



На правах рукописи

ЛУКИНА ЮЛИЯ СЕРГЕЕВНА

**КАЛЬЦИЙФОСФАТНЫЕ ЦЕМЕНТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
СЕПТИЧЕСКИХ ВОСПАЛЕНИЙ И ВОССТАНОВЛЕНИЯ
КОСТНОЙ ТКАНИ**

Специальность 2.6.14. – Технология силикатных и тугоплавких
неметаллических материалов

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора технических наук

Москва – 2025

Работа выполнена на кафедре химической технологии композиционных и вяжущих материалов Российского химико-технологического университета имени Д.И. Менделеева

Официальные оппоненты:

Верещагин Владимир Иванович, доктор технических наук, профессор, профессор-консультант Научно-образовательного центра Н.М. Кижнера ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»

Дейнеко Дина Валерьевна, доктор химических наук, доцент, доцент химического факультета ФГБОУ «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

Мураев Александр Александрович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт химии Дальневосточного отделения Российской академии наук»

Защита состоится «26» февраля 2026 г. в 10-00 часов на заседании Объединенного диссертационного совета 99.2.159.02 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева» и Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Российский государственный политехнический университет имени М.И. Платова» по адресу: 125480, г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 20, конференц-зал (ауд. 344).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева», на официальном сайте организации <https://diss.muctr.ru/author/1152/> и на официальном сайте ВАК.

Автореферат диссертации разослан «___» 2025 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
99.2.159.02, д.х.н.



О.Б. Петрова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

По статистике, в мире проводится 20 млн. ортопедических операций в год, 70 % из которых требуют использования остеопластических материалов, которые способны служить материалом для реконструкции костной ткани, заполняя дефекты, вызванные различными заболеваниями или с целью их профилактики и для доставки функциональных веществ локально.

По данным анализа Data Bridge Market Research, рынок заменителей костной ткани, объем которого в 2021 году составил 3 млрд. долларов США, к 2029 году, как ожидается, достигнет 5,15 млрд. долларов США при среднегодовом темпе роста 7% в прогнозируемый период с 2022 по 2029 год. С возрастанием числа высокоэнергичных травм, в том числе полученных на СВО, применение заменителей костной ткани продолжает увеличиваться, что ставит задачи по продолжению научно-технологического поиска более совершенных решений.

Кальцийфосфатные цементы близки по составу с минеральной составляющей костной ткани, биосовместимы, биоактивны, влияют на адгезию, пролиферацию и формирование новой костной ткани и применяются в медицине в качестве остеопластических материалов. Цементы хорошо срастаются с костью, постепенно растворяясь и замещаясь новообразованной костной тканью. Их можно вводить в организм в виде цементной пасты, в том числе инъекцией через шприц, или в форме заранее сформованных матриксов: блоков и гранул из предварительно затвердевшего цемента.

Достоинства матриксов, полученных по цементной технологии, обусловлены низкотемпературными процессами, благодаря которым они обладают повышенной скоростью резорбции по сравнению с матриксами, полученными при высокотемпературной обработке и могут быть объемно инкорпорированы функциональными веществами (протеинами, факторами роста, антибактериальными субстанциями) на стадии смешения компонентов как в лиофилизированном виде, так и с раствором затворения с возможностью изменения кинетики высвобождения.

Функционализация кальцийфосфатных цементов представляют большой клинический интерес для лечения или профилактики различных заболеваний костной ткани. Пролонгированное высвобождение и отсутствие взаимного отрицательного влияния функционального вещества и матрикса на свойства друг друга – основные требования к системам доставки функциональных веществ.

Значительным преимуществом кальцийфосфатных цементов является широкий диапазон изменения свойств матриксов, влияющих на релиз функциональных веществ и процесс восстановления костной ткани.

Проблема регулирования свойств цементного камня изменением исходного состава и функционализацией являются фундаментальными задачами, на решение которых направлена данная работа.

Актуальность исследований по теме диссертации обусловлена потребностью реконструктивной хирургии в синтетических остеопластических материалах с регулируемой скоростью резорбции и с возможностью пролонгированного выделения фармацевтических субстанций; необходимостью эффективно предотвращать развитие и хирургически корректировать гнойные осложнения костной системы человека.

Степень разработанности темы исследования

В 1983 году Brown и Chow (США) создали первый кальцийфосфатный цемент, что открыло новую эру в использовании фосфатов кальция в качестве заменителя костной ткани. Всплеск научной активности в середине 1990-х годов связан с внедрением в практику двух успешных составов кальцийфосфатных цементов. Наибольший вклад в

разработку составов внесли такие ученые как Bohner M. (США), Constantz B.R. (США), Fernandez E. (Испания), Barralet J.E. (Канада), Takagi S. (США), Ginebra M.P. (Испания), Gbureck U. (Германия).

В нашей стране ведутся исследования по созданию кальцийфосфатных цементов и модификации их свойств различными научными группами: в Московском государственном университете им. М.В. Ломоносова (Путляев В.И., Сафонова Т.В., Кнотько А.В.), г. Москва, в Институте металлургии и материаловедения им. А.А. Байкова РАН (Баринов С.М., Комлев В.С., Фадеева И.В.), г. Москва, в Институте химии ДВО РАН (Грищенко Д.Н., Медков М.А.), г. Владивосток.

В последнее время основное внимание исследователей направлено на функционализацию кальцийфосфатных цементов активными веществами (костные морфогенетические белки, факторы роста, антибактериальные субстанции, противоопухолевые препараты), что представляет большой клинический интерес для лечения или профилактики различных заболеваний костной ткани. Инкорпорирование функциональных субстанций обеспечивает пролонгацию их выхода в месте имплантации, что концептуально открывает новые подходы и идеи в разработке систем доставки лекарственных препаратов. Выдающиеся ученые в настоящее время активно исследуют взаимодействия между антибактериальными веществами и цементной матрицей, что подтверждается публикациями в ведущих научных журналах, например, подготовленная под руководством Dr. U. Gbureck в 2025 г. и рецензируемая автором диссертации, рукопись в журнале «Acta Biomaterialia» под названием «Interaction Mechanisms Between Antibiotics and Calcium Phosphate Cements as Pharmacologically Active Bone Graft Substitutes».

Несмотря на большое количество публикаций, связанных с разработкой и функционализацией кальцийфосфатных цементов, отсутствуют работы по анализу возможности управления резорбцией цементного камня с использованием подхода изменения концентраций исходных компонентов в многокомпонентных цементных системах, малоизученными остаются закономерности скорости высвобождения активных веществ от составов и полностью отсутствуют работы, связанные с научным решением создания макропористых матриксов, содержащих инкорпорированные функциональные вещества.

Цель работы – разработка научных основ получения кальцийфосфатных биоцементов с управляемыми резорбцией и высвобождением функциональных веществ для повышения эффективности устранения костных дефектов и лечения воспалительных заболеваний костной ткани.

Для достижения поставленной цели были поставлены следующие **задачи**:

- исследовать зависимость фазового состава цементного камня от соотношения исходных компонентов системы α -Ca₃(PO₄)₂–CaCO₃–Ca(H₂PO₄)₂·H₂O–Na₂HPO₄·12H₂O–H₂O с возможностью прогнозирования для оптимизации конечного состава;

- установить влияние фазового состава цементного камня на его физико-технические, физико-химические, физико-механические свойства и поведение *in vivo*;

- разработать условия получения макропористых блоков по цементной технологии с возможностью сохранения водорастворимых инкорпорированных функциональных веществ;

- исследовать скорость высвобождения антибиотика из кальцийфосфатных гранул, полученных по цементной технологии, в зависимости от фазового состава цементного камня и природы антибактериальной субстанции, их эффективность в лечении гнойно-септических воспалений костной ткани;

- установить кинетические особенности выхода антибиотика в зависимости от его концентрации и макропористости кальцийфосфатных матриксов и изучить поведение *in*

in vivo;

- разработать серию высокорезорбируемых брушилто-ньюберитных цементов и выявить закономерности свойств и кинетических особенностей их резорбции *in vitro* и *in vivo* в зависимости от исходного состава;

- изготовить опытную партию медицинского изделия на основе кальцийфосфатного цемента для проведения в аккредитованных лабораториях технических, токсикологических и клинических исследований в рамках регистрации медицинского изделия в Росздравнадзоре.

Научная новизна полученных результатов заключается в следующих положениях:

Установлена зависимость фазового состава цементного камня от исходного состава цемента в системе α - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ – CaCO_3 – $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ – $\text{Na}_2\text{HPO}_4\cdot12\text{H}_2\text{O}$ – H_2O и определены условия возможных ионных замещений и наличия метастабильных фаз в составе.

Выявлены и представлены в виде диаграмм «состав-свойство» закономерности изменения основных физико-химических, физико-технических и физико-механических характеристик в зависимости от состава в системе α - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ – CaCO_3 – $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ – $\text{Na}_2\text{HPO}_4\cdot12\text{H}_2\text{O}$ – H_2O , определен механизм управления скоростью резорбции цементного камня.

Установлена корреляция между данными, полученными в экспериментах *in vitro* и *in vivo*, что позволило подтвердить зависимость и обосновать выдвинутую гипотезу о биологическом поведении цементов сложного состава, полученных в системе α - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ – CaCO_3 – $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ – $\text{Na}_2\text{HPO}_4\cdot12\text{H}_2\text{O}$ – H_2O .

Установлена зависимость кинетики гидратации подпрессованного цемента в диапазоне температур 20–80 °C от размера частиц исходного α - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ и наличия порообразователя, природа которого в совокупности с температурными и влажностными условиями гидратации, определяет свойства макропористых матриксов. Доказано, что управление резорбцией, макропористостью кальцийфосфатных цементов позволяет влиять на кинетические особенности выхода антибактериальной субстанции, с учетом вклада химической природы антибиотика в antimикробную эффективность материалов, полученных по цементной технологии.

Установлено, что скорость резорбции брушилто-ньюберитных высокорезорбируемых цементов переменного состава и выхода антибиотика для эффективного лечения септических воспалений костной ткани в локациях с высоким остеогенным потенциалом определяется соотношением ионов $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ в $\text{Ca}_x\text{Mg}_{(3-x)}(\text{PO}_4)_2$ ($x=0-3$).

Теоретическая значимость. Расширены представления о закономерностях формирования метастабильных фаз и ионных замещений в составе цементного камня, полученного в системе α - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ – CaCO_3 – $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ – $\text{Na}_2\text{HPO}_4\cdot12\text{H}_2\text{O}$ – H_2O , подтверждающая гипотезу о возможном управлении биологическим поведением кальцийфосфатных цементов. Изменение концентраций исходных компонентов системы влияет на фазовый состав конечного продукта, увеличение метастабильных фаз и ионных замещений в котором увеличивает резорбируемость и скорость восстановления костной ткани.

Получены новые данные для создания макропористых матриксов с объемно инкорпорированными антибактериальными веществами, позволяющий сохранить активность субстанций, внедрение которого вносит значительный вклад в развитие локальных систем доставки лекарственных средств.

Практическая значимость диссертационной работы состоит в следующем:

1. Разработаны составы и фазовая диаграмма состава в цементной системе α - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ – CaCO_3 – $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ – $\text{Na}_2\text{HPO}_4\cdot 12\text{H}_2\text{O}$ – H_2O , позволяющая конкретизировать фазовый состав твердых растворов цементного камня, что позволит управлять составом продукта.

2. Разработаны диаграммы состав-свойство для цементной системы α - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ – CaCO_3 – $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ – $\text{Na}_2\text{HPO}_4\cdot 12\text{H}_2\text{O}$ – H_2O , что позволит получать медицинские изделия с прогнозируемыми свойствами.

3. Созданы новые антимикробные кальцийфосфатные материалы на основе цементов с регулируемой скоростью высвобождения антибактериальной субстанции, эффективные для лечения гноино-септических воспалений костной ткани.

4. Разработаны технологические основы получения по цементной технологии макропористых кальцийфосфатных материалов, обладающих антибактериальным эффектом, с равномерным распределением и контролируемой скоростью выхода лекарственного вещества.

5. Экспериментально подтверждена гипотеза о биологическом поведении материалов, полученных в системе α - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ – CaCO_3 – $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ – $\text{Na}_2\text{HPO}_4\cdot 12\text{H}_2\text{O}$ – H_2O , в том числе в условиях гноино-септических воспалений, в аспекте изменения фазового состава посредством ионных замещений и наличия метастабильных фаз, что открывает новые перспективы для их применения в клинической практике.

6. Впервые представлена методика получения по цементной технологии макропористых матриксов, обладающих антибактериальной активностью, путем экстракции из цементного камня неводными растворителями и сверхкритическими флюидами органического порообразователя, позволяющая сохранить активность и концентрацию инкорпорированной функциональной субстанции.

7. Разработан диапазон составов высокорезорбируемых брушилто-ниуберитных цементов, которые позволяют контролировать скорость резорбции и выход антибиотика для лечения и профилактики гноино-септических воспалений костной ткани в областях с высоким остеогенным потенциалом, что способствует повышению эффективности лечения и сокращению сроков восстановления пациентов.

8. Разработаны технические условия (ТУ9391-002-45194881-2016 «Имплантаты на основе фосфата кальция для пластической и реконструктивной хирургии «Нео-Ост-Кальций», пройдены технические, токсикологические и клинические испытания и получено регистрационное удостоверение на медицинское изделие №РН3 2017/5739 от 22.05.2017 г.

9. Разработанные антибактериальные материалы в настоящее время успешно применяются в ветеринарных клиниках для лечения и восстановления костной ткани у домашних животных.

Методы исследования. Применялись современные методы исследования, такие как стандартные методики определения физико-механических характеристик цементов, рентгенофазовый анализ, высокоэффективная жидкостная хроматография, сканирующая электронная микроскопия с энергодисперсионным анализом, ИК-спектрометрия с Фурье преобразованием, волюметрическое, калориметрическое, спектрофотометрическое исследования, микро-КТ, микробиологическое и морфологическое исследования, определение гранулометрического состава, потенциометрический метод, гранулометрический анализы, спектроскопия ядерного магнитного резонанса ЯМР ^1H .

