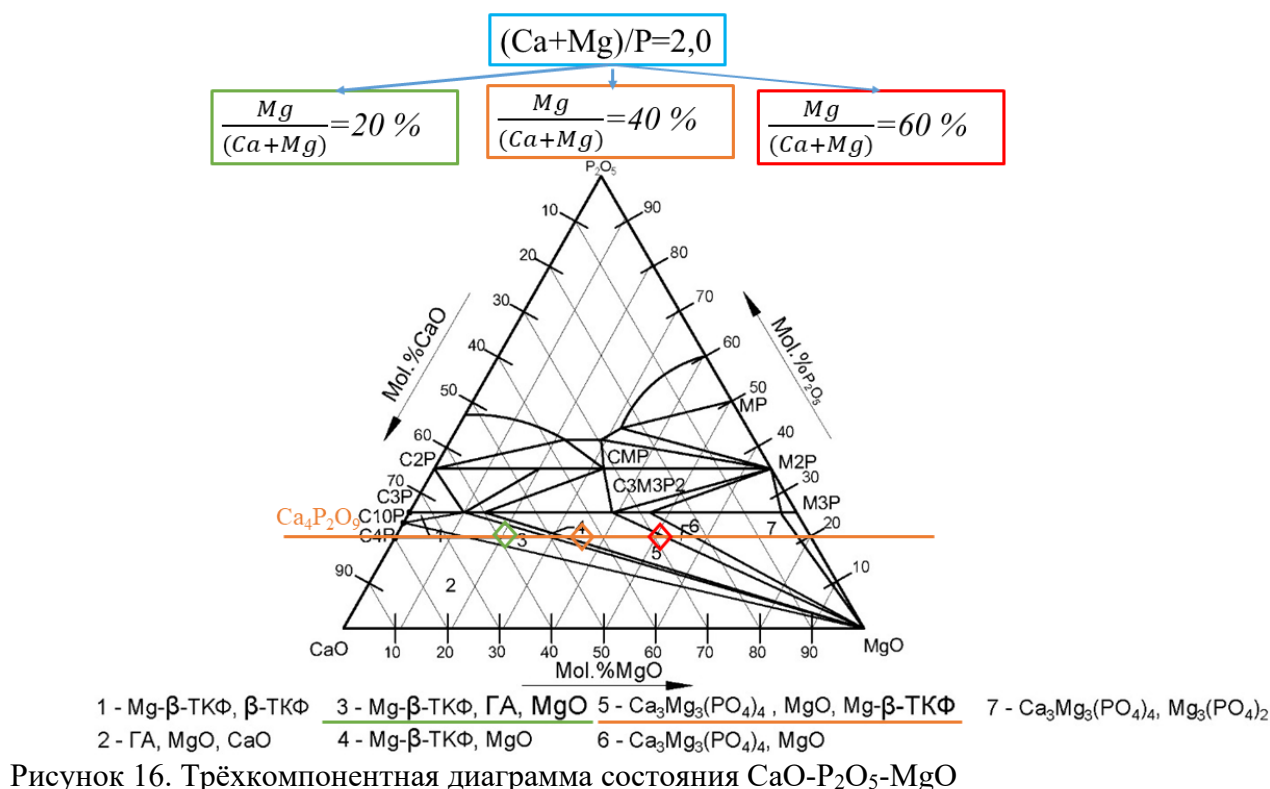


Рисунок 15. Результаты исследований полученных КМФЦ материалов по оценке osteoconductive potentials *in vivo* а – в) изображение костного дефекта в 2D и 3D проекциях в срок 6, 12 и 24 нед наблюдения полученных с помощью микроКТ; г) гистограмма плотности отношения костной ткани к плотности всей ткани (BV/TV); д) гистограмма плотности отношения цементного материала к плотности всей ткани (CV/TV).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Магний занимает особое место в процессах восстановления костной ткани, поэтому значительное количество исследований посвящено разработке новых биоматериалов на основе магния. В данной работе сочетание оптимального состава многокомпонентного цементного порошка (рис. 16), содержащего кальций-магниевые фосфатные фазы Mg-β-ТКФ ($\text{Ca}_{2.589}\text{Mg}_{0.411}(\text{PO}_4)_2$), станфилдит ($\text{Ca}_3\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_4$) и MgO, с разработанной цементной жидкостью привело к получению цементных материалов на основе фаз струвит $\text{MgNH}_4\text{PO}_4 \times 6\text{H}_2\text{O}$, а в случае Ag-содержащего КМФЦ материала наблюдалось формирование композитной структуры на основе фаз струвит и ньюберит $\text{MgHPO}_4 \times 3\text{H}_2\text{O}$. Такие КМФЦ материалы характеризуются повышенными механическими свойствами, ускоренной растворимостью и биорезорбцией, отсутствием токсичности образцов дисков, имплантированных под кожу, и для цементной пасты затворенной *ex tempore*, имплантированной в модель костного дефекта. КМФЦ материалы, растворяясь в физиологических условиях, демонстрируют остеокондуктивные потенциалы, способствуют образованию новой костной ткани в зоне места дефекта. Функционализация таких КМФЦ материалов антибактериальными катионами Ag и Zn приводит к увеличению антибактериального эффекта против основных патогенных штаммов бактерий.

