

«УТВЕРЖДАЮ»

Генеральный директор

ФИЦ КНЦ РАН,

академик РАН, д.г.-м.н.



С.В. Кривовичев

«26» января 2026 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр Кольский Научный центр» Российской Академии Наук (ФИЦ КНЦ РАН), г. Апатиты на диссертационную работу Крохичевой Полины Алексеевны «Костные цементы на основе кальций-магний фосфатов с антибактериальным эффектом для реконструктивно-восстановительной хирургии», представленную на соискание учёной степени кандидата технических наук по специальности 2.6.14. – Технология силикатных и тугоплавких неметаллических материалов.

В настоящее время существует множество методов костной пластики. Они позволяют либо одномоментно замещать костные дефекты, либо создавать условия для их постепенного восстановления за счёт новообразованной костной ткани. Несмотря на значительные успехи в этой области, научные исследования по-прежнему актуальны — прежде всего из-за уникальной структуры костной ткани. Главная задача в этой области заключается в разработке новых биосовместимых материалов, которые смогут минимизировать функциональные нарушения, тем самым сократят длительность и сложность медицинского вмешательства. Важным является получение функциональных биоматериалов, а именно материалов, обладающих антибактериальными свойствами в отношении основных больничных штаммов бактерий.

Для заполнения костных дефектов сложной формы в настоящее время активно применяются цементные материалы. «Золотым стандартом» являются акриловые цементные материалы на основе полиметилакрилата, но они имеют ряд существенных недостатков. Разработка научных основ создания неорганических композиционных цементных материалов, предназначенных для замещения и регенерации костных тканей, является актуальной задачей современного биоматериаловедения. Благодаря уникальному составу кальций-магний фосфатных цементных материалов (КМФЦ) они имеют более высокую биосовместимость, что позволяет им лучше интегрироваться с окружающей тканью и обеспечивать более быстрый процесс регенерации. Особый интерес представляет получение цементных материалов на основе кальций-магний фосфатов с соотношением $(Ca+Mg)/P=2$. 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. Такие КМФЦ могут стать перспективными новыми материалами для замещения и восстановления костной ткани. Стоит отметить, что несмотря на активные исследования в данной области, большинство разрабатываемых материалов не преодолевают переход от лабораторных исследований к клиническому применению. Проблема отсутствия отечественных неорганических цементных материалов на рынке сохраняет высокий экономический интерес. Сказанное выше определяет актуальность постановки цели данной работы.

Научная новизна работы состоит в следующем:

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 ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$), Mg- β -ТКФ ($\text{Ca}_{2.589}\text{Mg}_{0.411}(\text{PO}_4)_2$) и станфилдит ($\text{Ca}_3\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_4$), установлено химическое состояние и посчитаны химические сдвиги элементов.

2. Определен механизм фазообразования кальций-магниевых 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 $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ и 1,5 М раствора гидрофосфата магния MgHPO_4 с последующим схватыванием и твердением, в результате которого формируются новые цементные фазы струвит ($\text{MgNH}_4\text{PO}_4 \times 6\text{H}_2\text{O}$) и ньюберит ($\text{MgHPO}_4 \times 3\text{H}_2\text{O}$), 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 ньюберит ($\text{MgHPO}_4 \times 3\text{H}_2\text{O}$), и улучшенных биологических свойствах благодаря присутствию катионов Mg и Ag в структуре КМФЦ материалов.

Все выдвинутые на защиту положения научно обоснованы.

Практическая значимость работы заключается в следующем:

Разработан биосовместимый кальций-магниевый 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.

Получено 2 патента: RU 2832343 C1 “Биосовместимый инъектируемый костный цемент на основе кальций-магниевых 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.

Разработан лабораторный регламент изготовления кальций-магниевых фосфатных материалов, содержащих антибактериальные катионы Ag, обладающих антибактериальной активностью, являющихся биосовместимыми.