Методология диссертационной работы. В основу методологии диссертационной работы положена рабочая гипотеза о том, что изменением концентраций исходных компонентов в многокомпонентной цементной системе α - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ – CaCO_3 – $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ – $\text{Na}_2\text{HPO}_4\cdot 12\text{H}_2\text{O}$ – H_2O возможно управление биологическим поведением

цементного камня посредством ионных замещений, наличия метастабильных фаз и скоростью выхода антибактериальных субстанций, объемно наполняющих цементный камень, что повышает эффективность устранения костных дефектов и лечения воспалительных заболеваний костной ткани.

Положения, выносимые на защиту:

1. Положение о зависимости фазового состава цементного камня от исходного состава цемента в системе α - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2\text{-CaCO}_3\text{-Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2\cdot\text{H}_2\text{O-Na}_2\text{HPO}_4\cdot 12\text{H}_2\text{O-H}_2\text{O}$ и условиях ионных замещений фосфат-ионов на карбонат-ионы и наличия метастабильной фазы дикальцийфосфата дигидрата в составе.

2. Положение о закономерности изменения основных физико-химических, физико-технических и физико-механических характеристик в зависимости от состава в системе α - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2\text{-CaCO}_3\text{-Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2\cdot\text{H}_2\text{O-Na}_2\text{HPO}_4\cdot 12\text{H}_2\text{O-H}_2\text{O}$ и механизме управления скоростью резорбции цементного камня за счет более быстрой резорбции метастабильной фазы и увеличения концентрации Ca^{2+} , провоцирующей формирование новой кости.

3. Положение о корреляции между данными, полученными в экспериментах *in vitro* и *in vivo* и возможном управлении биологическим поведением цементов сложного состава, полученных в системе α - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2\text{-CaCO}_3\text{-Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2\cdot\text{H}_2\text{O-Na}_2\text{HPO}_4\cdot 12\text{H}_2\text{O-H}_2\text{O}$.

4. Положение о технологии получения макропористых кальцийфосфатных матриксов по цементной технологии, основанной на экстракции из цементного камня неводными растворителями и сверхкритическими флюидами органического порообразователя, позволяющем сохранить активность, концентрацию инкорпорированной функциональной субстанции и возможность влияния на кинетику выхода через управление резорбцией и макропористостью с учетом вклада химической природы антибиотика в antimикробную эффективность материалов, полученных по цементной технологии.

5. Положение о закономерностях состава и свойств высокорезорбируемых брушилто-ниоберитных цементов, полученных путем замещения Ca^{2+} на Mg^{2+} в ортофосфате – исходном компоненте цементной системы для эффективного лечения септических воспалений костной ткани в локациях с высоким остеогенным потенциалом.

Степень достоверности полученных в ходе исследования экспериментальных данных и обоснованность положений и выводов, выносимых на защиту, обеспечена использованием современных методов анализа фазового состава, структуры, морфологии, и физико-механических свойств материалов, использованием современного оборудования, статистической обработкой измерений, согласованностью полученных результатов с литературными данными.

Апробация работы. Результаты диссертации представлены на международных и всероссийских конференциях, в том числе на Международных конференциях молодых ученых по химии и химической технологии «МКХТ-2014», «МКХТ-2017», «МКХТ-2018» (2014, 2017, 2018 гг., Москва); X Научно-практическая конференция (с международным участием) «Сверхкритические флюиды: фундаментальные основы, технологии, инновации» (2019 г., г. Ростов-на-Дону); III и IV Международная научно-практическая конференция «Фундаментальная наука для практической медицины» (2023, 2025 гг., г. Нальчик); II-я Международная конференция «Механика биомедицинских материалов и устройств» (МБМУ-2025) (2025 г., г. Пермь); XX, XXI Международная научно-практическая конференция имени профессора Л. П. Кулева студентов и молодых ученых (2019, 2020 гг., г. Томск); Международный научный форум «Наука и инновации – современные концепции» (2020 г., г.Москва); Международный молодежный научный

форум «Ломоносов-2022» (2022 г., г. Москва); VIII mezinárodní vědecká – praktická konference. - Dny vědy – 2012. Chemie a chemická technologie (2012 г., Прага); III Всероссийское совещание «Биоматериалы в медицине» (2013 г., г. Москва); Всероссийская конференция молодых ученых «Актуальные проблемы неорганической химии» «АПНХ-2018», «АПНХ-2019», «АПНХ-2020», «АПНХ-2021» (2018, 2019, 2020, 2021 гг., г. Москва); IV, VI Национальный конгресс по регенеративной медицине «Гены и Клетки» (2019 г., г. Москва, 2024 г., г. Санкт-Петербург); XI Конференция молодых ученых по общей и неорганической химии (2021 г., г. Москва); XI Всероссийский Приоровский форум (2024 г., г. Москва).

Личный вклад автора

Автор проводил поиск и анализ литературных данных, ставил задачи, планировал эксперимент, осуществлял выбор составов для определения физико-химических основ системы и влияния соотношения компонентов на состав, синтез исходных материалов и получение цементного камня и медицинских материалов на его основе, определение характеристик всех представленных в работе материалов, планирование и участие в проведении медико-биологических исследований. Экспериментальные исследования проводились собственоручно или с непосредственным участием автора. Автор проводил интерпретацию, анализ и обобщение полученных результатов, осуществлял написание научных статей, отчетов, патентов и докладов на научных конференциях. Опытная партия образцов и документация для регистрации медицинского изделия в Росздравнадзоре России была подготовлена автором.

Публикации. Результаты диссертационной работы достаточно полно изложены в 27 статьях в рецензируемых научных изданиях, входящих в перечень изданий, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований, в том числе 3 статьях в научных изданиях первого (Q1) и 11 статьях второго (Q2) квартилей, индексируемых в базах данных Scopus, Web of Science, РИНЦ, 34 тезисах докладов, 5 патентах на изобретения (№2490031 от 20.08.2013 г., №2619870 от 18.05.2017 г., №2756020, 24.09.2021 г., №2795082, 28.04.2023 г., №2813599 от 13.02.2024 г.).

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 7 глав, выводов, списка цитируемой литературы, включающего 379 наименований, и приложений. Материал изложен на 394 страницах машинописного текста и содержит 72 таблицы, 156 рисунков и 2 приложения.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

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

В **первой главе** представлены научные и практические достижения в области кальцийфосфатных цементов для восстановления и лечения костной ткани. Изложены основные причины поражения костной ткани и пути лечения, возможность использования кальцийфосфатных материалов для ее лечения. Рассмотрены концепции создания кальцийфосфатных цементов. Особое внимание уделено способам получения цементов и их свойствам, подробно рассмотрено влияние свойств на биологическое поведение. Приведены сведения о возможных остеогенных ионных замещениях и влиянии добавок-модификаторов на свойства кальцийфосфатных цементов. Подробно рассмотрен вопрос использования материалов на основе цементов в качестве носителей функциональных субстанций, обеспечивая их выход в месте имплантации.

Вторая глава посвящена способам синтеза исходных компонентов, в том числе

с ионными замещениями, и получению цементов на их основе. Описаны методы исследования, применяемые для выполнения основных задач данной работы. Приведено описание методик биологических испытаний *in vivo* разработанных цементных материалов.

α -трикальцийфосфат был получен в ходе твердофазного синтеза при температуре 1400° С с использованием смеси CaCO_3 и CaHPO_4 , полученного при дегидратации продукта растворного синтеза при взаимодействии $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ с $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$.

Магнийзамещенный β -трикальцийфосфат $\text{Mg}_x\text{Ca}_{(3-x)}(\text{PO}_4)_2$ был получен в ходе твердофазного синтеза гомогенной смеси предшественников CaHPO_4 , CaCO_3 , $\text{Mg}_2\text{P}_2\text{O}_7$, $\text{Mg}(\text{OH})_2$ при температуре 1000 °С до образования магний-кальцийфосфата переменного состава с общей формулой $\text{Mg}_x\text{Ca}_{(3-x)}(\text{PO}_4)_2$ при $x=0-3$.

Цементы карбонатзамещенные гидроксиапатитовые получали затворением сухой цементного смеси раствором додекагидрата гидрофосфата натрия при $\text{B}/\text{T}=0,5$ в соотношениях, характерных для определенных точек диаграммы состава α - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \text{--} \text{CaCO}_3 \text{--} \text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O} \text{--} \text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O} \text{--} \text{H}_2\text{O}$.

Формование матриков на основе карбонатзамещенного гидроксиапатитового цемента получали проводили методом статического одноосного прессования при давлении прессования 130 МПа при увлажнении сухих смесей состава α - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2/\text{CaCO}_3/\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ раствором $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ при $\text{B}/\text{T}=0,2$.

Рентгенофазовый анализ (РФА) проводился с использованием рентгеновского дифрактометра ARL Equinox 1000 (Thermo Fisher Scientific INEL SAS, Франция). При качественном анализе полученных рентгеновских дифрактограмм использовалось программное обеспечение WinXPOW и база данных ICDD PDF-2.

При количественном анализе использовали метод эталонного отношения интенсивности (с отношением интенсивности I/I_c наиболее сильных линий вещества и корунда ($\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$) в смеси, содержащей 50 мас. % обоих компонентов.

Микроструктуру изучали на сканирующих электронных микроскопах: LEO SUPRA 50VP (Carl Zeiss) с автоэмиссионным источником. Элементный анализ проводили посредством специального детектора (энергодисперсионного спектрометра), обработка – в программе INCA – Point&ID. ИК-спектры были сняты в ИК-спектрометре с Фурье преобразованием Perkin Elmer Spectrum One в режиме пропускания в диапазоне 4000-400 cm^{-1} с разрешением 1 cm^{-1} . Гранулометрический состав изучали с помощью анализатора размера и формы частиц CAMSIZER ® X2 (MICROTRAC RETSCH GmbH, Германия). Волнометрическое исследование основано на измерении выделенного углекислого газа в результате действия раствора соляной кислоты 1:1 ($\rho=1,19$) на цемент с помощью кальциметра. Калориметрическое исследование проводили на изотермическом микрокалориметре TAM Air (TA Instruments, США).

Растворимость оценивали путем измерения концентрации ионов кальция в физиологическом растворе (0,9%-ный раствор NaCl) с соотношением массы твердого вещества и жидкости 1 г/10 мл с помощью спектрофотометра PE540054005400 НА (Экрос, Россия).

Механическую прочность материалов определяли на образцах 10x10x30 мм посредством универсальной испытательной машины LFV 10-50T (Walter + Bai AG) при скорости нагружения 8 мм/мин. Открытую пористость ($\Pi_{\text{откр}}$) и плотность образцов измеряли методом гиростатического взвешивания.

Микро-КТ матриков выполняли на рентгеновском микротомографе Bruker SkyScan 1172 (Бельгия) с шагом вращения 0,4 градуса, разрешением 9 мкм, с

помощью программного обеспечения SkyScan, реконструкцию производили в программе NRecon по алгоритму Фельдкампа. Изображения объемных моделей получены с помощью программы CTvox.

pH среды, контактирующей с материалами, определяли с помощью лабораторного pH-метра Seven Compact S210 (Mettler-Toledo GmbH, Швейцария). Определение динамики выхода ванкомицина проводилось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на хроматографе Thermo Ultimate 3000RS (колонка Agilent Poroshell 120 El-C18, 3.0x50mm 2.7-micron) или спектрометрическим методом на спектрофотометре PE5400 HA (Across, Россия) при длине волны 280 нм после выдержки образцов в контактной среде в инкубаторе-шайкере IKA KS 3000 (IKA ® -Werke GmbH & Co. KG, Германия) при температуре 37°C и 120 оборотах в мин. в течение 4 сут.

Определение антибактериальной активности проводили путем замера диаметра зон задержки роста бактериальных культур, музейных референс штаммов медицинского института РУДН им. Патриса Лумумбы из перечня:

- 1) золотистого стафилококка *St. aureus* ATCC 6538 (Гр+),
- 2) кишечной палочки *E. coli* ATCC 25982 (Гр-),
- 3) синегнойной палочки *P. aeruginosa* 3057 (Гр-).

Эксперименты *in vivo* проведены в НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова Минздрава России. Доклиническую оценку разработанных материалов проводили на самцах крысы линии «Wistar» массой тела 250-300 г с использованием моделей подкожной имплантации, костной перфорации критического размера, в том числе с предварительно сформированным гнойно-септическим воспалением.

Микро-КТ образцов проводили на рентгеновском микротомографе Bruker Sky-Scan 1178 (Kontich, Бельгия) при напряжении 65 кВ и токе 615 МА с фильтром Al 0.5 мм. Пространственное разрешение составляет 84 микрона/пиксель. Реконструкция срезов проводилась с помощью программного обеспечения NRecon v1.6.10.4, денситометрические измерения проводились в программе CTAn v.1.20.3.0. Томографическое исследование проводилось прижизненно после хирургического вмешательства и посмертно.

Для морфологического исследования при подкожной имплантации образцы капсул соединительной ткани фиксировали в нейтральном забуференном формалине (10%), обезвоживали и заливали парафином. Для морфологического исследования при использовании модели костной перфорации дополнительно декальцинировали перед обезвоживанием. Были подготовлены срезы (толщиной 4 мкм) и окрашены гематоксилином-эозином. Изучали при стандартной световой и фазово-контрастной микроскопиях в микроскопе Leica DM 4000 B LED с камерой Leica DFC 7000. В программе ImageJ измеряли толщину капсул (при увеличении 50x) и относительную площадь сосудов (при увеличении 200x).

Третья глава посвящена разработке составов и фазовой диаграмме состава в цементной системе α -Ca₃(PO₄)₂–CaCO₃–Ca(H₂PO₄)₂·H₂O–Na₂HPO₄·12H₂O–H₂O, позволяющей конкретизировать фазовый состав твердых растворов цементного камня, влияние соотношения компонентов на фазовый состав, физико-технические, физико-химические, физико-механические свойства цементного камня и закономерности поведения *in vivo*.

В разделе 3.1 приведены результаты исследования влияния исходного состава в двенадцати фигурациях точках системы при фиксированном количестве α -Ca₃(PO₄)₂ = 80 мас.%(рисунок 1).

