

## ОТЗЫВ

официального оппонента Седельниковой Марии Борисовны на диссертационную работу Крохичевой Полины Алексеевны «Костные цементы на основе кальций-магниевых фосфатов с антибактериальным эффектом для реконструктивно-восстановительной хирургии», представленную на соискание ученой степени кандидата технических наук по специальности 2.6.14 - Технология силикатных и тугоплавких неметаллических материалов

### **Актуальность темы диссертации.**

Тема диссертационной работы Крохичевой П.А. является актуальной и имеет высокую научно-практическую значимость. Автор обоснованно указывает на системные недостатки существующих «золотых стандартов» в костной пластике (ауто- и алло-графы), а также на критические недостатки полимерных цементных материалов и ограничения неорганических цементных материалов на основе фосфата кальция (КФЦ) и фосфата магния (МФЦ), связанные с широким медицинским применением. В этом контексте разработка новых кальций-магниевых фосфатных цементов (КМФЦ) с улучшенными механическими и биологическими свойствами, ускоренной растворимостью, обладающими пролонгированным антибактериальным эффектом, представляется своевременной и востребованной научно-технической задачей. Особенно важно подчеркнуть ориентацию работы на создание отечественных антибактериальных биоматериалов, что имеет стратегическое значение для медицинской импортозамещающей технологии.

В связи с этим, тема диссертационной работы Крохичевой П.А., посвященная получению и исследованию кальций-магниевых фосфатных цементных материалов, функционализированных антибактериальными катионами Ag или Zn, с улучшенными свойствами является актуальной.

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

**Первая глава** (стр. 16-42) содержит аналитический обзор литературы, 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** (стр. 43-54) приведены сведения об исходных реагентах и о способах получения цементных порошков и материалов на их основе. Представлены современные методы исследования и подходы, используемые в работе. Описаны компоненты, необходимые для синтеза исходных цементных порошков, приведена технологическая схема получения порошков, включающая в себя синтез из водных сред, термообработку и механоактивацию. Перечислены основные методы исследования цементных материалов: рентгенофазовый анализ, ИК – спектроскопия, растровая электронная микроскопия, энергодисперсионный анализ, методы исследования прочности, пористости, времени и температуры схватывания цементных материалов, растворимости. Представлены методы проведения биологических исследований *in vitro* и *in vivo*. С применением метода микрокомпьютерной томографии получены данные о количественном отношении костной ткани и цементного материала.

**В третьей главе** (стр.54-68) представлены и описаны результаты исследований композиционных цементных порошков при мольном соотношении  $(Ca+Mg)/P=2$  и доли  $Mg/(Mg+Ca)$  равной 20, 40 и 60 %, полученных по разработанной технологии, включающей в себя синтез из водных сред, термообработку и механоактивацию, что позволило получить многокомпонентный высокодисперсный порошок. Приведены результаты влияния количества Mg на фазовый состав, параметры кристаллических решеток фаз  $\beta$ -ТКФ ( $Ca_3(PO_4)_2$ ), Mg- $\beta$ -ТКФ ( $Ca_{2.589}Mg_{0.411}(PO_4)_2$ ), станфилдит ( $Ca_3Mg_3(PO_4)_4$ ) и морфологические особенности цементных порошков. Получены цементные порошки при мольном соотношении  $(Ca+Mg)/P=2$  и доли  $Mg/(Mg+Ca)$  равной 40 %, функционализированные антибактериальными катионами Ag или Zn в количестве 0,5 и 1,0 масс.%. Установлено влияние антибактериальных катионов на фазовый состав, параметры кристаллических решёток фаз Mg- $\beta$ -ТКФ, СТ и морфологию частиц цементных порошковых материалов. Определен химический состав цементных порошков, значения энергии связи для Zn и Ag, а также других элементов, входящих в состав кальций-магний фосфатных фаз.

