

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента

на диссертацию Крохичевой Полины Алексеевны

на тему: «Костные цементы на основе кальций-магний фосфатов с антибактериальным эффектом для реконструктивно-восстановительной хирургии»,  
представленной на соискание ученой степени кандидата технических наук по специальности 2.6.14 – «Технология силикатных и тугоплавких неметаллических материалов».

### **Актуальность**

Восстановление костных дефектов, возникающих в результате травм, воспалительных процессов, после оперативных вмешательств и удалений новообразований, остается актуальной задачей. Цементные материалы являются удобными при заполнении костных дефектов сложной формы, образующихся в результате травм, воспалительных процессов, после оперативных вмешательств и удалений новообразований. Свойства цементных материалов могут быть улучшены вследствие привнесения лекарственных средств в цементный порошок или в жидкость затворения. Привнесение различных биосовместимых ионов могут придать антибактериальные свойства таким материалам. Диссертационная работа Крохичевой Полины Алексеевны посвящена разработке и исследованию биосовместимых и биорезорбируемых цементных материалов на основе фосфатов кальция и магния, обладающих вследствие допирования ионами Ag и Zn антибактериальными свойствами и предназначенных для лечения дефектов костной ткани. Результаты исследований, представленные в диссертационной работе, могут быть рассмотрены как основание для создания технологии лекарственных средств для лечения дефектов костной ткани. Работа решает крайне актуальную научно-техническую задачу и имеет важное значение для таких областей медицины как ортопедическая и стоматологическая хирургия.

### **Структура диссертации**

Диссертационная работа изложена на 119 страницах машинописного текста, содержит 25 рисунков, 12 таблиц, список литературы из 143 наименований и приложение. Работа хорошо иллюстрирована и имеет традиционное построение и включает Введение, Литературный обзор (Глава 1), Материалы и методы (Глава 2), результаты и их обсуждение (Глава 3 (Цементные порошки с соотношением  $(Ca+Mg)/P=2$ ), Глава 4 (Формирование структуры и свойства кальций-магний-фосфатных цементных (КМФЦ) материалов), Глава 5 (Биоиспытания КМФЦ материалов), Выводы, Заключение, Список цитируемой литературы, Приложение (Лабораторный технологический регламент, устанавливающий методы, условия и порядок проведения технологического процесса изготовления цементных порошков на

основе фосфатов кальция и магния, функционализированных антибактериальными катионами серебра для получения на их основе костного цементного материала (стр. 108-119).

### **Научная новизна диссертационной работы**

Крохичевой П.А. установлена зависимость фазового состава, морфологии и дисперсности цементных порошков фазовый состав которых принадлежит системе MgO-CaO-P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> и включает β-трикальцийфосфат ( $\beta$ -Ca<sub>3</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>), Mg-замещенные трикальцийфосфат (Ca<sub>2.589</sub>Mg<sub>0.411</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>) и станфилдит (Ca<sub>3</sub>Mg<sub>3</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>4</sub>), синтезированных с использованием высокотемпературной обработки из порошковых прекурсоров, полученных соосаждением из водных растворов нитратов кальция, магния и гидрофосфата аммония; получены данные о формировании фазового состава и микроструктуры образцов цементного камня при взаимодействии цементного порошка и жидкости затворения, состав которой разработан при выполнении диссертационной работы; выявлены закономерности влияния содержания ионов серебра и цинка на формирование микроструктуры и свойства образцов цементного камня, содержащих фазы ньюбериита и струвита; полученные результаты являются оригинальными и вносят существенный вклад в развитие современной технологии биосовместимых биорезорбируемых цементных кальций-магниевых фосфатных материалов для медицинского применения.

### **Практическая значимость работы**

Практическая значимость работы не вызывает сомнения, поскольку были разработаны способы получения инъецируемого костного цемента [RU 2832343 C1 “Биосовместимый инъецируемый костный цемент на основе кальций-магниевых фосфатных фаз с добавлением карбоксиметилцеллюлозы для заполнения костных дефектов”] и способ получения биорезорбируемого композиционного материала [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”], а также разработан лабораторный регламент изготовления цементных порошков на основе фосфатов кальция и магния, функционализированных антибактериальными катионами серебра для получения на их основе костного цементного материала. Биосовместимость и антибактериальные свойства полученных новых материалов были подтверждены исследованиями *in vitro* и *in vivo*.