Можно заключить, что разработанные составы костных цементов на основе кальций-магниевых фосфатов с улучшенными свойствами могут стать перспективными отечественными материалами для восстановления костной ткани, а также потенциальными материалами для замещения биоинертного и небioresорбируемого цемента на основе ПММА на рынке биоматериалов. Дальнейшие исследования, направленные на оптимизацию состава и структуры КМФЦ, а также проведение доклинических и клинических испытаний, позволят в полной мере реализовать потенциал этих материалов в практической медицине.



ВЫВОДЫ

1. При использовании многоэтапной методики, включающей синтез из водных сред, термообработку и механоактивацию, получены высокодисперсные кальций-магний фосфатные цементные порошки с мольным соотношением $(Ca+Mg)/P=2$ и долей $Mg/(Mg+Ca)$ равной 20, 40 и 60 %. Показано, что увеличение содержания Mg приводит к формированию и росту количества фаз струвит ($Ca_3Mg_3(PO_4)_4$), магний-замещенного фосфата кальция типа витлокит ($Mg-\beta$ -ТКФ) и MgO ; в ряду содержания Mg установлено уменьшение параметров элементарной ячейки фазы β -ТКФ, а также увеличение среднего размера частиц до 35,4 мкм.
2. Получены цементные порошки с мольным соотношением $(Ca+Mg)/P=2$ и долей $Mg/(Mg+Ca)$ равной 40 %, функционализированные антибактериальными катионами Ag или Zn в количестве 0,5 и 1,0 масс.%. Установлено увеличение объема элементарных ячеек $Mg-\beta$ -ТКФ и $Ca_3Mg_3(PO_4)_4$ с увеличением содержания катионов Ag и Zn . Показано, что ионы Ag^+ могут замещать ионы Ca^{2+} , а ионы Zn^{2+} ионы Mg^{2+} в кристаллических решётках кальций-магний фосфатных фаз. Определено химическое окружение элементов в цементных порошках и посчитаны химические сдвиги, которые составляют +0,8 эВ для Zn и Ag +0,4 эВ, подтверждающие нахождение элементов в структуре порошков. При введении катионов происходит увеличение среднего размера частиц порошков до 64 мкм (для 1,0 масс.% Ag) и до 36 мкм (для 1,0 масс. % Zn).