**В четвертой главе** (стр. 68–84) диссертации приводятся результаты исследований формирования структуры, фазового состава и эксплуатационных свойств кальций-магний фосфатных цементов (КМФЦ). Описаны процессы фазообразования цементных материалов на основе фаз струвит  $MgNH_4PO_4 \cdot 6H_2O$  и ньюберит  $MgHPO_4 \cdot 3H_2O$ . Представлены данные об изменении прочности при сжатии, времени и температуры схватывания, пористости цементных материалов в зависимости от их составов. Приведены данные изменения скорости растворения КМФЦ, потери массы и выделения ионов в

раствор. Представлены результаты анализа микроструктуры цементных материалов, их фазового состава, значения pH.

В пятой главе (стр. 84-92) описаны результаты испытаний антибактериальных свойств КМФЦ материалов, а также биологических исследований *in vitro* – цитотоксичности и цитосовместимости, и *in vivo* – биосовместимости. Представлены результаты гистологических исследований и данные, полученные методом рентгеновской компьютерной микротомографии, которые позволили дать оценку osteoconductive свойствам КМФЦ материалов.

**Достоверность материалов**, изложенных в диссертации Крохичевой П.А., подтверждается большим количеством экспериментальных результатов, полученных на аттестованном современном оборудовании, и согласованностью с результатами, полученными и опубликованными другими авторами в области создания костных цементных материалов для восстановления и регенерации костной ткани.

**Обоснованность научных положений и выводов**, сформулированных в диссертационной работе Крохичевой П.А., подкреплена обсуждением полученных результатов на многочисленных всероссийских и международных научных конференциях и семинарах. Результаты диссертационной работы Крохичевой П.А. представлены в 20 публикациях, включая 9 статей в периодических журналах, входящих в перечень изданий, рекомендованных ВАК.

**Научная новизна** диссертационной работы Крохичевой П.А. связана с тем, что 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  $\beta$ -ТКФ ( $Ca_3(PO_4)_2$ ), Mg- $\beta$ -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. Определен механизм фазообразования кальций-магний фосфатных цементных материалов, заключающийся в растворении исходных фаз цементного порошка, а именно Mg- $\beta$ -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 ньюберийит ( $MgHPO_4 \cdot 3H_2O$ ), 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. Установлена взаимосвязь между данными, полученными в экспериментах *in vitro* и *in vivo*, подтверждающая гипотезу об ускоренной биорезорбции, за счёт формирования фазы ньюберит ( $MgHPO_4 \cdot 3H_2O$ ), и улучшенных биологических свойствах благодаря присутствию катионов Mg и Ag в структуре КМФЦ материалов.

**Практическая значимость** диссертационной работы Крохичевой П.А. подтверждается тем, что 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. Получено 2 патента: RU 2832343 С1 “Биосовместимый инъецируемый костный цемент на основе кальций-магний фосфатных фаз с добавлением карбоксиметилцеллюлозы для заполнения костных дефектов”, заявка: 2023129999, 20.11.2023; RU 2760096 С1 “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-магний фосфатных материалов, содержащих антибактериальные катионы Ag, обладающих антибактериальной активностью, являющихся биосовместимыми.

Диссертация соответствует паспорту специальности 2.6.14 - Технология силикатных и тугоплавких неметаллических материалов. Автореферат диссертации полностью соответствует содержанию диссертации.

**Замечания по диссертационной работе следующие.**

1. В разделе 2.4.1 Химический анализ представлено описание метода атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой, где сказано, что достоверное отклонение результатов химического анализа составляло 2 %. Однако, содержание элементов Ag и Zn в цементных порошках, определенное данным методом, составляло 0,5-0,9 % (таблица 7). Насколько достоверны эти данные?
2. В разделе 2.2 Получение цементных порошков и 2.3 Получение КМФЦ материалов следовало более наглядно отразить методику получения данных материалов, возможно в виде блок-схемы, как представлено в лабораторном регламенте, в Приложении.
3. В главе 3, п. 3.1.1 подробно описан фазовый состав цементных порошков с различным содержанием Mg (рисунок 5). Из текста диссертации не понятно, это фазовый состав порошков до или после механоактивации? Так как в разделе 3.1.3, на странице 59 указано,