Представленные в работе результаты являются частью исследований выполненных в рамках проекта РФФИ № 18-33-20170 мол-а-вед «Костные цементы на основе фосфатов кальция и магния с антибактериальными свойствами: введение антибиотика и катионные замещения» (2018-2020 гг.). По результатам выполненной диссертационной работы в настоящее время поддержано Государственное задание № 056-03-2024-113 «Разработка и биомедицинские исследования кальциймагнийфосфатных костных цементов, предназначенных для реконструкции костных дефектов у онкологических пациентов» от 24.01.2024 и реализуемого в МНИОИ им. П.А. Герцена.

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.

Во **введении** обоснована актуальность темы, сформулированы цель, задачи работы, изложены научная новизна и практическая значимость научных результатов.

В **первой главе** диссертационной работы представлен аналитический обзор научной литературы, структурированный в виде четырёх разделов и посвящённый современному состоянию биоматериалов для инженерии

костной ткани. В рамках обзора систематизированы основные типы применяемых цементных материалов, включающих как акриловые, так и неорганические компоненты на основе фосфатов кальция и магния; детально охарактеризованы их физико-химические и функциональные свойства, а также выявлены преимущества и ограничения каждого типа. Проанализированы современные методологические подходы к созданию функциональных цементных материалов, обладающих антибактериальными свойствами в том числе посредством введения катионов или лекарственных препаратов. Приведён анализ коммерчески доступных костных цементов, применяющихся в области реконструктивно-восстановительной хирургии.

Вторая глава содержит сведения об исходных реагентах и о способах получения цементных порошков и материалов на их основе, описаны оборудование и методы, применённые в проведённых исследованиях.

Третья глава посвящена получению и исследованию цементных порошков при мольном соотношении $(Ca+Mg)/P=2$ и доли $Mg/(Mg+Ca)$ равной 20, 40 и 60 %, а также порошков, функционализированных антибактериальными катионами Ag или Zn в количестве 0,5-1,0 масс.%. Цементные порошки получали по предложенной технологии, включающей в себя синтез методом осаждения из водного раствора солей, дальнейшее выпаривание порошков с последующей термообработкой при температуре в течение 1,5 ч в среде гексана, что позволило получить многокомпонентный высокодисперсный порошок необходимого фазового состава. Приведены результаты влияния количества Mg на фазовый состав и параметры кристаллических решеток фаз β -ТКФ $(Ca_3(PO_4)_2)$, Mg- β -ТКФ, увеличении количества Mg происходит уменьшение параметра a фазы β -ТКФ, а при введении 0,5 мол. % антибактериальных катионов Ag или Zn происходит

увеличение объёма элементарной ячейки фазы β -ТКФ, а при увеличении количества ионов до 1,0 масс. % фазы станфилдит. Выявлено, что при введении катионов Ag или Zn происходит увеличение содержания фазы MgO. 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).

Четвертая глава диссертации посвящена процессу получения КМФЦ материалов и исследованию их свойств. Описаны процессы фазообразования цементных материалов на основе фаз струвит $MgNH_4PO_4 \times 6H_2O$ и ньюбериит. 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. Для КМФЦ материалов, содержащих катионы Zn происходит уменьшение объёма элементарной ячейки фазы струвит, в то время как для фазы ньюбериит объём практически не изменяется. Показаны данные изменения прочности при сжатии, времени и температуры схватывания, пористости. Установлено, что полученные КМФЦ материалы обладают повышенной прочностью при сжатии, введение катионов Ag или Zn способствует росту прочности в 10 раз, а также увеличению времени схватывания и снижению пористости. Показаны данные изменения скорости растворения и потери массы, исследования выделения ионов в раствор, исследования микроструктуры, фазового состава, значения pH. Происходит интенсивное растворение магнийсодержащих фаз, таких как, струвит и ньюбериит, что увеличивает растворимость КМФЦ материалов в 3 раза, что подтверждает гипотезу об ускоренной кинетики деградации материалов, содержащих ионы Mg.