3. На основе функционализированных цементных порошков получены КМФЦ материалы, характеризующиеся формированием фазы струвит $MgNH_4PO_4 \times 6H_2O$, а также механической прочностью до 24 ± 2 МПа, пористостью 42 %, временем схватывания 4,0-5,0 мин, отсутствием экзотермической реакции; установлено увеличение растворимости материала в 2 раза, по сравнению с материалом на основе ТеТКФ (без содержания магния в исходном порошке). Цементный материал обладает антибактериальной активностью в отношении *S. Aureus* с зоной подавления роста бактерий 2 мм, является биосовместимым, согласно результатам *in vivo*, закрытие костного дефекта происходит к 12 нед после имплантации, материал теряет около 80 % первоначального объема к 24 нед исследования.
4. Содержание антибактериальных катионов Zn в цементных порошках в количестве 1,0 масс. % приводит к формированию новой цементной фазы ньюберит $MgHPO_4 \times 3H_2O$ в Zn -содержащем КМФЦ материале и увеличению механической прочности до 48 ± 5 МПа. Цементный материал характеризуется пористостью 30 %, временем схватывания $7,0 \pm 1$ мин, выявлено отсутствие экзотермической реакции. Происходит увеличение зоны подавления роста бактерий до 6 мм в отношении *S. Aureus* и до 3 мм в отношении *E. Coli*. Цементный материал является цитосовместимым и нетоксичным.
5. Содержание антибактериальных катионов Ag в цементных порошках в количестве 1,0 масс. % приводит к формированию новой цементной фазы ньюберит $MgHPO_4 \times 3H_2O$ в Ag -содержащем КМФЦ материале, что приводит к увеличению механической прочности до 41 ± 2 МПа, пористость составляет 30 %, экзотермическая реакция отсутствует, растворимость материала увеличивается в 3 раза, по сравнению с материалом на основе ТеТКФ. Происходит увеличение зоны подавления роста бактерий до 8 мм в отношении *S. Aureus* и до 8 мм в отношении *E. Coli*. Цементный материал является цито- и биосовместимым, согласно результатам исследования *in vivo* к 24 неделе исследования материал теряет около 85 % объема и происходит закрытие костного дефекта.

ОСНОВНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Krokhicheva P.**, Shornikov D., Savelyev M. Development of the technology of obtaining the composite based on the “magnesium-bone substance” for biodegradable implants by the method of powder metallurgy //IOP Conference Series: Materials Science and Engineering. – IOP Publishing, 2019. – Т. 525. – №. 1. – P. 012029.
2. **Krokhicheva P.**, Goldberg M., Konovalov A., Ashmarin A., Baikin A., Kargin Y., Barinov S., Komlev V. Low-temperature bioresorbable composite material magnesium-hydroxyapatit //Journal of Physics: Conference Series. – IOP Publishing, 2019. – Т. 1347. – №. 1. – С. 012078.
3. Goldberg M. A., Smirnov V. V., Khairytdinova D. R., **Krokhicheva P. A.**, Ashmarin A. A., Sirotinkin V. P., Baikin A. S., Antonova O. S., Barinov S. M., Komlev V. S. Bone cements of calcium-magnesium phosphate and magnesium oxide //Journal of Physics: Conference Series. – IOP Publishing, 2019. – Т. 1347. – №. 1. – P. 012075.
4. Goldberg M. A., **Krokhicheva P. A.**, Fomin A. S., Khairutdinova D. R., Antonova O. S., Baikin A. S., Smirnov V.V., Fomina A.A., Leonov A.V., Mikheev I.V., Sergeeva N.S., Akhmedova S.A. Komlev V. S. In situ magnesium calcium phosphate cements formation: From one pot powders precursors synthesis to in vitro investigations //Bioactive Materials. – 2020. – Т. 5. – №. 3. – P. 644-658.
5. Goldberg M. A., Smirnov V. V., Antonova O. S., Tut’kova Y. B., Obolkina T. O., Khairutdinova D. R., **Krokhicheva P. A.**, Barinov S. M., Komlev V. S. Ceramic materials in the tricalcium phosphate–trimagnesium phosphate system //Inorganic Materials. – 2020. – Т. 56. – P. 314-320.
6. **Крохичева П. А.**, Гольдберг, М. А., Баикин, А. А., Хайрутдинова, Д. Р. Костные цементы на основе системы фосфат кальция-фосфат магния с добавлением катионов серебра и цинка //Труды Кольского научного центра РАН. – 2020. – Т. 11. – №. 3-4. – С. 103-107.
7. Гольдберг М. А., Смирнов В. В., **Крохичева П. А.**, Баринов С. М., Комлев, В. С. Перспективы создания и применения кальцийфосфатных и магнийфосфатных костных цементов с антимикробными свойствами (обзор) // Материаловедение. – 2020. – №. 7. – С. 39-47.
8. Гольдберг М. А., Смирнов В. В., Антонова О. С., Тютюкова Ю. Б., Оболкина Т. О., Хайрутдинова Д. Р., **Крохичева П.А.**, Баринов С.М., Комлев, В. С. Керамические материалы в системе трехкальциевый фосфат–трехмагниеый фосфат //Неорганические материалы. – 2020. – Т. 56. – №. 3. – С. 329-335.
9. **Крохичева П. А.**, Гольдберг М. А., Хайрутдинова Д. Р., Баикин А. С., Комлев, В. С. Костные цементы на основе струвита: влияние введения антибиотика, оценка биосовместимости и остеокондуктивных потенциалов in vivo //Перспективные технологии и материалы. – 2021. – С. 245-246.
10. **Krokhicheva P. A.**, Gol’dberg, M. A., Khairutdinova, D. R., Antonova, O. S., Akhmedova, S. A., Kirsanova, V. A., Sergeeva N.S., Leonov A.V., Baikin A.S., Smirnov I.V., Barinov S.M. Komlev, V. S. Bone Cements Based on Struvite: The Effect of Vancomycin Loading and Assessment of Biocompatibility and Osteoconductive Potentials In Vivo //Russian Journal of Inorganic Chemistry. – 2021. – Т. 66. – С. 1079-1090.
11. **Крохичева П. А.**, Гольдберг М. А., Комлев В. С. Исследование свойств костных цементов на основе системы фосфат кальция-фосфат магния с антибактериальным эффектом для применения в реконструктивно-восстановительной хирургии //Гены и клетки. – 2022. – Т. 17. – №. 3. – С. 124-125.
12. **Крохичева, П. А.**, Гольдберг, М. А., Хайрутдинова, Д. Р., Фомин, А. С., Сенцова, А. М., Антонова, О. С., Комлев, В. С. Цементные материалы на основе фосфатов магния и кальция с гиалуронатом натрия. Перспективные материалы, 2022, №9, стр. 45-55.
13. Khayrutdinova D. R., Goldberg M. A., **Krokhicheva P. A.**, Antonova O. S., Tyut’kova Yu. B., Smirnov S. V., Sergeeva N. S., Sviridova I. K., Kirsanova V. A., Akhmedova S. A., Barinov S. M., Komlev V. S. Peculiarities of Solubility and Cytocompatibility In Vitro of Bone Cements on the