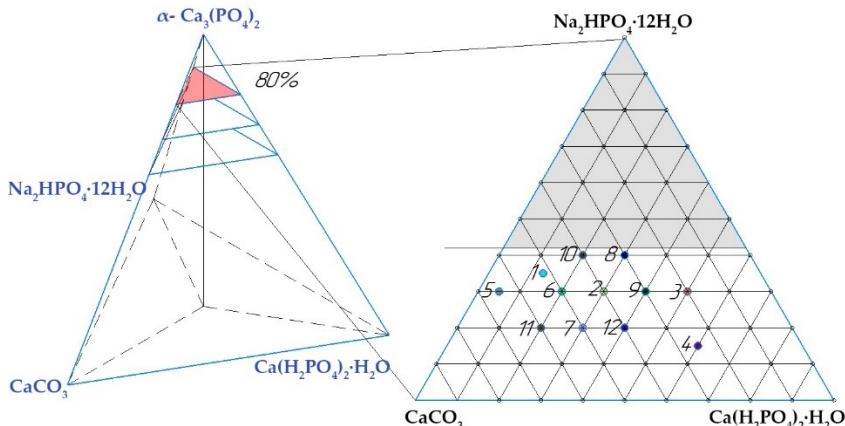


Рисунок 1 – Фигуративные точки в сечении диаграммы состава $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2\text{-CaCO}_3\text{-Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2\cdot\text{H}_2\text{O}\text{-Na}_2\text{HPO}_4\cdot12\text{H}_2\text{O}\text{-H}_2\text{O}$ при постоянной массе $\alpha\text{-ТКФ}=80\%$

В соответствии с данными РФА фазовый состав цементного камня, полученного через 28 сут. твердения во влажных условиях, представлен преимущественно карбонатзамещенными гидроксиапатитами переменного состава ($\text{CO}_3\text{-ГАП}$) (например, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_4(\text{CO}_3)_2(\text{OH})_4$, $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_{2,829}(\text{CO}_3)_{0,26}(\text{OH})_{1,59}$, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_{5,56}(\text{CO}_3)_{0,64}(\text{OH})_{3,668}$), кальцийдефицитным гидроксиапатитом $\text{Ca}_{8,86}(\text{PO}_4)_6(\text{H}_2\text{O})$, основные пики которого накладываются на пики $\text{CO}_3\text{-ГАП}$, дикальцийфосфатом дигидратом $\text{CaHPO}_4\cdot2\text{H}_2\text{O}$ (ДКФД) и β -трикальцийфосфатом $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ($\beta\text{-ТКФ}$) для всех составов. Идентификация карбоната кальция РФА невозможна, поскольку отсутствуют характеристические пики в указанной системе. При расчете количественного фазового состава учитывались только целевые фазы: гидроксиапатитные переменного состава (ГАП-фазы) и ДКФД (таблица 1).

Таблица 1 – Фазовый состав продуктов взаимодействия в системе $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2\text{-CaCO}_3\text{-Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2\cdot\text{H}_2\text{O}\text{-Na}_2\text{HPO}_4\cdot12\text{H}_2\text{O}\text{-H}_2\text{O}$

Состав	Количество, мас. %		Соотношение фаз ДКФД/ГАП
	ДКФД	ГАП-фазы	
1	$12,4\pm0,5$	fg*	$0,142$
2	$11,8\pm0,4$	fg	$0,134$
3	$28,2\pm0,4$	a	$0,392$
4	$24,5\pm1,7$	b	$0,324$
5	$11,6\pm0,5$	gh	$0,131$
6	$18,7\pm0,4$	d	$0,230$
7	$17,3\pm0,4$	e	$0,209$
8	$17,7\pm0,4$	de	$0,215$
9	$20,2\pm0,5$	c	$0,253$

Состав	Количество, мас. %		Соотношение фаз ДКФД/ГАП	
	ДКФД	ГАП-фазы		
10	13,1±0,4	f	86,9±0,4	0,151
11	17,0±0,3	e	83,0±0,3	0,205
12	10,4±0,3	h	89,6±0,3	0,116

*Тест Тьюки, разные буквы обозначают существенно отличающиеся значения ($p < 0,05$)

Отсутствие в составе цементного камня карбоната кальция подтверждается результатами ИК-Фурье спектроскопии, в соответствии с которой при 712 см^{-1} отсутствует характерная полоса, относящаяся к асимметричному деформационному колебанию CO_3^{2-} кальцита.

Количество CO_3^{2-} в составе цементного камня, определенное в разных составах при волюметрическом исследовании и методом полуколичественного анализа ИК-спектров посредством нахождения интегралов в диапазоне волновых чисел от 1350 до 1525 см^{-1} для ионов CO_3^{2-} и от 510 до 640 см^{-1} и от 930 до 1200 см^{-1} для ионов PO_4^{3-} по формуле

$$K \frac{\text{CO}_3^{2-}}{\text{PO}_4^{3-}} = \frac{\int_{1350}^{1525} \frac{dI}{d\lambda}}{\int_{510}^{640} \frac{dI}{d\lambda} + \int_{930}^{1200} \frac{dI}{d\lambda}}$$

согласуются между собой и определяют зависимость ионного замещения от исходного состава (рисунок 2).

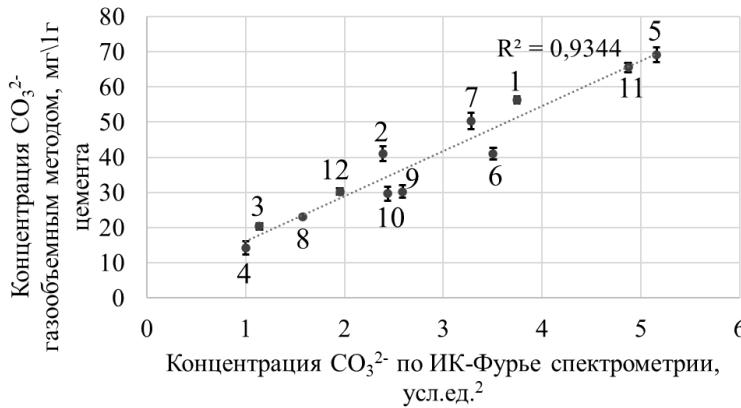


Рисунок 2 – Корреляция между значениями CO_3^{2-} , полученными газообъемным методом и значениями CO_3^{2-} , полученными по площади пиков по ИК-Фурье спектрометрии в фигуриативных точках состава

По результатам калориметрического исследования, в начальные сроки схватывания зарегистрировано повышение тепловыделения, удельные значения которого зависят от соотношения кислого и основных компонентов системы и связаны с образованием $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в ходе кислото-основного взаимодействия. Гидратация α -ТКФ вносит значительный вклад в тепловыделение, но значительно растянутый по времени.

В соответствии с СЭМ, $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ образуется как на поверхности пор, так и

в объеме цементного камня (рисунок 3), причем большие кристаллы наблюдаются на поверхности пор, что подтверждается результатами энергодисперсионного рентгеновского анализа по соотношению Ca/P, в соответствии с которым соотношение Ca/P на поверхности поры цементного камня состава 3 близко к 1, в объеме цементного камня состава 4 соотношение Ca/P=1,23.

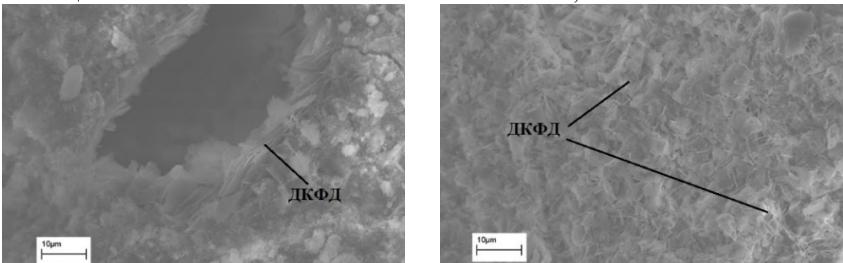


Рисунок 3 – Микроструктура цементного камня фигуративной точки: 3 (а) и 4 (б).
Увеличение x3000

В разделе 3.2 приведены результаты исследования свойств цементного камня в системе α - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ – CaCO_3 – $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ – $\text{Na}_2\text{HPO}_4\cdot 12\text{H}_2\text{O}$ – H_2O при α -ТКФ = 80 мас. %.

Прочность цементного камня на 28 сут. твердения для всех фигуративных точек находятся в диапазонах 2,9-5,6 МПа при изгибе и 29,2-36,2 МПа на сжатии, открытая пористость – 28,2 – 34,1 %. Количество ДКФД может оказывать влияние на прочностные характеристики цементного камня и на пористость по трем причинам: 1) крупные кристаллы ДКФД образуют меньшее количество контактов между кристаллами; 2) образование ДКФД в результате реакции между карбонатом кальция и МКФМ приводит к выделению углекислого газа, который повышает пористость цементного камня; 3) образование пор на месте частиц МКФМ, не успевших полностью раствориться до начала схватывания цемента, и вступающих в реакцию при твердении с образованием крупных кристаллов ДКФД на поверхности поры, препятствующих ее заполнению твердыми фазами.

Растворимость цементного камня и значения pH контактной среды зависит от количества ДКФД и ионов CO_3^{2-} , в структуре гидроксиапатита и составляет 0,29 – 1,14 мг Ca^{2+} на 1 г цемента. Невысокое содержание ДКФД в составах компенсируется содержанием значительного количества CO_3^{2-} , что приводит к более высокой растворимости, чем у составов, имеющих низкое содержание CO_3^{2-} при низком содержании ДКФД (рисунок 4). pH находится в диапазоне 6,57–7,25 для всех составов: наименьшие значения pH характерны для составов с высоким содержанием ДКФД, наибольшие – для составов с наибольшим количеством ионов CO_3^{2-} .

Неравномерная резорбция цементного камня, образованного в цементной системе, подтверждается результатами СЭМ и РФА, показывающими снижение количества ДКФД в составе цементного камня при выдержке в течение месяца в физиологическом растворе и увеличение пористости.

В связи с наличием в системе α - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ – CaCO_3 – $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ – $\text{Na}_2\text{HPO}_4\cdot 12\text{H}_2\text{O}$ – H_2O регулятора твердения $\text{Na}_2\text{HPO}_4\cdot 12\text{H}_2\text{O}$ и образованием быстротвердеющего ДКФД в составе цементного камня, сроки схватывания цемента зависят от исходного состава.

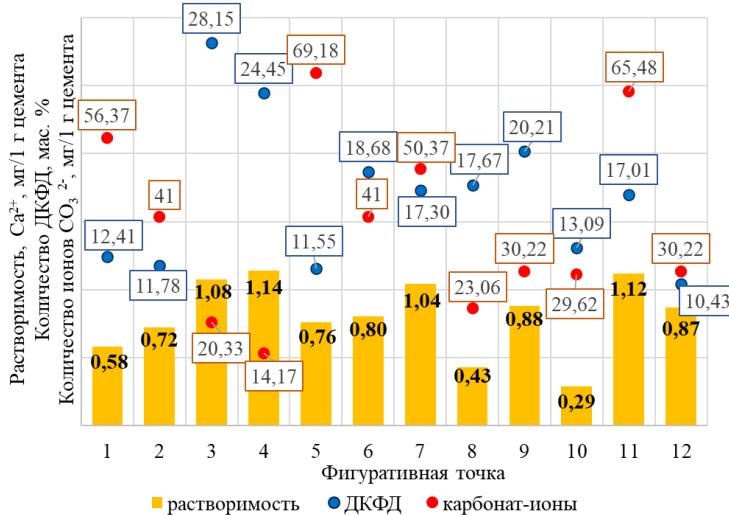


Рисунок 4 – Зависимость растворимости от количества ДКФД и ионов CO₃²⁻ в составе цементного камня

На рисунке 5 ломаными линиями, вершины которых располагаются на линии составов с мольным соотношением CaCO₃/Ca(H₂PO₄)₂·H₂O ≈ 6,29, показаны составы, начало схватывания которых приходится на 1, 10 и 18 минут. Изменение соотношения CaCO₃/Ca(H₂PO₄)₂·H₂O уменьшает сроки схватывания цемента.

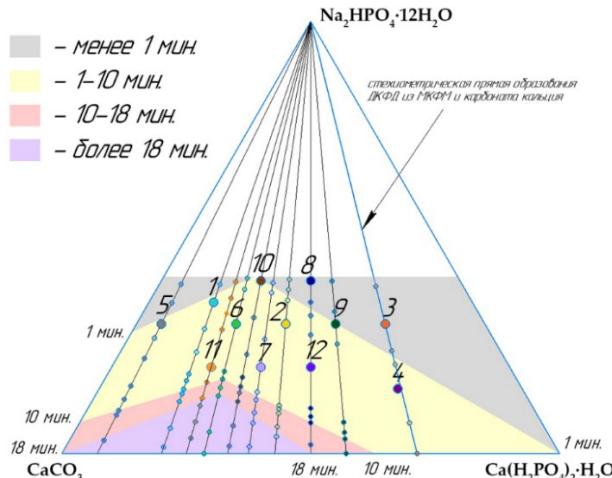


Рисунок 5 – Сроки схватывания цементов

В разделе 3.3 приводятся результаты доклинического исследования *in vivo* цементного камня составов figurативных точек. Все исследуемые в экспериментах *in vivo* составы показывают высокую биосовместимость, хорошую костную регенерацию с заполнением области дефекта новообразованной костной тканью. Резорбция *in vivo*

наблюдается выше у составов с большим содержанием ДКФД и карбонат-групп, причем при использовании составов с высоким содержанием ДКФД наблюдается образование четко рентген-различимой кортикальной кости. По результатам настоящего исследования предложена схема резорбции частиц кальцийфосфатных цементов в зависимости от состава (рисунок 6).

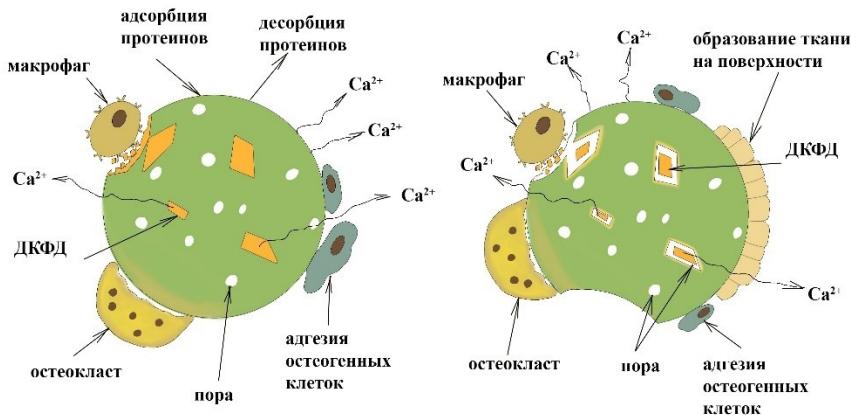


Рисунок 6 – Схема резорбции частиц кальцийфосфатных цементов

В разделе 3.4 приведены результаты исследования влияния исходного состава в фигуративных точках системы при фиксированном количестве $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2 = 70$ и 60 мас.%. Фазовые составы цементного камня идентичны составам при фиксированном количестве $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2 = 80$ мас.%, однако количество ДКФД значительно возрастает. В составах цементного камня при постоянной массе $\alpha\text{-ТКФ} = 70$ или 60 мас. % присутствует карбонат кальция, что подтверждается результатами ИК-Фурье спектроскопии. Содержание исходного карбоната кальция в качестве наполнителя в цементном камне было рассчитано на основе результатов полуколичественного анализа ИК-спектров в диапазонах волновых чисел 660–730 и 1350–1523 cm^{-1} , волюметрического анализа и корреляции между значениями CO_3^{2-} , полученными обоими методами в фигуративных точках состава при $\alpha\text{-ТКФ}=80$ мас.% (таблица 2).