**Основным итогом работы являются положения, выносимые диссертантом на защиту:**

1. Технология кальций-магниевых 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 ( $\text{Ca}_{2.589}\text{Mg}_{0.411}(\text{PO}_4)_2$ ), станфилдит ( $\text{Ca}_3\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_4$ ) и MgO для получения кальций-магний фосфатных цементных материалов с улучшенными составом и свойствами.

2. Высокие механические свойства, ускоренная растворимость, оптимальное время схватывания и отсутствие экзотермической реакции полученных кальций-магний фосфатных цементных материалов происходит в результате формирования цементных фаз струвит  $\text{MgNH}_4\text{PO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  и ньюберит  $\text{MgHPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ , образующихся при взаимодействии исходного цементного порошка с разработанной цементной жидкостью в процессе химического взаимодействия.

3. Высокие антибактериальных 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  $(\text{Ca}+\text{Mg})/\text{P}=2$  и долей  $\text{Mg}/(\text{Ca}+\text{Mg})$  равной 40 %.

4. Улучшенные биологические свойства КМФЦ материалов в физиологических условиях, а именно остеокондуктивность 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.

#### **Степень обоснованности и достоверности научных положений**

При выполнении работы использованы современные методы анализа такие как рентгенофазовый анализ, инфракрасная спектроскопия, растровая электронная микроскопия, низкотемпературная адсорбция азота, химический анализ, методы исследования растворимости материалов в модельной жидкости, исследования *in vitro* и *in vivo*.

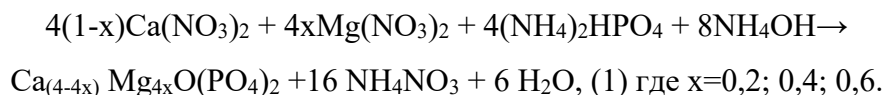
#### **Соответствие работы требованиям, предъявляемым к диссертациям, публикации и апробация, рекомендации по использованию результатов**

Тема и постановка исследования диссертации отвечают заявленной специальности, все результаты соответствуют цели и задачам работы, четко и грамотно отражены актуальность, новизна и практическая значимость результатов работы. Содержание автореферата полностью соответствует содержанию диссертационной работы. Результаты исследований, представленные в работе, являются оригинальными и могут быть рассмотрены как основа технологии современных биоматериалов для инженерии костной ткани. Разработанные материалы могут быть рекомендованы для практического использования при лечении дефектов костной ткани. Тексты диссертации и автореферата дают полное представление об объектах исследования и сути выполненной работы. Научная новизна и практическая значимость полностью отражают оригинальность результатов и возможность их

использования. Работа прошла достаточную апробацию на конференциях, основные результаты диссертационной работы изложены в 18 статьях в рецензируемых научных журналах. Получено 2 патента (RU 2760096 C1 и RU 2832343 C1).

### **Замечания, пожелания и вопросы по диссертационной работе**

1. Есть замечания, касающиеся представления названия разделов в оглавления. Мне кажется, что, например, вместо названия раздела «3.1.1 РФА исследования», следовало бы дать название «3.1.1. Фазовый состав цементных порошков»
2. В методической части приведена реакция



Просьба пояснить правую часть реакции. Если эта реакция, отражает синтез из растворов, то почему соединение, представляющее двойной фосфат кальция магния, не является гидратом или смесью гидратов? Просьба представить реакции, которые протекали на стадии взаимодействия растворов для всех указанных  $x=0,2; 0,4; 0,6$ , а также реакции, которые приводили к формированию фазовых составов цементных порошков, представленных на рисунке 5.

3. Просьба прокомментировать «Рисунок 7. ИК-спектры полученных цементных порошков, содержащих Mg в количестве 0, 20, 40 и 60 %». Там представлено только 3 графика. Из описания метода подготовки цементных порошков следует, что была применена высокотемпературная обработка. По данным РФА никаких соединений, содержащих воду или нитраты в порошках нет. По справочным данным для гидроксиапатита (<https://spectrabase.com/spectrum/G6i44b42hBS> или <https://spectrabase.com/spectrum/VxeLPnr9PTc>) столь проявленных пиков при для O-H при  $3570\text{ см}^{-1}$  нет. Может ли график, обозначенный как «20%Mg» соответствовать порошку до термообработки при  $1150^\circ\text{C}$ ? Присутствие пика для  $\text{NO}_3$  в этом случае также было бы понятным.
4. Подрисуночная подпись к рисунку 8 немного вводит в заблуждение, поскольку (а), (б) и (в) рядом с изображениями не согласуются с нею. Также указывается на присутствие  $\text{ZrO}_2$ , обозначение для которого совпадает с обозначением для  $\text{MgO}$ .
5. Из данных, приведенных в таблице 11 следует, из порошка с фазовым составом представленным тетракальциевым фосфатом был получен образец цементного камня с фазовым составом, представленным Mg-β-ТКФ. Просьба представить реакции, протекающие при формировании образцов цементного камня.
6. Рисунок 5 наглядно представляет фазовый состав цементных порошков. Возможно ли подобное представление фазового состава образцов цементного камня? В заключении