В пятой главе описаны результаты биологических испытаний *in vitro* – цитотоксичность и цитосовместимость, и *in vivo* – биосовместимость и оценка остеокондуктивных потенциалов. Приведены результаты антибактериальной активности разработанных составов КМФЦ в отношении грамположительных и грамотрицательных штаммов бактерий. При введении катионов Zn в количестве 1,0 масс. % 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. А при введении катионов Ag в количестве 1,0 масс. % наблюдается 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.

В заключении диссертационной работы отмечено, что в результате проведенного комплекса физико-химических, механических и биологических исследований, можно заключить, что разработанные составы костных цементов на основе кальций-магний фосфатов с улучшенными свойствами могут стать перспективными отечественными материалами для восстановления костной ткани, а также потенциальными материалами для замещения биоинертного и небиорезорбируемого 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.

Диссертационная работа завершается выводами, в которых сформулированы основные результаты исследований.

Публикации. Основные результаты диссертации изложены в 20 статьях, которые опубликованы в рецензируемых научных журналах, индексируемых в

базах Web of Science, Scopus, и , включая 9 статей в периодических журналах, входящих в перечень изданий рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации основных научных результатов диссертации; получено два патент РФ.

Апробация. Основные результаты диссертации были представлены на международных и российских конференциях и опубликованы более 25 тезисах докладов в сборниках трудов этих конференций.

Замечания по диссертационной работе следующие.

Автором указывается выбор системы, основанной на соотношении 40 и 60 % вызывает вопрос, рассматривались ли другие соотношения (например $(Ca+Mg)/P=1,67$)

2. Подпись к рис.8 (стр. 60) не совпадает с обозначением на рисунке
По результатам РФА в цементных материалах наблюдается остаточное количество фазы MgO, влияет ли её наличие на свойства цементных материалов?

За счет какого механизма катионы Ag или Zn в цементных материалах повышают антибактериальную активность подавляя рост бактерий? Почему в исследованиях цитосовместимости наблюдается прирост клеточной культуры, влияют ли как-то негативно эти катионы на жизнеспособность клеток?

Заключение: Диссертационная работа Крохичевой П.А, по своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований, практической значимости полученных результатов является завершённой научно-квалификационной работой и соответствует требованиям п. 9 Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 N 842 (ред. от 16.10.2024) "О порядке присуждения ученых степеней" (вместе с "Положением о присуждении ученых степеней") (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.01.2025)

предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, тема и содержание работы соответствует паспорту специальностей, а её автор Крохичева Полина Алексеевна заслуживает присуждения ей учёной степени кандидата технических наук по 2.6.14 - Технология силикатных и тугоплавких неметаллических материалов.

Отзыв рассмотрен, обсужден и одобрен на Ученом совете Обособленного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра «Кольский научный центр Российской академии наук» Института химии и технологии редких элементов и минерального сырья им. И.В.Тананаева (ИХТРЭМС КНЦ РАН), протокол № 1 от «19» января 2026 года.

Отзыв ведущей организации подготовил:

Заместитель директора по научно-инновационной деятельности с исполнением обязанностей по руководству сектором химии и технологии редкоземельного сырья ИХТРЭМС КНЦ РАН кандидат технических наук (05.17.01 – Технология неорганических веществ)



Корнейков Р.И.

ПОДПИСЬ *Р.И. Корнейков*
ПО МЕ РАБОТЫ УДОСТОВЕРЯЮ

БАЧАЛЬНИК ОБЩЕГО ОТДЕЛА
ФИЦ КНЦ РАН

Л.В. Коструб
Л.В. КОСТРУБ
2026 ГОДА

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
«Федеральный исследовательский центр Кольский Научный центр»
Российской Академии Наук (ФИЦ КНЦ РАН)
Адрес: 184209 Мурманская обл., г. Апатиты, ул. Ферсмана, 14
E-mail: ksc@ksc.ru; Тел.: 8 (81555) 7-53-50; 79-5-95