Таблица 2 – Количество ионов CO_3^{2-} и CaCO_3 для составов при постоянном содержании $\alpha\text{-ТКФ}$ равным 70 и 60 мас. %

Состав	$\alpha\text{-ТКФ} = 70$ мас. %		$\alpha\text{-ТКФ} = 60$ мас. %	
	CO_3^{2-} в ГАП, %	CaCO_3 , мас.% от массы цементного камня	CO_3^{2-} в ГАП, %	CaCO_3 , мас.% от массы цементного камня
4	85,7	$0,47 \pm 0,02$	55,6	$3,08 \pm 0,14$
7	86,4	$1,67 \pm 0,04$	79,1	$2,30 \pm 0,07$
11	88,7	$1,38 \pm 0,05$	77,6	$3,75 \pm 0,14$
12	89,3	$0,83 \pm 0,03$	74,4	$2,51 \pm 0,08$

Увеличение МКФМ в исходном составе приводит к увеличению интегрального тепловыделения в начальные сроки схватывания за счет образования ДКФД и представляет собой линейную зависимость независимо от концентрации $\alpha\text{-ТКФ}$, тепловыделение при гидратации которого вносит значительный вклад в общее тепловыделение (рисунок 7).

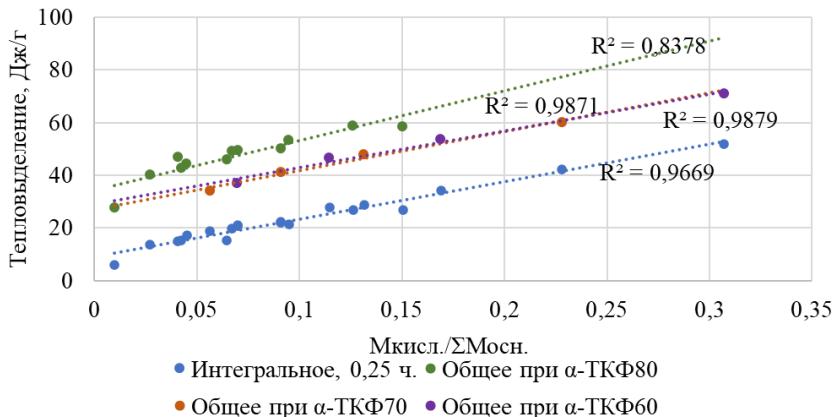


Рисунок 7 – Зависимость тепловыделения от соотношения кислого и основных компонентов системы

Высокое содержание ДКФД и CaCO_3 в составе цементного камня увеличивают диапазон изменения pH составов до 6,44–7,58, оставаясь в ряду физиологически приемлемых значений, критически влияет на снижение прочности: прочность при сжатии цементного камня состава точки 4 уменьшается с 29,2 до 3,6 МПа при снижении количества α -ТКФ с 80 до 60%, менее значительно для других составов. Пористость выше в среднем на 8 и 12% у составов при α -ТКФ = 70 и 60 мас.%, соответственно, по сравнению с составами α -ТКФ = 80 мас.%. Наименьший прирост характерен для составов с наибольшим содержанием CaCO_3 , остающимся в виде наполнителя в цементном камне и не реагирующим с МКФМ с выделением газа. В связи с более высокой растворимостью $-\lg \text{ПР} (\text{CaCO}_3) = 8,4$, $-\lg \text{ПР} (\text{ДКФД}) = 6,6$ по сравнению с $-\lg \text{ПР} (\text{ГАП}) = 118$, растворимость цементного камня возрастает при уменьшении количества ТКФ с 80 до 70 и 60 мас.%, поскольку доля более растворимых фаз увеличивается.

Увеличение МКФМ в составе исходной смеси приводит к возрастанию скорости схватывания из-за высокой реакционноспособности смеси с образованием ДКФД. Он выступает и как затравка кристаллизации при образовании гидроксиапатита, что приводит к высокой скорости образования цементного камня, содержащего ДКФД (рисунок 7).

В разделе 3.5 приводятся результаты доклинического исследования *in vivo* цементного камня составов фигуративных точек при различном фиксированном количестве α -ТКФ: т.5.80, 5.70, 5.60 (рис. 6). Установлено, что все исследуемые в экспериментах *in vivo* составы показывают высокую биосовместимость, отсутствие воспаления, выраженную костную регенерацию вокруг остатков имплантата зернистой структуры с заполнением области дефекта новообразованной костной тканью. Резорбция *in vivo* практически одинакова для всех составов, однако при использовании состава 5.60 формировались более зрелые толстые трабекулы по сравнению с предыдущими группами, а в отдельных участках начинала уже формироваться структура компактной кости с Гаверсовыми каналами.

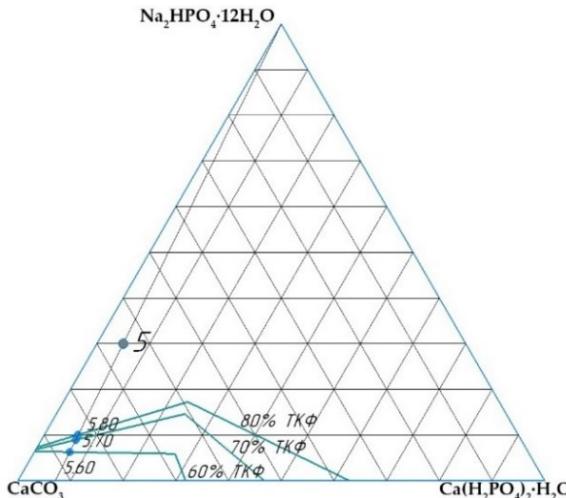


Рисунок 7 – Точки составов цементного камня для *in vivo* исследований при ТКФ80 – 5.80, при ТКФ70 – 5.70 и ТКФ60 – 5.60

Четвертая глава посвящена разработке технологических основ получения макропористых кальцийфосфатных матриков на основе цементной смеси состава фигураивной точки 1 (α -ТКФ=80 мас.%) системы α - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ – CaCO_3 – $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ – $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ – H_2O .

В разделе 4.1 приводятся результаты изучения влияния условий гидратации на кинетику образования цементного камня и полноту протекания реакции. Одним из важных условий для улучшения механических характеристик макропористых матриков является температура, при которой происходит набор прочности цементного камня. В соответствии с результатами РФА полнота протекания реакции зависит от температуры и увеличивается при увеличении времени выдержки и уменьшении размера частиц (рисунок 8).

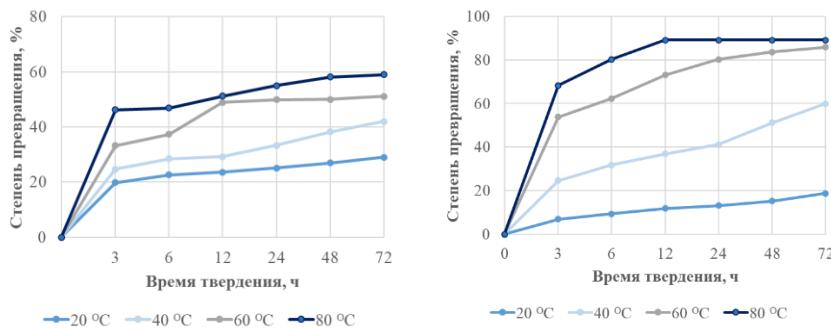


Рисунок 8 – Кинетика образования гидроксиапатитов при различных температурах при среднем размере частиц α -ТКФ: а – 37,02 мкм; б – 6,12 мкм

Изменение интенсивности пика ИК-спектров цементного камня при волновом

числе 712 см^{-1} , соответствующей деформационным колебаниям ионов CO_3^{2-} карбоната кальция, подтверждает протекание химических реакций в указанный промежуток времени. Набор прочности согласуется с данными по полноте протекания реакции, что подтверждает зависимость прочностных характеристик от количества и прочности контактов новообразованных кристаллов. Твердение при 80°C обеспечивает быстрый набор прочности, однако значения прочности несколько ниже, чем при твердении при 60°C . В первые часы твердения кальцийфосфатных матриксов при 60°C прочностные характеристики увеличиваются на 47% при увеличении времени выдержки с 3 до 6 ч и на 25% – с 6 до 24 ч, далее прочность изменяется не более, чем на 4% к 3 сут.

Раздел 4.2 посвящен технологии получения макропористости матриксов, полученных по цементной технологии, за счет экстрагирования из объема цементного камня гранул органических веществ, добавленных в сухую смесь до подпрессовки и консолидации.

Остаточное содержание парафина, используемого в виде гранул размером 200–500 мкм, полученных методом несмешивающихся жидкостей, после экстракции органическими растворителями с последующей флюидной экстракцией в среде сверхкритического CO_2 , обнаруживается в спектрах ЯМР ^1H , однако со временем доля разветвленных алканов в остаточном парафине повышается с увеличением степени очистки образца. Гидрофобный парафин в количестве 20 мас.% снижает полноту протекания реакции по сравнению с плотным матриксом без введения парафиновых гранул с 80,2% до 59,6% через 24 ч твердения при 60°C и уменьшает прочность при сжатии цементного камня с 59,4 МПа на 6,4% при создании открытой пористости $44 \pm 3\%$.

Гранулы полиэтиленгликоля (ПЭГ) размером 100–600 мкм, добавленные в сухую цементную смесь от 10 до 50 мас.% и используемые в качестве экстрагируемого наполнителя цементного камня для создания макропористости, не оказывают влияния на кинетику гидратации, фазовый состав цементного камня и микроструктуру. По данным микро-КТ распределение гранул ПЭГ в матриксе равномерное, форма макропор отличается от сферической и представляет собой эллипсоид вращения, что связано с приложенной одноосной нагрузкой при формировании матрикса. Методом ЯМР ^1H установлено, что массовая доля остаточного ПЭГ равна в среднем 0,9% от общей массы образцов. Остаточный ПЭГ расположен внутри пор (рисунок 9) за счет неполного экстрагирования, что подтверждается данными СЭМ.

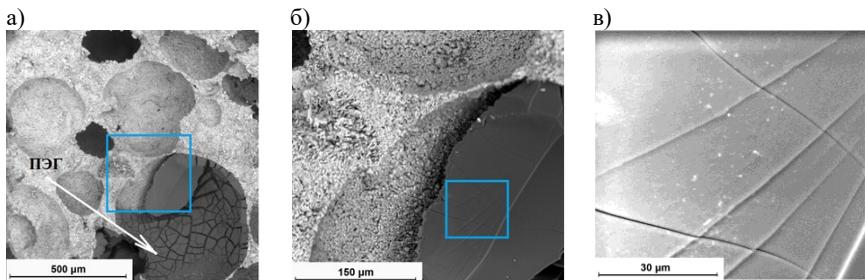


Рисунок 9 – Микроструктура пористого матрикса (образован 30 мас.% ПЭГ).
Увеличение: а – $\times 540$; б – $\times 1040$; в – $\times 5000$

Механическая прочность кальцийфосфатных матриксов обратно пропорциональна концентрации гранул ПЭГ (в % от массы сухой цементной смеси), пористость – прямопропорциональна (рисунок 10).

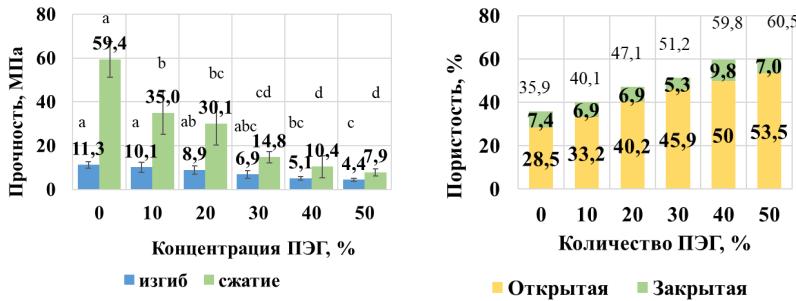


Рисунок 10 – Свойства матриков на основе цементного камня: а – прочность; б – пористость

В разделе 4.3 приводятся результаты доклинических исследований *in vivo* макропористого кальцийфосфатного матрикса, полученного экстрагированием гранул ПЭГ в количестве 30 мас.% из объема цементного камня. Имплантация матриков стимулировала выраженную костную регенерацию в просвете кости при отсутствии воспаления, однако резорбция материала слабо выражена.

Пятая глава посвящена кальцийфосфатным материалам, полученным по цементной технологии, для использования в качестве систем доставки антибактериальных субстанций в лечении септических воспалений костной ткани.

В разделе 5.1 представлены данные по взаимодействию антибиотиков с компонентами системы α -Ca₃(PO₄)₂–CaCO₃– Ca(H₂PO₄)₂·H₂O–Na₂HPO₄·12H₂O–H₂O. Раствор Na₂HPO₄·12H₂O при взаимодействии с ванкомицином, в отличии от фосфомицина и рифампицина, образует твердую соль, встраивая фосфат-ионы в его структуру, что практически не влияет на растворимость и антибактериальную активность. Все другие компоненты системы α -Ca₃(PO₄)₂–CaCO₃– Ca(H₂PO₄)₂·H₂O–Na₂HPO₄·12H₂O–H₂O содержат положительно заряженные ионы Ca²⁺, которые способствуют адсорбции антибиотиков за счет электростатического взаимодействия с их отрицательно заряженными функциональными группами. Фосфомицин с ионами кальция способен образовывать малорастворимую в воде соль кальций фосфомицина (C₃H₅CaO₄P), которая также обладает антибактериальной активностью.

