

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора технических наук, профессора

Верещагина Владимира Ивановича

на диссертационную работу **Лукиной Юлии Сергеевны** на тему
**«Кальцийфосфатные цементы для лечения септических воспалений и
восстановления костной ткани»**, представленную на соискание учёной
степени доктора технических наук по специальности 2.6.14 Технология
силикатных и тугоплавких неметаллических материалов

На отзыв представлены диссертация, изложенная на 394 страницах машинописного текста, включая 156 рисунков, 72 таблицы, список цитируемой литературы (379 наименований), 2 приложения, и автореферат диссертации.

Актуальность темы исследования

Диссертационное исследование выполнено по актуальной научной проблеме создания остеопластических материалов на основе фосфатов кальция с регулируемой скоростью резорбции и возможностью пролонгированного выделения фармацевтических субстанций для лечения септических воспалений и восстановления костной ткани.

Содержание диссертации

Диссертация состоит из введения, 7 глав и заключения. В шести главах представлены результаты научных исследований автора.

Во введении изложены основные научные положения и новые практические результаты диссертационной работы.

В первой главе изложен глубокий анализ научной литературы в области составов и технологии кальцийфосфатных цементов для восстановления и лечения костной ткани.

На основании проведенного анализа автор делает заключение о том, что создание кальцийфосфатных цементов для восстановления дефектов и лечения различных заболеваний костной ткани требует исследования механизма процессов резорбции, одновременно с функционализацией антибактериальными субстанциями матриксов, полученных по гидратационной технологии, на основании чего автор определяет цель и задачи диссертационного исследования.

Вторая глава содержит характеристику исходных материалов, методы исследования кальцийфосфатных цементов и методологию проведения исследований диссертационной работы. В основу методологии диссертационной работы положена рабочая гипотеза о том, что изменение концентраций исходных компонентов в многокомпонентной цементной системе $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2\text{-CaCO}_3\text{-Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2\cdot\text{H}_2\text{O-Na}_2\text{HPO}_4\cdot 12\text{H}_2\text{O-H}_2\text{O}$ приведет к улучшению биосовместимости цементного камня с костной тканью посредством ионных замещений, увеличению количества метастабильных фаз и скорости выхода антибактериальных субстанций, объемно наполняющих цементный камень.

Третья глава. Синтез карбонатосодержащего гидроксиапатитового цемента. Основными результатами исследований, представленными в данной главе, являются следующие: установлено, что система $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2\text{--CaCO}_3\text{--Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2\cdot\text{H}_2\text{O--Na}_2\text{HPO}_4\cdot 12\text{H}_2\text{O--H}_2\text{O}$ – вяжущая система, продуктом которой является цементный камень, содержащий твердые растворы гидроксиапатитовых фаз и дикальцийфосфата дигидрата. Прочность цементного камня составляет 29–35 МПа для составов, содержащих $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ в количестве 80 мас. % и снижается до 3–28 МПа для составов, содержащих $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ в количестве 60 мас. %. При этом pH цементного камня всех составов является нейтральным и находится в пределах 6,44–7,25.

Четвертая глава. Пористые матриксы на основе карбонатзамещенного гидроксиапатитового цемента. В главе изложены результаты исследований влияния условий гидратации на кинетику образования цементного камня на основе карбонатзамещенного гидроксиапатита и полноту протекания реакции. Установлено, что разработанная технология получения кальцийфосфатного пористого матрикса при низкой температуре (80°C) с использованием полиэтиленгликолевых гранул обеспечивает активность антибактериальных субстанций, биорезорбируемость, адаптацию к терапевтическим задачам за счет изменения концентрации лекарственного средства и пористости матрикса.

Пятая глава. Кальцийфосфатные материалы, полученные по цементной технологии, как системы доставки антибактериальных субстанций для лечения септических воспалений. В главе содержатся результаты исследований взаимодействия антибиотиков с компонентами вяжущей системы: $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2\text{--CaCO}_3\text{--Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2\cdot\text{H}_2\text{O--Na}_2\text{HPO}_4\cdot 12\text{H}_2\text{O--H}_2\text{O}$. Основным результатом исследований является то, что внесение в вяжущую систему лиофилизата ванкомицина гидрохлорида на стадии получения пористого кальцийфосфатного матрикса пролонгирует его выход в зависимости от концентрации антибиотика и пористости матрикса.