утверждается, что на основе кальций-магний-фосфатных цементных порошков были получены цементные материалы, фазовый состав которых включал струвит  $MgNH_4PO_4 \cdot 6H_2O$  и ньюберит  $MgHPO_4 \cdot 3H_2O$ . Что можно сказать о возможности присутствия гидратированных кальций-фосфатных фаз в фазовом составе цементных материалов? Участвовали ли кальций-фосфатные фазы в формировании фазового состава и микроструктуры цементного камня? Или магний-замещенный трикальцийфосфат и станфилдит выполняли роль наполнителя в полученных материалах и не участвовали в процессах кислотно-основного взаимодействия минералов цементного порошка и жидкости затворения?

7. По какой причине именно цементный порошок 40%Mg был выбран для введения модифицирующих катионов? Почему соотношение фаз кальций-магний фосфатных фаз и MgO трактуется как оптимальное?
8. Просьба прокомментировать предложение (стр. 69) «В ходе химической реакции происходит перекристаллизация исходных кристаллических фаз цементных порошков – Mg-β-ТКФ, СТ и MgO.» Что имеется в виду?
9. Список опубликованных по теме работ в автореферате оформлен несколько небрежно. Как отдельные публикации указаны статьи в списке 5 (статья на русском) и 8 (перевод этой статьи на английский), а также 12 (статья на русском) и 14 (перевод этой статьи на английский). Однако, количество опубликованных статей в целом отвечает требованиям, предъявляемым к количеству публикаций, в которых должны быть представлены результаты диссертационной работы.

Указанные замечания не снижают научной и практической значимости диссертационного исследования, а полученные в диссертации результаты соответствуют поставленной цели и задачам.

### **Заключение**

Диссертационная работа Крохичевой Полины Алексеевны на тему «Костные цементы на основе кальций-магний фосфатов с антибактериальным эффектом для реконструктивно-восстановительной хирургии» является самостоятельно выполненной, оригинальной, завершённой научно-квалификационной работой. Диссертационная работа Крохичевой Полины Алексеевны на тему «Костные цементы на основе кальций-магний фосфатов с антибактериальным эффектом для реконструктивно-восстановительной хирургии» выполнена на высоком научном уровне. В работе представлены результаты научных исследований, на основе которых предложены технологии новых кальций-магний-фосфатных цементных материалов для изготовления костных имплантатов, которые имеют существенное значение для развития отрасли биомедицинских материалов.

Тематика работы, ее содержание, уровень публикаций автора соответствуют паспорту научной специальности 2.6.14 – «Технология силикатных и тугоплавких неметаллических материалов».

Учитывая актуальность, научную новизну и практическую значимость работы, экспериментальный и методический уровень, достоверность полученных результатов и степень обоснованности выводов следует считать, что диссертация на тему «Костные цементы на основе кальций-магний фосфатов с антибактериальным эффектом для реконструктивно-восстановительной хирургии» 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 с учетом соответствия паспорту специальности, а ее автор, Крохичева Полина Алексеевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата технических наук по специальности 2.6.14 – «Технология силикатных и тугоплавких неметаллических материалов».

Официальный оппонент

Кандидат технических наук, доцент

Т.В. Сафронова

И.о. декана Химического факультета

ФГБОУ ВПО МГУ имени М.В. Ломоносова,  
доктор химических наук, профессор РАН



С.С. Карлов

Официальный оппонент

**Татьяна Викторовна Сафронова**

кандидат технических наук по специальности 05.17.11 –

«Технология силикатных и тугоплавких неметаллических материалов»;

доцент, старший научный сотрудник

кафедры неорганической химии

химического факультета

ФГБОУ ВО Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,

119991, Москва, Ленинские Горы, дом 1, строение 3

Тел.: +7(495)9395245;

E-mail: [safronovatv@my.msu.ru](mailto:safronovatv@my.msu.ru)