В разделе 5.2 обсуждаются взаимное влияние антибактериальных субстанций и цементной матрицы на изменения фазового состава, свойств цементного камня и антибактериальную активность. Степень превращения цементного камня уменьшается при введении фосфомицина или его смеси с рифампицином в исходную сухую смесь (рисунок 11), что уменьшает прочность цементного камня (рисунок 12) при снижении пористости с 28,9% до 16,6% и 20,1% при использовании фосфомицина и рифампицина, соответственно.

В связи с образованием кальций фосфомицина, являющейся малорастворимой солью, которая, вероятно, образует на поверхности исходных частиц оболочку, растворимость фосфомицина-содержащего цемента крайне низкая, что оказывает влияние на длительность эффективности действия фосфомицина-содержащих гранул против патогенов.

Эффективность против бактерий золотистого стафилококка (*S. aureus*) и синегнойной палочки (*P. aeruginosa*) ограничивается 96 и 72 ч., соответственно, и отсутствует против кишечной палочки (*E. coli*).

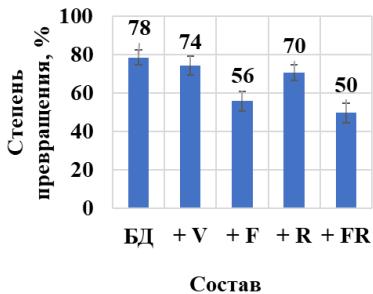


Рисунок 11 – Степень превращения на 7 сут. твердения

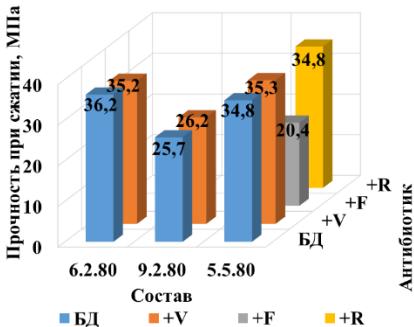


Рисунок 12 – Прочность цементного камня на 7 сут. твердения

Инкорпорирование фосфомицина в гранулы для пролонгации действия оказывает короткосрочный (до 3 сут.) эффект, в противоположность инкорпорированиюrifampicina и vancomicina. Rifampicin-содержащие составы оказывают наиболее длительный антибактериальный эффект в одном и том же составе против патогенов: 528 ч. против *S. aureus*, 192 ч. против *E. coli*. Зависимость релиза vancomicina от растворимости и пористости цементного камня (фигуративные точки 5, 6 и 9 при α -TKF=80 мас.%, расположенные на ломанной линии составов со сроками начала схватывания 10 мин.) подтверждается результатами микробиологического исследования: эффективность состава 5.5.80 против *S. aureus* 456 ч., против *E. coli* – 480 ч., эффективность состава 9.2.80 против обоих патогенов 168 ч.

В разделе 5.3 приводятся результаты доклинических исследований антибактериальных цементов в виде гранул при лечении септических воспалений костной ткани. Морфологический анализ показал, при имплантации в область дефекта гранул различных составов при фиксированном количестве α -TKF = 80 мас.% происходило снижение выраженности остеомиелита по сравнению с контрольными биоптатами: некроз кости снижался в среднем в 10,6 раза, острое воспаление – в 10 раз, а хроническое воспаление – в 3,8 раза. В большинстве образцов после лечения наблюдался активный остеогенез. Добавление vancomicina стимулировало снижение выраженности некроза, острого и хронического воспаления. При использовании vancomicina в составе figurative точки 5 при α -TKF=70 мас.%, расположенной на ломанной линии составов со сроками начала схватывания 10 мин (точка 5.7.70) некроз, острое и хроническое воспаление отсутствовали, остатки имплантата почти полностью резорбировались и наблюдалась мощная костная регенерация в области дефекта.

В разделе 5.4 представлена технология получения антибиотикосодержащего кальцийфосфатного матрикса на основе карбонатзамещенного цемента. Внесение лиофилизатов антибактериальных субстанций в состав сухой цементной смеси до прессования и консолидации блоков определяет основную задачу последующих стадий приготовления матрикса – сохранение количества и активности антибиотика. Vancomicina внутри матрикса, представленный в форме свободного и адсорбированного на α -TKF и ГАП, располагается в межпоровом пространстве в виде сростков плоских кристаллов и на поверхности кристаллов цементного камня, что подтверждается данными СЭМ (рисунок 13) и энергодисперсионного анализа.

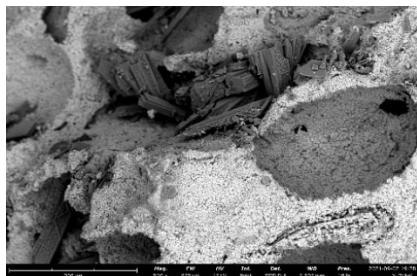
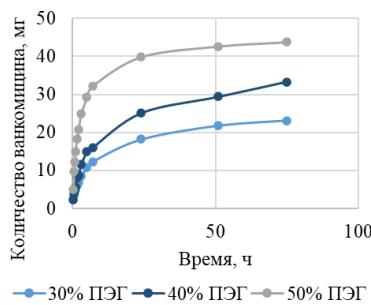
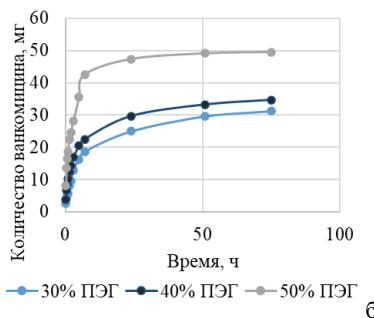


Рисунок 13 – Микроструктура матрикса. Увеличение: а – x610; б – x530

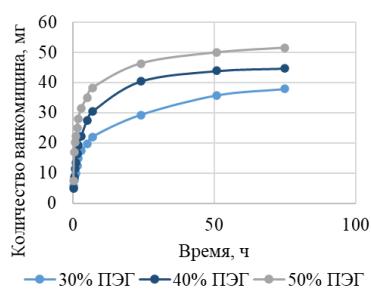
По результатам высокоэффективной жидкостной хроматографии, полученным при измерении концентрации антибиотика в хлороформе после использования его для экстракции гранул ПЭГ из матрикса, потери ванкомицина составили менее 0,01%. Скорость выхода антибиотика зависит от пористости блоков и прямо пропорциональна количеству ПЭГ в исходной смеси (рисунок 14). Скорость выхода замедляется со временем. Ванкомицин, растворяясь внутри матрикса в жидкости, выходит через взаимосвязанные поры. При увеличении пористости повышается площадь поверхности, что влечет за собой увеличение количества вышедшего в раствор антибиотика, расположенного по поверхности и близко от нее за счет открытой пористости.



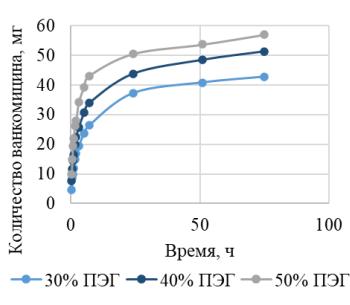
а



б



в

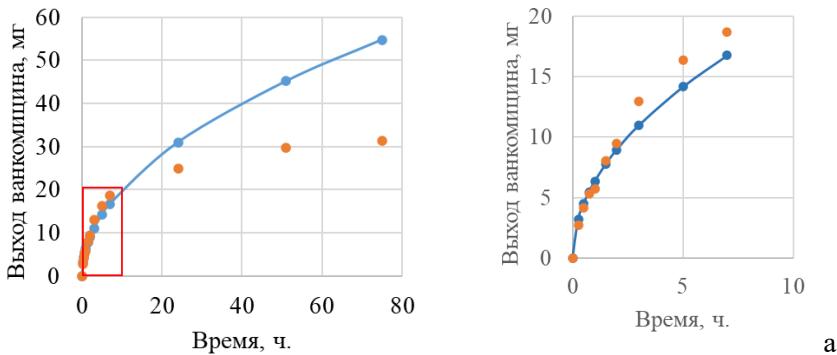


г

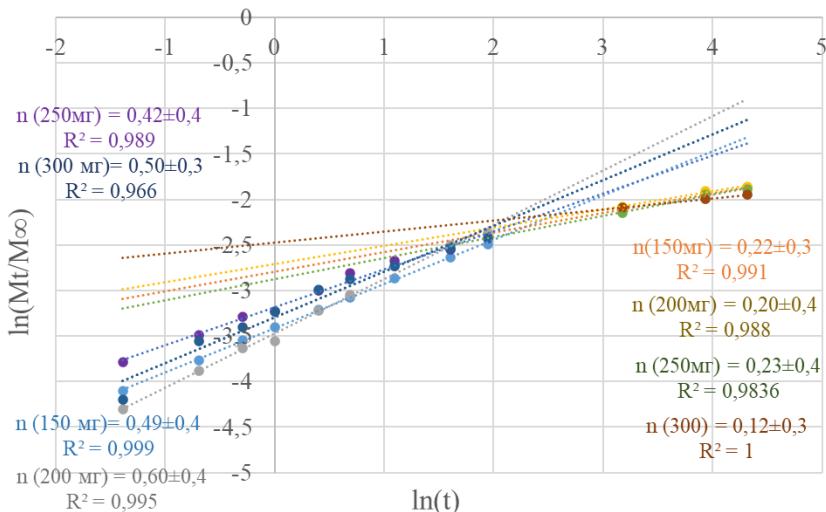
Рисунок 14 – Динамика выхода ванкомицина при исходной концентрации на 3 см³ матрикса, мг: а – 150; б – 200; в – 250; г – 300

Для описания контролируемого высвобождения ванкомицина из матриков

использовали регрессионный анализ на основе математических моделей для определения кинетики высвобождения лекарственных средств. Модель Хигучи лучше всего описывает процесс высвобождения антибиотика из системы в первые 7 ч., тогда как после 24 ч. – модель Корсмейера–Пеппаса. По модели Корсмейера–Пеппаса диффузия определяется как обычная (n среднее = 0,33–0,37), но, в соответствии с расчетами отдельно двух этапов выхода ванкомицина, на раннем этапе (до 7 ч.) диффузия определяется как нефиксская, на позднем (с 24 ч.) диффузия соответствует закону Фика (рисунок 15).



а



б

Рисунок 15 – Высвобождение ванкомицина из матриц после экстракции 30% ПЭГ: а – в сравнении с расчетами по уравнению модели Хигучи при 200 мг ванкомицина; б – линеаризованный график по модели Корсмейера–Пеппаса

Разработанная технология объемного инкорпорирования ванкомицина в макропористые матрицы на основе карбонатзамещенного гидроксиапатита состава фигуративной точки 1 при α -ТКФ = 80 мас.% системы α -Ca₃(PO₄)₂–CaCO₃–

$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O} - \text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O} - \text{H}_2\text{O}$ позволяет сохранить его активность, что подтверждается результатами микробиологического исследования (таблица 3).

Таблица 3 – Диаметры зон задержки роста бактериальных культур золотистого стафилококка и кишечной палочки с антибактериальными матриксами

Образец	Эффективность против <i>S. aureus</i> , ч.			Эффективность против <i>E. coli</i> , ч.		
	Количество ПЭГ в сухой смеси, %			Количество ПЭГ в сухой смеси, %		
	30	40	50	30	40	50
Без ванкомицина	0	0	0	0	0	0
150 мг V*	552	480	432	384	384	312
200 мг V*	576	480	456	384	360	288
250 мг V*	624	600	-	528	456	-
300 мг V*	648	600	528	552	432	408

*-ванкомицина гидрохлорид

В разделе 5.5 приводятся результаты доклинических исследований *in vivo* антибиотикосодержащего кальцийфосфатного матрикса. Представлены результаты по резорбируемости и antimикробной активности микропористых кальцийфосфатных матриксов на самцах крысы линии Wistar в модели костной перфорации большеберцовой кости с предварительно созданным гнойно-септическим воспалением, подтвержденным с помощью морфологического исследования биоптатов, взятых до имплантации матриксов. Через 3 мес. после имплантации в соответствии с результатами микро-КТ исследований, происходит частичная резорбция матрикса и образование новой костной ткани (таблица 4). Резорбция матрикса в среднем по трем животным составляет 11% в контрольной группе и 37 % в опытной к трем месяцам имплантации. Лечение развившегося гнойно-воспалительного процесса матриксами, полученными по цементной технологии и содержащими ванкомицин, дает положительный результат, большая часть костной ткани имеет нормальное строение при сохранении выраженной воспалительной инфильтрации, лишь небольшие участки кости подвергаются некрозу.

Таблица 4 – Объем имплантата, рассчитанный по результатам микро-КТ большеберцовой кости лабораторного животного с установленным матриксом

	Контроль (ванкомицин отсутствует)		Опыт (содержание ванкомицина 1505-2015 мкг)	
Срок имплантации, сут.	0	90	0	90
Объем матрикса, мм^3	39,72	39,10	32,35	23,56
	21,14	17,00	35,55	23,40
	31,12	28,98	31,01	13,27

Шестая глава посвящена получению высорезорбируемых брушилто-ньюберитных цементов с регулируемой скоростью резорбции. Благодаря метастабильности брушилто-ньюберитный цемент обладает высокой скоростью

резорбции и высоким потенциалом как в качестве материала для замещения костной ткани, так и в качестве носителя фармацевтических субстанций.

Раздел 6.1 посвящен разработке технологии получения высокорезорбируемых брушиитно-ньюберитных цементов и выявление закономерности свойств и кинетических особенностей деградации в зависимости от исходного состава. Брушиитно-ньюберитный цемент получали при кислотно-щелочном взаимодействии путем смещивания синтезированного $Mg_xCa_{(3-x)}(PO_4)_2$ ($x=0-3$ – композиции $Mg0$, $Mg0.75$, $Mg1.5$, $Mg2.25$, $Mg3$) и монокальцийфосфата моногидрата $Ca(H_2PO_4)_2 \cdot H_2O$ в соотношении 55/45 мас.% с жидкостью затворения в соответствии с реакцией:

$$Mg_xCa_{(3-x)}(PO_4)_2 + Ca(H_2PO_4)_2 \cdot H_2O + (x+7)H_2O \rightarrow xMgHPO_4 \cdot 3H_2O + (4-x)CaHPO_4 \cdot 2H_2O$$

Антибиотикосодержащий цемент получали смешением сухой цементной смеси с ванкомицином в соотношении 10/1. В качестве добавок – замедлителей процесса гидратации использовались пирофосфата натрия гексагидрат (SPP) и моногидрат лимонной кислоты (CA). Добавки вводились в виде раствора совместно. $B/C=0,6$.