Шестая глава. Высокорезорбируемые брушито-ньюбиритные цементы с регулируемой скоростью резорбции. В главе представлены технология получения цементов, фазовый состав и структура цементного камня, результаты доклинических исследований «in vivo» брушито-ньюбиритных цементов.

Седьмая глава. Клиническое применение кальцийфосфатных материалов, полученных по цементной технологии. В главе приводятся результаты использования антибактериальных гранул на основе карбонатзамещенного гидроксиапатита.

Заключение содержит научные практические результаты диссертационных исследований в форме выводов, рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы.

Диссертация изложена в логической последовательности, формулировки и выводы соответствуют содержанию диссертации.

Автореферат соответствует содержанию диссертации, публикации автора полностью и всесторонне отражают научные результаты диссертационной работы.

Обоснованность достоверность научных положений, выводов и рекомендаций диссертационной работы подтверждается использованием современных методов анализа фазового состава, структуры, физико-механических свойств материалов, использованием современного оборудования, статистической обработкой результатов исследований, их соответствием с данными научной литературы.

Научная новизна

1. Установлена зависимость фазового состава цементного камня от исходного состава цемента в системе $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2\text{--CaCO}_3\text{--Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2\cdot\text{H}_2\text{O--Na}_2\text{HPO}_4\cdot 12\text{H}_2\text{O--H}_2\text{O}$ и определены условия ионных замещений и наличия метастабильных фаз в составе. При уменьшении количества исходного $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ в цементном камне увеличивается содержание карбоната кальция (CaCO_3). Увеличение количества монокальцийфосфата моногидрата в исходной смеси приводит к увеличению содержания дикальцийфосфата дигидрата и уменьшения количества карбонат-ионов в продуктах твердения. Образование в продуктах твердения карбонатзамещенного гидроксиапатита и дикальцийфосфата дигидрата увеличивают их пассивную резорбцию (растворимость).

2. Установлены и представлены в виде диаграмм «состав-свойство» зависимости изменения основных физико-химических, физико-технических и физико-механических характеристик в зависимости от состава в системе $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2\text{--CaCO}_3\text{--Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2\cdot\text{H}_2\text{O--Na}_2\text{HPO}_4\cdot 12\text{H}_2\text{O--H}_2\text{O}$, определен механизм управления скоростью резорбции цементного камня.

3. Установлена корреляция между данными, полученными в экспериментах *in vitro* и *in vivo*, что подтверждает выдвинутую гипотезу о биологическом поведении цементов сложного состава, полученных в системе $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2\text{--CaCO}_3\text{--Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2\cdot\text{H}_2\text{O--Na}_2\text{HPO}_4\cdot 12\text{H}_2\text{O--H}_2\text{O}$.

4. Установлена зависимость кинетики гидратации уплотненного кальцийфосфатного вяжущего от размера частиц исходного $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ при температурах 20–80 °С и наличия порообразователя, что в совокупности с температурными и влажностными условиями гидратации, определяет свойства макропористых матриксов. Доказано, что изменение резорбции и макропористости кальцийфосфатных цементов влияет на кинетические показатели выхода антибактериальной субстанции. При этом антимикробную эффективность материалов, полученных по цементной технологии, определяется химической природой антибиотика.

5. Установлено, что скорость резорбции брушитно-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 $\text{Ca}_x\text{Mg}_{(3-x)}(\text{PO}_4)_2$ ($x=0\text{--}3$).

Теоретическая значимость

Развиты представления о процессах формирования метастабильных фаз и ионных замещений в цементном камне при твердении исходной смеси системы $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2\text{--CaCO}_3\text{--Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2\cdot\text{H}_2\text{O--Na}_2\text{HPO}_4\cdot 12\text{H}_2\text{O--H}_2\text{O}$, что позволяет осуществлять управление 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 матриц с объемно инкорпорированными антибактериальными веществами, позволяющий сохранить активность субстанций, внедрение которого вносит значительный вклад в развитие локальных систем доставки лекарственных средств.