Basis of Calcium Sulfate Containing Phosphate Ions //Inorganic Materials: Applied Research. – 2022. – Т. 13. – №. 1. – С. 161-170.

14. **Krokhicheva P. A.**, Goldberg M. A., Khairutdinova D. R., Fomin A. S., Sentsova A. M., Antonova O. S., Kondratiev A. V., Leonov A. V., Baikin A. S., Barinov S. M., Komlev, V. S. Magnesium–Calcium Phosphate Cements with Sodium Hyaluronate //Inorganic Materials: Applied Research. – 2023. – Т. 14. – №. 2. – С. 384-391.

15. **Krokhicheva P. A.**, Goldberg M. A., Fomin A. S., Khayrutdinova D. R., Antonova O. S., Baikin A. S., Leonov A. V., Merzlyak E. M., Mikheev I. V., Kirsanova V. A., Sviridova I. K., Akhmedova S. A., Sergeeva N. S., Barinov S. M., Komlev V. S. Zn-doped calcium magnesium phosphate bone cement based on struvite and its antibacterial properties //Materials. – 2023. – Т. 16. – №. 13. – С. 4824.

16. **Krokhicheva P. A.**, Goldberg M. A., Fomin A. S., Khayrutdinova D. R., Antonova O. S., Baikin A. S., Konovalov A. A., Leonov A. V., Mikheev I. V., Merzlyak E. M., Kirsanova V. A., Sviridova I. K., Sergeeva N. S., Barinov S. M., Komlev V. S. Enhanced bone repair by silver-doped magnesium calcium phosphate bone cements //Cer. Int. – 2023. – Т. 49. – №. 11. – P. 19249-19264.

17. **Krokhicheva P. A.** et al. Gadolinium-doped injectable magnesium-calcium phosphate bone cements for noninvasive visualization //Journal of Magnesium and Alloys. – 2024. – Т. 12. – №. 9. – P. 3698-3716.

18. Sviridova I. K., **Krokhicheva P. A.** et al. Domestic injectable calcium phosphate bone cements for onco-orthopedics: development and biological evaluation //Cardiometry. – 2024. – №. 33. – P. 27-29.

19. Sergeeva N., **Krokhicheva P.** et al. Hyaluronan-Containing Injectable Magnesium–Calcium Phosphate Cements Demonstrated Improved Performance, Cytocompatibility, and Ability to Support Osteogenic Differentiation In Vitro//International Journal of Molecular Sciences (2025) 26(14) 6624

20. Гольдберг М. А., **Крохичева, П. А.**, Хайрутдинова, Д. Р., Фомин, А. С., Леонов, А. В., Баикин, А. С., Комлев, В. С. Инъектируемые костные цементы на основе магний-замещенного витлокита, содержащие натрий карбокисметиллцеллюлозу //Литосфера. – 2025. – Т. 25. – №. 2. – С. 355-364.

БЛАГОДАРНОСТЬ АВТОРА

Автор диссертации выражает признательность и огромную благодарность своему научному руководителю член-корр. РАН, д.т.н. Комлеву Владимиру Сергеевичу за неоценимую помощь, поддержку, получение ценных рекомендаций и навыков в области микрокомпьютерной томографии.

Автор выражает отелтельную благодарность к.т.н. Гольдберг Маргарите Александровне за идейное вдохновение, личный вклад и помощь в проведении исследований и обсуждении результатов. Особую благодарность к.т.н. Петраковой Наталье Валерьевне за помощь в обсуждении результатов и редактировании автореферата диссертации, а также автор благодарит коллектив лаборатории керамических композиционных материалов ИМЕТ РАН №20 и лично:

Член-корр. РАН, д.т.н. Баринава Сергея Мироновича к.т.н. Фомина Александра Сергеевича, к.т.н. Хайрутдинову Динару Рустамовну, Антонову Ольгу Станиславовну, к.х.н. Фадееву Инну Вилоровну, к.т.н. Федотова Александра Юрьевича, к.т.н. Оболкину Татьяну Олеговну, к.т.н. Смирнова Сергея Валерьевича, Донскую Надежду Олеговну, Смирнова Игоря Валерьевичу, Тютюкову Юлию Борисовну, за всестороннюю поддержку, ценные советы, и помощь в проведении исследований. Отдельная благодарность секретарю Диссертационного совета ИМЕТ РАН 24.1.078.04 (Д 002.060.04) к.г.-м.н. Ивичевой Светлане Николаевне за профессиональную помощь в подготовке диссертационной работы к защите.

Отдельная благодарность коллективу МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России проф., д.б.н. Наталье Сергеевне Сергеевой, к.б.н. Ирине Константиновне Свиридовой, к.б.н. Валентине Александровне Кирсановой, к.б.н. Сурае Абдуллаевне Ахмедовой за содействие в проведении экспериментов, консультации на этапе подготовки диссертации и получение ценных рекомендаций.

Автор выражает благодарность семье, родственникам и близким людям за оказанную поддержку.