Схватывание цементов происходит примерно при достижении максимума тепловыделения, который приходится на время от 3 до 8,5 мин. для разных составов (рисунок 16). Высокое тепловыделение обусловлено высокой реакционноспособностью $Mg_xCa_{(3-x)}(PO_4)_2$ и, в связи с этим, при использовании $Ca_3(PO_4)_2$ в качестве исходного компонента помимо брушиита $CaHPO_4 \cdot 2H_2O$, образуется монетит $CaHPO_4$. В составе цементов C-Mg0.75, C-Mg1.5, C-Mg2.25 и C-Mg3 присутствует ньюберит $MgHPO_4 \cdot 3H_2O$ (рисунок 17).

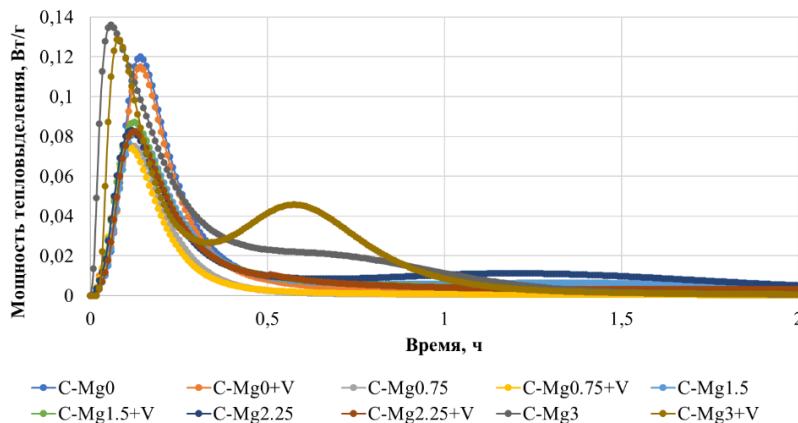


Рисунок 16 – Тепловыделение цементов

Неполнота протекания реакции, характерная для состава $Mg_{0.75}Ca_{2.25}(PO_4)_2$ связана с более высокой стабильностью $Mg_{0.75}Ca_{2.25}(PO_4)_2$ по сравнению с $Ca_3(PO_4)_2$ и, соответственно, меньшей растворимостью. Дополнительные пики на кривых тепловыделения при больших концентрациях магния в составах прекурсора, связаны с дальнейшим образованием ньюберита в ходе разрушения оболочек, образованных осаждением кристаллов конечных фаз на поверхности исходных частиц в связи с ростом кристаллов. Ньюберит в составах C-Mg3 и C-Mg3+V представлен кристаллами дипирамидальной формы с двумя усеченными вершинами, которые являются характерными для искусственно полученных кристаллов ньюберита, в других составах – в виде призматических и пластинчатых кристаллов.

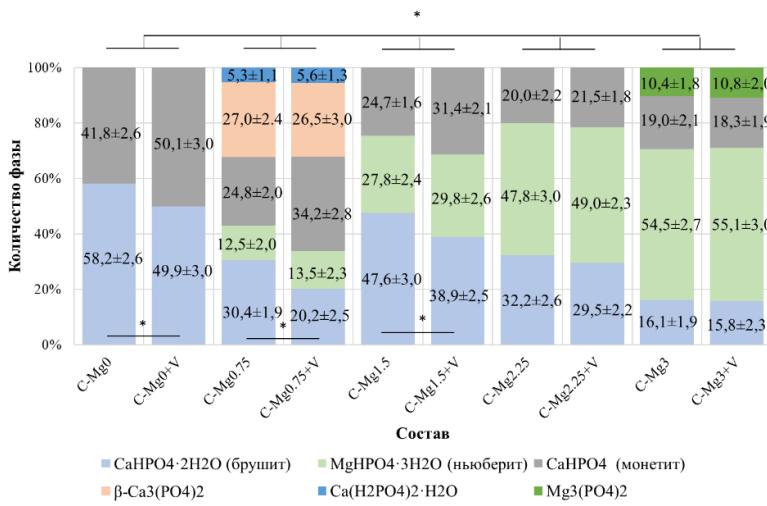


Рисунок 17 – Количественный фазовый состав цементов. Значимые отличия обозначены * ($p < 0.05$)

Открытая пористость цемента уменьшается при увеличении количества магния в $Mg_xCa_{3-x}(PO_4)_2$ и, соответственно, ньюберита с 52% для C-Mg0 до 38% для C-Mg3. Значения пористости составов с ванкомицином меньше за счет образования пленок на внутренней поверхности затвердевшего цемента. Все разработанные составы обладают прочностью при сжатии в диапазоне 6,3–10,3 МПа, что соответствует прочности спонгиозной кости. Значения pH контактной цементам среды находятся в диапазоне 5,7–6,7 для всех составов, кроме C-Mg0,75, значения pH которого снижаются до 4,7–4,9 в связи с присутствием МКФМ в составе цементного камня. Ванкомицин не оказывает влияние на pH контактирующего раствора.

Поверхностный заряд молекул ванкомицина, в частности карбоксильные группы остатков аспарагиновой кислоты, увеличивает адсорбцию с поверхностью кальцийфосфатного цемента за счет электростатического притяжения к ионам кальция и магния. Адсорбированные антибактериальные вещества не влияют на морфологию кристаллов цементного камня. Пористость также оказывает большое влияние на релиз функциональных веществ. По результатам спектрофотометрического исследования более высокая открытая пористость C-Mg0-V приводит к увеличению поверхности и более быстрому выходу ванкомицина из цементного матрикса: к 24 ч. количество вышедшего в раствор ванкомицина составляет 85–97% для всех составов и к 72 ч. высвобождается почти полностью. В начальные сроки антибиотик высвобождается с поверхностного слоя, далее диффузия с внутренней поверхности матрикса несколько затруднена, что замедляет высвобождение функциональных веществ и пролонгирует тем самым выход. Многоступенчатые профили высвобождения потенциально обладают гораздо большими преимуществами по сравнению с монотонной кинетикой высвобождения фармацевтической субстанции. Быстрое начальное высвобождение способно эффективно остановить патологический процесс, в то время как его более продолжительная вторая фаза высвобождения может поддерживать процесс лечения. В соответствии с результатами микробиологического исследования, цементы на основе прекурсора $Mg_xCa_{(3-x)}(PO_4)_2$, ингибировали рост бактерий *S. aureus* от 3 сут. для состава

C-Mg0-V до 8 сут. для состава C-Mg2.25-V, в то время как рост бактерий *E. coli* – в течение 3 и 7 сут., соответственно. Увеличение пористости увеличивало скорость высвобождения антибиотика. Однако при идентичной пористости составов C-Mg2.25-V и C-Mg3-V, первый дольше выделяет антибиотик, что подтверждает, что форма кристаллов важна при адсорбции и десорбции антибактериальных веществ. Крупные дипирамидальные кристаллы, вероятно, адсорбируют меньшее количество ванкомицина, чем призматические кристаллы, площадь поверхности которых больше. Эффективное подавление бактерий, аналогичное положительному контролю, ограничено 2 сут.

В разделе 6.2 приводятся результаты доклинических исследований разработанных материалов *in vivo* и возможности использования брушиитно-ньюберитных цементов в качестве носителей ванкомицина для лечения ортопедических инфекций. По результатам микро-КТ исследований при подкожной имплантации наблюдается неполная резорбция всех образцов к 2 мес. имплантации. Степень резорбции величина комплексная и складывается от величин уменьшения объема образцов и рентгенологической плотности, которые снижаются пропорционально увеличению магния в составе (таблица 5).

Таблица 5 – Степень резорбции имплантатов по рентгенологической плотности через 2 мес. после имплантации

Состав	C-Mg0	C-Mg0.75	C-Mg1.5	C-Mg2.25	C-Mg3
Средний резорбции по HU %	33,9	36,3	55,3	60,1	81,2

Механизм уменьшения рентгенологической плотности цементного камня на основе брушиита и ньюберита заключается в более интенсивном растворением фазы ньюберита и менее интенсивном растворением фазы брушиита/монетита по всему объему. Кроме пассивной резорбции за счет химического растворения в экспериментах *in vivo* наблюдается и активная (клеточно-опосредованная) резорбция за счет присутствия макрофагов, что подтверждается результатами гистологического исследования, которое показало, что чем больше было содержание Mg в составе брушиитно-ньюберитных цементов, тем сильнее были резорбция материала и его прорастание соединительной тканью при подкожной имплантации. Вокруг имплантата состава C-Mg3 формировались наиболее зрелые плотные капсулы с умеренными лимфо-макрофагальной инфильтрацией и васкуляризацией.

При имплантации в область дефекта кости с септическим воспалением ванкомицин-содержащих брушиитно-ньюберитных цементов происходит снижение выраженности остеомиелита по сравнению с контролем: некроз кости уменьшался в среднем в 3,1 раза, а хроническое воспаление – в 1,6 раза (рисунок 18).

Во всех группах материалов добавление ванкомицина стимулировало снижение выраженности острого и хронического воспаления, иногда уменьшение некроза. При этом слабее всего признаки остеомиелита (некроз кости, острое и хроническое воспаление) были выражены при использовании состава C-Mg2,25-V.

Седьмая глава посвящена клиническому применению кальцийфосфатных материалов, полученных по цементной технологии.

В разделе 7.1 приводятся результаты клинического использования антибактериальных гранул на основе карбонатзамещенного гидроксиапатита в ветеринарии в период май 2024 – апрель 2025 гг. в Сети Ветеринарных Центров «МЕДВЕТ».

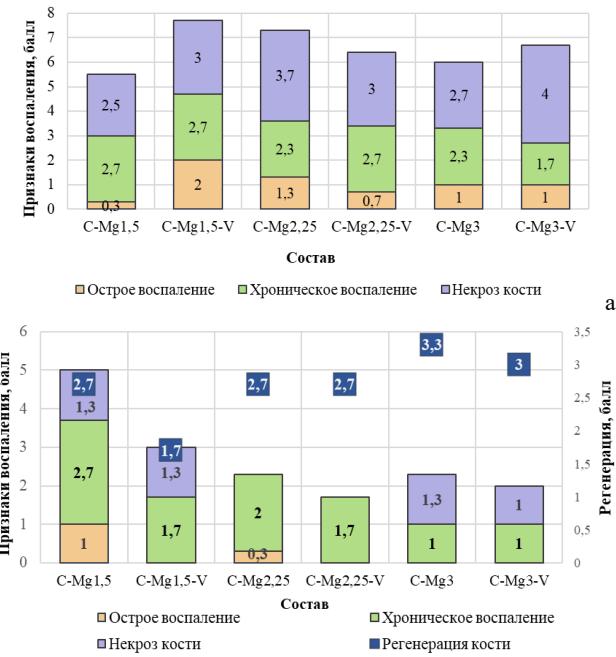


Рисунок 18 – Сравнительная балльная оценка выраженности остеомиелита и регенерации костной ткани: а – до имплантации MgCaPO₄-цементов; б – через 3 мес. после имплантации

Были проведены ревизионные операции в связи с несостоявшимся остеосинтезом или лечение патологий у 10 собак и кошек с использованием кальцийфосфатных гранул состава фигуративной точки 5 при α -ТКФ=80 мас.% с ванкомицином. Во всех случаях наблюдалась частичная резорбция остеопластического материала с увеличением костно-хрящевого регенерата в зоне дефекта без признаков воспаления.

Раздел 7.2 посвящен возможности клинического применения кальцийфосфатных материалов. Технические, токсикологические, клинические испытания, подтвердили надежность, эффективность, безопасность медицинского изделия, что обеспечило его регистрацию в Росздравнадзоре (Регистрационное удостоверение на медицинское изделие №РНЗ 2017/5739 от 22.05.2017 г.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлена зависимость фазового состава цементного камня от соотношения исходных компонентов цементной системы α - Ca₃(PO₄)₂–CaCO₃–Ca(H₂PO₄)₂·H₂O–Na₂HPO₄·12H₂O–H₂O с возможностью прогнозирования для оптимизации конечного состава, определено влияние фазового состава цементного камня на его физико-технические, физико-химические, физико-механические свойства и поведение *in vivo*. Один из составов системы является коммерческим медицинским изделием Norian Corporation (Norian SRSTM, Skeletal Repair Sistem). В научной литературе приводятся исследования по регулированию сроков схватывания за счет изменения концентрации гидрофосфата натрия. Составы системы α - Ca₃(PO₄)₂–CaCO₃–Ca(H₂PO₄)₂·H₂O–Na₂HPO₄·12H₂O–H₂O с метастабильными соединениями и ионными замещениями

впервые рассмотрены в тетраэдре состава с изменениями концентраций всех исходных компонентов и определения влияния изменения концентрации каждого из них на состав и свойства продукта, позволяя управлять характеристиками.

Разработаны медицинские изделия на основе цементов, в том числе обладающие высокой биосовместимостью и эффективностью при восстановлении костной ткани, что доказано сериями доклинических исследований *in vivo*. Некоторые из разработанных материалов прошли государственную регистрацию в Росздравнадзоре (Регистрационное удостоверение на медицинское изделие №РНЗ 2017/5739 от 22.05.2017 г.). Цементы с антибактериальной активностью является терапевтически эффективными носителями субстанциями при заживлении костного дефекта в условиях окружающего гноин-септического воспаления и могут быть рассмотрены в качестве носителя для проведения антибактериальной терапии локально, в месте имплантации.

Полученные в ходе исследования результаты полностью соответствуют поставленной цели работы и позволяют сделать следующие основные выводы.