Практическая значимость

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

2. Разработаны диаграммы состав-свойство для цементной системы $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2\text{--CaCO}_3\text{--Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2\cdot\text{H}_2\text{O--Na}_2\text{HPO}_4\cdot 12\text{H}_2\text{O--H}_2\text{O}$, 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 гнойно-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 $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2\text{--CaCO}_3\text{--Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2\cdot\text{H}_2\text{O--Na}_2\text{HPO}_4\cdot 12\text{H}_2\text{O--H}_2\text{O}$, в том числе в условиях гнойно-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 разработана методика получения по цементной технологии макропористых матриц, обладающих антибактериальной активностью, путем экстракции из цементного камня неводными растворителями и сверхкритическими флюидами органического порообразователя, позволяющая сохранить активность и концентрацию инкорпорированной функциональной субстанции.

7. Разработаны составы высокорезорбируемых брушито-ньюберитных цементов, которые позволяют контролировать скорость резорбции и выход антибиотика для лечения и профилактики гнойно-

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 №РНЗ 2017/5739 от 22.05.2017 г.

Разработанные антибактериальные материалы в настоящее время успешно применяются в ветеринарных клиниках для лечения и восстановления костной ткани у домашних животных. Практическая значимость диссертационной работы подтверждается пятью патентами на изобретения.

Значимость полученных результатов для развития соответствующей отрасли науки

Научные результаты диссертационной работы являются новым научным направлением создания макропористых матриц на основе кальцийфосфатных вяжущих с объемно инкорпорированными антибактериальными веществами, позволяющий сохранить активность субстанций, внедрение которого вносит значительный вклад в развитие локальных систем доставки лекарственных средств. Развитие данного направления обеспечит расширение возможностей функционализации кальцийфосфатных цементов инкорпорированием сочетания антибактериальных и остеогенных веществ, возможностей пролонгации выхода антибактериальных веществ.

Замечания и рекомендации

1. В главе 2, раздел 2.3. Методология проведения исследований не приведена структурно-методологическая схема исследований, представляющая обобщенную схему диссертационной работы. Приведены только последовательные этапы исследований.

2. Пункт 4 – положений, выносимых на защиту (16 стр. диссертации), не отражает научную новизну диссертации, он является реализацией научной новизны. (Положения, выносимые на защиту, должны быть научными).

3. Пункт 5 – практическая значимость диссертационной работы (14 стр. диссертации) не соответствует практической значимости.

4. Не изложен принцип выбора составов смесей и нумерации точек составов в треугольнике концентраций « CaCO_3 - $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ - $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ » при постоянном содержании $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ (80%). К сожалению, не приведена таблица составов фигуративных точек и таблица реальных составов четырехкомпонентных смесей, включая $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$.

5. Таблица 3.8 (стр. 158) фактически является рисунком, из которого трудно получить необходимую информацию.

6. В разделе 6.1. Технология получения брушито-ньюберитных цементов (273-295 с.) не приводится общая технологическая схема. В разделе обстоятельно изложены процессы фазообразования при твердении вяжущего и микроструктура цементного камня. Не соответствие названия содержанию.

Заключение

Диссертация Лукиной Ю.С. «Кальцийфосфатные цементы для лечения септических воспалений и восстановления костной ткани», является научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных автором исследований изложены новые научно обоснованные технические и технологические решения, внедрение которых вносит значительный вклад в развитие страны, а именно, разработаны кальцийфосфатные цементы для лечения септических воспалений и восстановления костной ткани.

Диссертационная работа соответствует критериям пп. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в действующей редакции Постановления Правительства Российской Федерации от 25.01.2024), с учетом соответствия паспорта специальности, а ее автор, **Лукина Юлия Сергеевна заслуживает присуждения ей ученой степени доктора технических наук по специальности 2.6.14 Технология силикатных и тугоплавких неметаллических материалов.**

Официальный оппонент:

Доктор технических наук (05.17.11 Технология силикатных и тугоплавких неметаллических материалов),
профессор ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», Заслуженный деятель науки
Адрес: 634050, Россия, г. Томск, проспект Ленина, дом 30
Телефон: +7-913-869-90-26
E-mail: vver@tpu.ru
Сайт: <https://tpu.ru/>



**Верещагин Владимир
Иванович**

«22» января 2026 г.

Даю свое согласие на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета и их дальнейшую обработку.



**Верещагин Владимир
Иванович**

Подпись д.т.н. профессора Верещагина Владимира Ивановича заверяю

И.О. ученого секретаря НИИ ТПУ



В.Д. Новикова