что согласно данным РФА, в результате механоактивации в течение более 1,5 ч наблюдается формирование фазы ГА во всех составах порошков. Однако, на рисунке 8 (в) представлены рентгенограммы только для одного состава цементного порошка, содержащего 40 % Mg, и количественный фазовый состав так и не определен. Кроме того, далее в составе цементных порошков как без добавочных катионов, так и содержащих Ag и Zn, присутствие гидроксипатита не наблюдается (таблица 7). Каков же количественный фазовый состав цементных порошков после выполнения всех технологических стадий, включая механоактивацию?

4. В таблице 6 приведены результаты исследования дисперсности цементных порошков после механоактивации. Эффективный диаметр частиц определен для 6 временных контрольных точек с шагом 0,5 ч. Однако, для определения удельной поверхности взято всего 3 точки, с разным временным интервалом. В результате, графические зависимости, представленные на рисунке 8 (б), выглядят не убедительно, к тому же среднее отклонение на графиках не показано. Буквенные обозначения на рисунке 8 (а, б, в) не соответствуют подрисуночной подписи.

5. В цементных порошках присутствует значительное количество Mg-β-ТКФ (до 43 %) и станфилдита (до 29 %) (таблица 7). Что происходит с этими соединениями в процессе взаимодействия с цементной жидкостью? Согласно реакции 9 формируется брушит, однако, в таблице 11, где представлен фазовый состав КМФЦ материалов, брушит отсутствует.

6. В работе приведены результаты измерения пористости КМФЦ (рисунок 14 б), но нет описания поровой структуры, распределения пор по размерам.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Крохичевой Полины Алексеевны «Костные цементы на основе кальций-магний фосфатов с антибактериальным эффектом для реконструктивно-восстановительной хирургии», представленная на соискание ученой степени кандидата технических наук по специальности 2.6.14 – Технология силикатных и тугоплавких неметаллических материалов, является научно-квалификационной работой, в которой изложено решение задачи разработки и исследования биоматериалов – кальций-магний фосфатных цементов, содержащих антибактериальные катионы Ag и Zn, обладающих антибактериальными и остеогенными свойствами и перспективными для использования при восстановлении костной ткани. Все вышеуказанные замечания не снижают общей положительной оценки диссертации. Работа Крохичевой П.А. является законченным научным исследованием, выполнена на актуальную тему и содержит новые результаты, значимые для науки и производства. Полученные результаты соответствуют поставленной цели и задачам. По содержанию и объему исследований, новизне, научной и практической

значимости диссертационная работа соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 и удовлетворяет требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п. II. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней»), а ее автор Крохичева Полина Алексеевна заслуживает присуждения степени кандидата технических наук по специальности 2.6.14 – Технология силикатных и тугоплавких неметаллических материалов.

Согласна на включение своих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета, и дальнейшую их обработку.

Доктор технических наук, доцент, ведущий  
научный сотрудник лаборатории  
физики наноструктурных биокomпозитов  
ИФПМ СО РАН



Седельникова Мария Борисовна

Подпись Седельниковой М.Б. заверяю  
Ученый секретарь ИФПМ СО РАН,  
кандидат физико-математических наук



Матолыгина Наталья Юрьевна

Седельникова Мария Борисовна, доктор технических наук (05.17.11 – технология силикатных и тугоплавких неметаллических материалов), доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории физики наноструктурных биокomпозитов.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физики прочности и материаловедения Сибирского отделения Российской академии наук (ИФПМ СО РАН)

Адрес: 634055, г. Томск, просп. Академический, 2/4

Телефон: +7 (3822) 49-18-81, Факс: +7 (3822) 49-25-76.

E-mail: root@ispms.tomsk.ru, Вебсайт: <http://www.ispms.ru>

Отзыв составлен 12.01.2026 г.