ОСНОВНЫЕ ВЫВОДЫ

1. Фазовый состав цементного камня зависит от соотношения исходных компонентов вяжущей системы α -Ca₃(PO₄)₂–CaCO₃–Ca(H₂PO₄)₂·H₂O–Na₂HPO₄·12H₂O–H₂O, условий ионных замещений и образования метастабильной фазы ДКФД в составе цементного камня. Увеличение количества Ca(H₂PO₄)₂·H₂O приводит к увеличению CaHPO₄·2H₂O и снижению количества ионов CO₃²⁻ в конечном составе, что позволяет управлять скоростью резорбции цементного камня. Фазовый состав влияет на физико-технические, физико-химические, физико-механические свойства цементного камня: значения pH составов 6,44–7,58, прочность составляет 29–35 МПа для составов, содержащих α -ТКФ в количестве 80 мас.% и снижается до 3–28 МПа для составов, содержащих α -ТКФ в количестве 60 мас.%; сроки схватывания уменьшаются при снижении количества α -ТКФ, набольшие сроки начала схватывания приходятся на мольное соотношение CaCO₃/Ca(H₂PO₄)₂·H₂O = 6,29 и могут регулироваться в пределах от менее 1 мин. до более 1 ч.

2. Данные, полученные в экспериментах *in vitro* и *in vivo* коррелируют между собой: наиболее интенсивная резорбция материала *in vivo* и костная регенерация была характерна для составов, содержащих больше ДКФД (состав фигуративной точки 9 по сравнению с составами точек 6 и 9) и карбонат-групп (состав фигуративной точки 5.60 по сравнению с составами точек 5.70 и 5.80), что приводит к достаточно зрелой структуре новообразованной кости. Все исследуемые в экспериментах *in vivo* составы показывают хорошую костную регенерацию с заполнением области дефекта новообразованной костной тканью.

3. Цементная технология создания макропористых кальцийфосфатных материалов, обладающих антибактериальным эффектом, с равномерным распределением и контролируемой скоростью выхода лекарственного вещества, основанные на неводной экстракции органического гранулярного наполнителя, является эффективной для сохранения концентрации и активности инкорпорированной функциональной субстанции в пористых матриксах до 9–17 сут. в отношении *S.Aureus* и 4–22 сут. в отношении *E.coli*. Оптимальные условия гидратации подпрессованных при 130 МПа блоков получены при температуре 60 °C, влажности 100% и среднем размере частиц α -Ca₃(PO₄)₂ = 6,12 мкм для получения матриксов с открытой пористостью \approx 46 % и прочностью на сжатие \approx 15 МПа при использовании в качестве порогена 30 мас.% гранул полизиэтиленгликоля размером 100–600 мкм. Профиль выхода антибиотика из матриксов приближенно соответствует модели Кросмейера-Пеппаса и наиболее точно модели

Хигучи в начальный период высвобождения до 7 часов.

4. Резорбируемость, макропористость кальцийфосфатных цементов и химическая природа, концентрации антибиотика влияют на кинетические особенности выхода антибактериальной субстанции и антимикробную эффективность материалов, полученных по цементной технологии. Ванкомицин и рифампицин совместимы с цементами без значимого влияния на свойства цементного камня и потери антимикробной активности последних. Объемное инкорпорирование фосфомицина препятствует реакции гидратации и снижает эффективность антибиотика. Составы, обладающие более высокой скоростью растворения и пористостью, ускоряют высвобождение антибиотиков, не снижая их эффективности, с 19 сут. против *S. aureus* для состава 5.5, содержащего ванкомицин до 7 сут. для состава 9.2. Объемное инкорпорирование антибиотика в кальцийфосфатные цементы оказывает положительный эффект при лечении септических воспалений. Присутствие относительно оснОвного карбоната кальция в составе цементного камня приводит к более выраженной резорбции материала при сохранении дефекта, что связано с высокой растворимостью при низких значениях pH в ране при воспалении. Эффективность одного состава цемента против патогенов зависит от инкорпорированного антибиотика. Наиболее пролонгированный релиз характерен для рифампицин-содержащего состава 5.5.80, наименее – для фосфомицин-содержащего: против *S. aureus* 22 сут. и 2 сут., соответственно; против *P. Aeruginosa* 8 сут. и 3 сут., соответственно.

5. Кинетические особенности деградации высокорезорбируемых брушилто-ньюберитных цементов зависят от исходного состава: варьированием соотношения ионов $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ в $\beta\text{-Ca}_x\text{Mg}_{(3-x)}(\text{PO}_4)_2$ от 0 до 3 возможно контролирование скорости резорбции цементов переменного состава и выхода ванкомицина. Цементы на основе прекурсора $\text{Mg}_x\text{Ca}_{(3-x)}(\text{PO}_4)_2$ ингибировали рост бактерий *S. aureus* от 3 сут. для состава $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ до 8 сут. для состава $\text{Mg}_{2.25}\text{Ca}_{0.75}(\text{PO}_4)_2$. Открытая пористость цемента уменьшается при увеличении количества ньюберита в составе с 52% для C-Mg0 до 38% для C-Mg3, прочность при сжатии всех составов соответствует прочности спонгиозной кости (6,3–10,3 МПа), значения pH находятся в диапазоне 5,7–6,7. Установлено наличие активной и объемной пассивной резорбции брушилто-ньюберитных цементов, основанной на разности скоростей химического растворения брушила и ньюберита, добавление ванкомицина стимулирует снижение выраженности острого и хронического воспаления, иногда уменьшение некроза при костной имплантации.

6. Технологии получения кальцийфосфатных цементов и медицинских изделий на их основе внедрены в производство, получено разрешение Росздравнадзора РФ (Регистрационное удостоверение № РЗН 2017/5739 от 22.05.2017 г.) на производство, продажу и применение в медицинской практике на территории РФ изделия медицинского назначения «Имплантаты на основе фосфата кальция для пластической и реконструктивной хирургии «Нео-Ост-Кальций».

Перспективы дальнейшего исследования связаны с изучением возможности функционализации кальцийфосфатных цементов инкорпорированием сочетания антибактериальных и остеогенных веществ, возможности пролонгации выхода антибактериальных веществ и получение разрешения Росздравнадзора РФ на производство, продажу и применение в медицинской практике медицинских изделий на основе кальцийфосфатных цементов с антибактериальной активностью.

БЛАГОДАРНОСТЬ АВТОРА

Автор диссертации выражает глубокую благодарность к.т.н. проф. Сивкову С.П., к.м.н. Зайцеву В.В. за огромную поддержку при выполнении работы; за помощь и

содействие на разных этапах выполнения работы Бионышева-Абрамова Л.Л., Смоленцева Д.В. (НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова), к.т.н. Котова С.В. (НИИЖБ им. А.А. Гвоздева), всех сотрудников кафедры химической технологии композиционных и вяжущих материалов, особенно д.т.н. Потапову Е.Н., к.т.н. Бурлова И.Ю. и д.т.н. профессора кафедры химической технологии керамики и огнеупоров Белякова А.В. (РХТУ им. Д.И. Менделеева).

Автор также благодарен коллегам и соавторам: к.б.н. Сережниковой Н.Б. (Сеченовский университет); д.т.н. Гаврющенко Н.С. (НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова), к.ф.-м.н. Фомину Л.В. (МГУ), к.т.н. Сафоновой Т.В. (МГУ), к.х.н. Путляеву В.И. (МГУ), Челмодееву Р.И. (МГТУ им. Н.Э. Баумана), д.х.н. Нифантьеву И.Э. (ИНХС РАН), к.б.н. Сенягину А.Н. (РУДН), к.х.н. Тавторкину А.Н. (ИНХС РАН); д.х.н. Крутко Д.П. (МГУ); д.х.н., Леменовскому Д.А. (МГУ), Пановой Л.В. (МГУ); Панову Ю.М. (МГУ); Ташеву О.У. (МГУ).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ

Статьи в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, и в рецензируемых научных изданиях, включённых в базы цитирования

Web of Science и Scopus

1. Lukina Yu., Kotov S., Senyagin A., Bionyshev-Abramov L., Serejnikova N., Chelmodeev R., Tavtorkin A., Ryndyk M., Smolentsev D., Sivkov S., Safronova T. Composite brushite-monetite-newberryite cements loaded with vancomycin and their efficiency against infections of: In vitro and in vivo research // Open Ceramics. – 2024. – V. 17. – 100548. DOI: 10.1016/j.oceram.2024.100548. (Q2 Scopus, WoS)
2. Skriabin A.S., Tsygankov P.A., Vesnin V.R., Shakurov A.V., Skriabina E.S., Sviridova I.K., Sergeeva N.S., Kirsanova V.A., Akhmedova S.A., Zherdeva V.V., Lukina Yu.S., Bionyshev-Abramov L.L. Electrophoretic Deposition of Calcium Phosphates on Carbon–Carbon Composite Implants: Morphology, Phase/Chemical Composition and Biological Reactions // International Journal of Molecular Sciences. – 2024. – V. 25. – N 6. – 3375. DOI: 10.3390/ijms25063375. (Q1 Scopus, WoS, У1БС)
3. Nifant'ev I.E., Tavtorkin A.N., Ryndyk M.P., Gavrilov D.E., Lukina Yu.S., Bionyshev-Abramov L.L., Serejnikova N.B., Smolentsev D.V., Ivchenko P.V. Crystalline Micro-Sized Carbonated Apatites: Chemical Anisotropy of the Crystallite Surfaces, Biocompatibility, Osteoconductivity, and Osteoinductive Effect Enhanced by Poly(ethylene phosphoric acid) // ACS Applied Bio Materials. – 2023. – V. 6. N 11. – Pp. 5067–5077. DOI: 10.1021/acsabm.3c00753. (Q1 Scopus, WoS, У2БС).
4. Lukina Yu., Bionyshev-Abramov L., Kotov S., Serejnikova N., Smolentsev D., Sivkov S. Carbonate-Hydroxyapatite Cement: The Effect of Composition on Solubility In Vitro and Resorption In Vivo // Ceramics. – 2023. V. 6. – N 3. – Pp. 1397–1414. DOI: 10.3390/ceramics6030086. (Q2 Scopus, WoS, У2БС)
5. Toshev O.U., Safronova T.V., Shatalova T.B., Lukina Yu.S. Ceramic Materials in $\text{Na}_2\text{O}-\text{CaO}-\text{P}_2\text{O}_5$ System, Obtained via Heat Treatment of Cement-Salt Stone Based on Powder Mixture of $\text{Ca}_3(\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ and NaH_2PO_4 // Ceramics. – 2023. V. 6. – N. 1. – Pp. 600–618. DOI: 10.3390/ceramics6010036 (Q2 Scopus, WoS, У2БС)
6. Lukina Yu., Safronova T., Smolentsev D., Toshev O. Calcium Phosphate Cements as Carriers of Functional Substances for the Treatment of Bone Tissue // Materials. – 2023. – V. 16. – N. 11. – 4017. DOI: 10.3390/ma16114017. (Q2 Scopus, WoS, У1БС)
7. Lukina Yu., Kotov S., Bionyshev-Abramov L., Serejnikova N., Chelmodeev R., Fadeev R., Toshev O., Tavtorkin A., Ryndyk M., Smolentsev D., Sivkov S. Low-

Temperature Magnesium Calcium Phosphate Ceramics with Adjustable Resorption Rate // Ceramics. – 2023. – V. 6. – Pp. 168–194. DOI: 10.3390/ceramics6010011. (Q2 Scopus, WoS, Y2BC)

8. Skriabin A.S., Shakurov A.V., Vesnin V.R., **Lukina Yu.S.**, Tsygankov P.A., Bionyshev-Abramov L.L., Serejnikova N.B., Vorob'ev E.V. Titanium Membranes with Hydroxyapatite/Titania Bioactive Ceramic Coatings: Characterization and In Vivo Biocompatibility Testing // ACS Omega. – 2022. – V. 7. N 51. – Pp. 47880–47891. DOI: 10.1021/acsomega.2c05718. (Q1 Scopus, WoS, Y1BC)

9. Safranova T., Kiselev A., Selezneva I., Shatalova T., **Lukina Yu.**, Filippov Y., Toshev O., Tikhonova S., Antonova O., Knotko A. Bioceramics Based on β -Calcium Pyrophosphate // Materials. – 2022. – V. 15. – N 9. – Pp. 1–24. DOI: 10.3390/ma15093105. (Q2 Scopus, WoS, 12BC)

10. Toshev O.U., Safranova T.V., Kaimonov M.R., Shatalova T.B., Klimashina E.C., **Lukina Yu.S.**, Malyutin K.V., Sivkov S.P. Biocompatibility of Ceramic Materials in $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ – $\text{Ca}(\text{PO}_3)_2$ System Obtained via Heat Treatment of Cement-Salt Stone // Ceramics. – 2022. – V. 5. – N 3. – Pp. 516–532. DOI: 10.3390/ceramics5030039. (Q2 Scopus, WoS, Y2BC)

11. Toshev O., Safranova T., Kazakova G., Shatalova T., Boytsova O., **Lukina Yu.**, Sivkov S. Ceramics Based on Sodium Rhenanite CaNaPO_4 , Obtained via Firing of Composite Cement-Salt Stone // Journal of Composites Science. – 2022. – V. 6. – N 10. – 314. DOI: 10.3390/jcs6100314. (Q2 Scopus, WoS, Y2BC)

12. Kaimonov M., Safranova T., Shatalova T., Filippov Y., Tikhomirova I., **Lukina Yu.** Composite Ceramics Based on Pastes Including Tricalcium Phosphate and an Aqueous Solution of Sodium Silicate // Journal of Composites Science. – 2022. – V. 6. – N 9. – 267. DOI: 10.3390/jcs6090267. (Q2 Scopus, WoS, Y2BC)

13. Тошев О.У., Сафонова Т.В., Миронова Ю.С., Матвеева А.С., Шаталова Т.Б., Филиппов Я.Ю., Кнотъко А.В., Ахмедов М.Р., Кукуева Е.В., **Лукина Ю.С.** Ультрапористая субмикронная керамика на основе β - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ // Неорганические материалы. – 2022. – Т. 58. – № 11. С. 1249–1260. DOI: 10.31857/S0002337X22110148 [Toshev O.U., Safranova T.V., Mironova Yu.S., Matveeva A.S., Shatalova T.B., Filippov Ya.Yu., Knotko A.V., Akhmedov M.R., Kukueva E.V., **Lukina Yu.S.** Ultraporous Submicron-Grained β - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ -Based Ceramics // Inorganic Materials. – 2022. – V. 58. N 11. Pp. 1208–1219. DOI: 10.1134/S00020168522110140]. (Q4 Scopus, WoS, Y1BC)

14. **Lukina Yu.**, Panov Yu., Panova L., Senyagin A., Bionyshev-Abramov L., Serejnikova N., Kireynov A., Sivkov S., Gavryushenko N., Smolentsev D., Toshev O., Lemenovsky D., Krutko D. Chemically Bound Resorbable Ceramics as an Antibiotic Delivery System in the Treatment of Purulent–Septic Inflammation of Bone Tissue // Ceramics. – 2022. – V. 5. – N 3. Pp. 330–350. DOI: 10.3390/ceramics5030026 (Q2 Scopus, WoS, Y2BC)

15. Скрябин А.С., Цыганков П.А., Веснин В.Р., Паршин Б.А., Зайцев В.В., **Лукина Ю.С.** Физико-химические свойства и остеointеграция титановых имплантов с биоактивными кальций-fosфатными покрытиями, полученными детонационным напылением // Неорганические материалы. – 2022. – Т. 58. – № 1. – С. 76–82. DOI: 10.31857/S0002337X22010110 [Skryabin A.S., Vesnin V.R., Parshin B.A., Zaitsev V.V., **Lukina Yu.S.**, Tsygankov P.A. Physicochemical properties and osseointegration of titanium implants with bioactive calcium phosphate coatings produced by detonation spraying // Inorganic Materials. – 2022. – V. 58. – N 1. – Pp. 71–77. DOI: 10.1134/S00020168522010113]. (Q4 Scopus, WoS, Y1BC)

16. **Лукина Ю.С.**, Панова Л.В., Панов Ю.М., Крутько Д.П., Гаврющенко Н.С.,

Леменовский Д.А. Применение ск-СО₂ в технологии получения кальцийфосфатных матриков для лечения гнойно-септических воспалений костной ткани // Сверхкритические флюиды: теория и практика. – 2021. – Т. 16. Н. 3. – С. 58–72. DOI:10.34984/SCFTP.2021.16.3.007. [Lukina Yu.S., Panova L.V., Panov Yu.M., Krut'ko D.P., Gavryushenko N.S., Lemenovskii D.A. Application of SC-CO₂ in the Technology of the Preparation of Calcium Phosphate Matrices for the Treatment of Septic Purulent Inflammations of Bone Tissues // Russian Journal of Physical Chemistry B. – 2022. – V. 16. – N 7. Pp. 1221–1230. DOI:10.1134/S1990793122070120]. (Q4 Scopus, WoS, У2БС)

17. **Лукина Ю.С.**, Зайцев В.В., Эрхова Л.В., Крутько Д.П., Гаврюшенко Н.С., Леменовский Д.А. Макропористые кальцийфосфатные матриксы, полученные по технологии самозахватающихся цементов// Неорганические материалы. – 2021. – Т. 57. – № 1. – С. 81-88. DOI: 10.31857/S0002337X21010103 [Lukina Yu.S., Zaitsev V.V., Erkhova L.V., Krut'ko D.P., Gavryushenko N.S., Lemenovskii D.A. Macroporous Calcium Phosphate Matrices Prepared Using the Technology of Self-Setting Cements // Inorganic Materials. – 2021. – V. 57. – N 1. – Pp. 78–85. DOI: 10.1134/S00020168521010106]. (Q4 Scopus, WoS, У1БС)

18. Сафронова Т.В., Корнейчук С.А., Шаталова Т.Б., **Лукина Ю.С.**, Сивков С.П., Филиппов Я.Ю., Крутько В.К., Мусская О.Н. Керамика в системе Ca₂P₂O₇–Ca(PO₄)₂, полученная обжигом цементного камня на основе β-трикальцийфосфата и монокальцийфосфата моногидрата // Стекло и керамика. – 2020. – № 5. – С. 3–13. [Safronova T.V., Korneichuk S.A., Shatalova T.B., Lukina Yu.S., Sivkov S.P., Filippov Ya.Yu., Krut'ko V.K., Musskaya O.N. Ca₂P₂O₇–Ca(PO₄)₂ Ceramic Obtained by Firing β-Tricalcium Phosphate and Monocalcium Phosphate Monohydrate Based Cement Stone // Glass and Ceramics. – 2020. – V. 77. – N 5-6. – Pp. 165–172. DOI: 10.1007/s10717-020-00263-y]. (Q3 Scopus, WoS, У3БС)

19. Сафронова Т.В., **Лукина Ю.С.**, Сивков С.П., Тошев О.У., Казакова Г.К., Шаталова Т.Б., Филиппов Я.Ю., Малютин К.В., Азизин-Каландарааг Я. Керамика на основе пирофосфата кальция, полученная обжигом цементного камня // Техника и технология силикатов. – 2020. – Т. 27 – N 1. – С. 17–20. (CAS, У2БС)

20. **Лукина Ю.С.**, Гамзаева Т.Ф., Зайцев В.В., Сивков С.П., Гаврюшенко Н.С. Инъекционный карбонатный гидроксиапатитовый цемент для хирургической остеологии // Техника и технология силикатов. – 2020. – Т. 27. N 2. – С. 52–57. (CAS, У2БС)

21. Свентская Н.В., Сивков С.П., **Лукина Ю.С.** Реакционно-связанные армированные композиционные материалы на основе дигидрата дикальцийфосфата для ортопедии и травматологии // Неорганические материалы. – 2018. – Т. 54. – № 11. – С. 1234-1241. [Sventskaya N.V., Sivkov S.P., Lukina Yu.S. Reaction-Bonded Reinforced Dicalcium Phosphate Dihydrate-Based Composite Materials for Orthopedics and Traumatology // Inorganic Materials. – 2018. – V. 54. – N 11. – Pp. 1168–1174. DOI:10.1134/S00020168518110122]. (Q4 Scopus, WoS, У2БС)

22. Свентская Н.В., **Лукина Ю.С.**, Зайцев А.Е. Кремний-структурированные гидроксиапатитовые цементы для костно-пластической хирургии // Техника и технология силикатов. – 2018. – N 4. – С. 99–106. (CAS, У2БС)

23. Свентская Н.В., **Лукина Ю.С.**, Ларionov D.С., Андреев Д.В., Сивков С.П. 3D-матрикс на основе биоактивного стекла и фосфатов кальция с регулируемой скоростью резорбции для замещения костной ткани// Стекло и керамика. – 2016. – № 9. – С. 32-38. [Sventskaya N.V., Lukina Yu.S., Larionov D.S., Andreev D.V., Sivkov S.P. 3D-matrix based on bioactive glass and calcium phosphates with controllable resorption rate for bone tissue replacement // Glass and Ceramics. – 2017. – V. 73. – N 9-10. – Pp. 342–

347. DOI:10.1007/s10717-017-9886-3]. (Q3 Scopus, WoS, УЗБС)
24. Свентская Н.В., Белецкий Б.И., **Лукина Ю.С.** Регулирование поровой структуры высокощелочных кальцийсиликофосфатных биокомпозиционных материалов для костно-пластической хирургии // Техника и технология силикатов. – 2017. – Т. 24 – Н 4. С. 17–23. (CAS, У2БС)
25. **Лукина Ю.С.**, Осипова П.А., Свентская Н.В., Зайцев А.Е. Синтез и исследование свойств цемента для костной пластики // Техника и технология силикатов. – 2017. – Т. 24. – Н 2. – С. 13–18. (CAS, У2БС)
26. Василенко Е.А., Панфилов В.И., Свентская Н.В., **Лукина Ю.С.**, Жуков Д.Ю., Кузнецова М.В. Разработка биоматериалов на основе фосфатов кальция. Информационное обеспечение исследований // Стекло и керамика. – 2015. – № 7. – С. 34–38. [Vasilenko E.A., Panfilov V.I., Sventskaia N.V., Lukina Yu.S., Zhukov D.Yu., Kuznetsova M.V. Development of biomaterials based on calcium phosphates: information support for research // Glass and Ceramics. – 2015. – V. 72. – N 7-8. Pp. 258–261. DOI:10.1007/s10717-015-9768-5]. (Q3 Scopus, WoS, УЗБС)
27. **Лукина Ю.С.**, Свентская Н.В., Голикова П.В., Сивков С.П., Белецкий Б.И., Зайцев В.В. Реакционно-связанный биорезорбируемый композиционный материал // Стекло и керамика. – 2013. - № 5. – С. 34-39. [Lukina Yu.S., Sventskaia N.V., Golikova P.V., Sivkov S.P., Beletskii B.I., Zaitsev V.V. Reaction-bonded bioresorbable composite material // Glass and Ceramics. – 2013. – V. 70. – N 5–6. – Pp. 195–199. DOI: 10.1007/s10717-013-9541-6]. (Q3 Scopus, WoS, УЗБС)
- Избранные публикации в сборниках материалов конференций*
1. **Лукина Ю.С.**, Сережникова Н.Б., Бионышев-Абрамов Л.Л., Смоленцев Д.В., Сенягин А.Н. Карбонатзамещенный гидроксиапатитовый цемент для лечения гнойно-септического воспаления костной ткани // Фундаментальная наука для практической медицины – 2025. Аддитивные технологии, современные материалы и физические методы в медицине: инновации: тезисы IV Международной научно-практической конференции. – 2025. – С.53–56.
 2. **Лукина Ю.С.**, Бионышев-Абрамов Л.Л., Сережникова Н.Б., Сенягин А.Н., Смоленцев Д.В., Сивков С.П. Брушилно-ньюберитные цементы для лечения гнойно-септического воспаления костной ткани // Фундаментальная наука для практической медицины – 2023. Аддитивные технологии, современные материалы и физические методы в медицине: инновации: тезисы III Международной научно-практической конференции. – 2023. – С.46.
 3. Гамзаева Т.Ф., **Лукина Ю.С.** Инъекционный карбонатгидроксиапатитовый цемент для регенеративной медицины // В сборнике: Химия и химическая технология в XXI веке. Материалы XXI Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых имени выдающихся химиков Л.П. Кулёва и Н.М. Кижнера, посвященной 110-летию со дня рождения профессора А.Г. Стромберга. Томск. – 2020. – С. 64–65.
 4. Гамзаева Т.Ф., **Лукина Ю.С.** Инъекционный карбонатгидроксиапатит для восстановления костной ткани // В сборнике: Наука и инновации - современные концепции. Сборник научных статей по итогам работы Международного научного форума. Ответственный редактор Д.Р. Хисматуллин. – 2020. – С. 161–164.
 5. Бурцева О.А., **Лукина Ю.С.** Кальций фосфатные матриксы, используемые в изготовлении хирургических имплантатов для целей регенеративной медицины // Успехи в химии и химической технологии. – 2019. – Т. 33. – № 4 (214). – С. 45–47.
 6. Бурцева О.А., **Лукина Ю.С.**, Свентская Н.В. Кальцийфосфатные матриксы, используемые в изготовлении хирургических имплантатов для целей регенеративной

медицины // в сборнике: Химия и химическая технология в XXI веке. Материалы XX Международной научно-практической конференции имени профессора Л.П. Кулёва студентов и молодых ученых. – 2019. – С. 46–47.

7. Леменовский Д.А., Гаврющенко Н.С., Зайцев В.В., **Лукина Ю.С.**, Воробьев К.А., Крутко Д.П., Смоленцев Д.В., Панов Ю.М., Эрхова Л.В. Сверхкритическая модификация биологических и кальцийфосфатных матриксов, используемых для изготовления хирургических имплантатов, для целей регенеративной медицины // тезисы докладов X Научно-практической конференции с международным участием «Сверхкритические флюиды: фундаментальные основы, технологии, инновации». – 2019. – С.556–557.

8. Потапова Е.С., Свентская Н.В., **Лукина Ю.С.** Регулирование прочностных свойств гидроксиапатитового цемента // Успехи в химии и химической технологии. – 2018. – Т. 32. – № 2 (198). – С. 143–145.

9. Осипова П.А., **Лукина Ю.С.**, Свентская Н.В. Модифицированный брушировый цемент для хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии // Успехи в химии и химической технологии. – 2017. – Т. 31. – № 1 (182). – С. 19–21.

Патенты

1. **Лукина Ю.С.**, Бионышев-Абрамов Л.Л., Смоленцев Д.В., Васильев М.Г., Челмодеев Р.И., Гаврющенко Н.С. Самосхватывающаяся композиция для получения магнийкальцийфосфатного матрикса с антибактериальными свойствами для коррекции патологий опорно-двигательной системы человека. Патент на изобретение RU 2813599 С1, Заявка № 2023103366 от 15.02.2023, Приоритет 15.02.2023, Дата регистрации 13.02.2024, Опубликовано 13.02.2024 бюл. № 5, Срок действия 15.02.2044.

2. **Лукина Ю.С.**, Панов Ю.М., Панова Л.В., Крутко Д.П., Гаврющенко Н.С., Леменовский Д.А. Способ получения кальцийфосфатного матрикса на основе самосхватывающейся композиции с антибактериальными свойствами для коррекции патологии опорно-двигательной системы пациента. Патент на изобретение RU 2795082 С1, Заявка № 2022114790 от 01.06.2022, Приоритет 01.06.2022, Дата регистрации 28.04.2023, Опубликовано 28.04.2023 бюл. № 13, Срок действия 01.06.2042.

3. **Лукина Ю.С.**, Зайцев В.В., Эрхова Л.В., Крутко Д.П., Гаврющенко Н.С., Леменовский Д.А. Самосхватывающаяся композиция для получения кальцийфосфатного матрикса для замещения костных дефектов опорно-двигательной системы человека и способ получения кальцийфосфатного матрикса на ее основе. Патент на изобретение RU 2756020 С1, Заявка № 2021100419 от 13.01.2021, Приоритет 13.01.2021, Дата регистрации 24.09.2021, Опубликовано 24.09.2021 бюл. № 17, Срок действия 13.01.2041.

4. Свентская Н.В., **Лукина Ю.С.**, Зайцев В.В., Мартынов А.Д., Ханжин М.С. Цемент для костной хирургии и способ его получения. Патент на изобретение RU2623211С1, Заявка № 2016131776 от 02.08.2016, Приоритет 02.08.2016, Дата госрегистрации 22.06.2017, Опубликовано 22.06.2017 бюл. № 18, Срок действия 02.08.2036.

5. **Лукина Ю.С.**, Сивков С.П., Свентская Н.В., Белецкий Б. И. Брушировый цемент для костной хирургии. Патент на изобретение RU 2490031С2, Заявка № 2011139585/15А от 29.09.2011, Приоритет 29.09.2011, Дата госрегистрации 20.08.2013, Опубликовано 20.08.2013 бюл. № 23, Срок действия 29.09.2031.

Заказ №

Объем 2,2 п.л.

Тираж 100 экз.

Издательский центр РХТУ им. Д.И. Менделеева