



Минобрнауки России

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки

ИНСТИТУТ ХИМИИ

Дальневосточного отделения Российской академии наук

(ИХ ДВО РАН)

100-летия Владивостока пр-т, д.159, г. Владивосток, 690022

тел./факс: (423) 231-25-90 E-mail: referent@ich.dvo.ru; <http://www.ich.dvo.ru>

ОКПО 02698192 ОГРН 1022502123478 ИНН 2539007698 КПП 253901001

от 02.12.2025 № 16145/639

на № _____ от _____

УТВЕРЖДАЮ

Директор

ФГБУН Институт химии ДВО РАН,
академик РАН, д.х.н.

Гнеденков С.В.

«02» 12 2025 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки

«Институт химии Дальневосточного отделения Российской академии наук»

на диссертационную работу **Лукиной Юлии Сергеевны** на тему

«Кальцийфосфатные цементы для лечения септических воспалений и восстановления костной ткани», представленную на соискание ученой степени
доктора технических наук по специальности 2.6.14 Технология силикатных и
тугоплавких неметаллических материалов

1. Актуальность темы исследования

Из всего количества проводимых в мире хирургических процедур, почти в 18-20 % случаев используются остеопластические материалы и хирургические имплантаты на их основе. Инфицированные дефекты костей могут возникнуть в результате острых высокоэнергетических травм и хронических инфекционных заболеваний.

Диссертация Лукиной Ю.С. «Кальцийфосфатные цементы для лечения септических воспалений и восстановления костной ткани» представляет собой междисциплинарное исследование, посвященное разработке научных основ управления процессами, протекающими в многокомпонентных системах $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2 - \text{CaCO}_3 - \text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O} - \text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O} - \text{H}_2\text{O}$ и $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2 - \text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O} - \text{H}_2\text{O}$ с замещениями кальция на магний в исходном компоненте и дополнительно взаимодействующих с антибактериальными препаратами для создания медицинских изделий, применяемых в ортопедии и травматологии. Эти материалы отличаются биосовместимостью, биоактивностью и способностью стимулировать адгезию клеток, их пролиферацию и формирование новой костной ткани. Исследования в этой области являются перспективными в нашей стране и за рубежом.

Соискатель предлагает использовать для получения макропористых блоков, обладающих высоким остеокондуктивным потенциалом, обеспечивающим ангиогенез и сопутствующую остеоинтеграцию, низкотемпературную цементную технологию, позволяющую увеличить скорость резорбции и сохранить активность антибактериальных субстанций при их объемном инкорпорировании. Такая функционализация кальцийфосфатных цемента открывает широкие перспективы для пролонгированной локальной терапии, что особенно важно в лечении инфекционных осложнений и ускорения процессов восстановления костной ткани, а управление скоростью резорбции изменением исходного состава позволяет значительно повысить эффективность лечения и сократить сроки реабилитации пациентов. Таким образом, работа имеет большие фундаментальное и научно-практическое значение и вносит значительный вклад в развитие остеопластических материалов, предлагая инновационные решения для использования при лечении или профилактики различных заболеваний костной ткани.

2. Структура и содержание работы

Структурно диссертационная работа состоит из введения, 6 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.

Во введении обоснована актуальность и степень разработанности темы диссертации, сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость результатов работы, представлены методология и методы исследования в данной области.

Первая глава посвящена обзору литературных данных, в которых освещены результаты исследований и тенденции в области создания кальцийфосфатных цемента для восстановления дефектов и лечения различных заболеваний костной ткани. Рассмотрены основные причины поражения костной ткани и пути лечения, а также возможности использования кальцийфосфатных материалов для ее лечения.

Особое внимание уделено способам получения цемента и их свойствам, подробно рассмотрено влияние состава и свойств на биологическое поведение. Приведены сведения о возможных остеогенных ионных замещениях и влиянии добавок-модификаторов на свойства кальцийфосфатных цемента. Подробно рассмотрен вопрос использования материалов на основе цемента в качестве носителей функциональных субстанций, обеспечивая их выход в месте имплантации. Показано, в частности, что ранее в научной литературе не рассматривались вопросы образования цементного камня с широким диапазоном регулирования скорости резорбции за счет одновременно ионных замещений и образования высокорезорбируемых метастабильных фаз в составе цемента. На основании проведенного анализа литературных данных сформулирована цель диссертационной работы.

Во второй главе представлены характеристики и развернутое описание используемых в данной работе материалов, методов исследования, научного оборудования, а также способов синтеза исходных компонентов и получения цемента на их основе. Описаны методы исследования такие как рентгенофазовый анализ, ИК-спектроскопия, исследование растворимости образцов, исследование прочности, морфологии, антибактериальной активности и др.

В третьей главе представлены и обобщены экспериментальные данные по исследованию фазового состава цементного камня для системы $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2 - \text{CaCO}_3 - \text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O} - \text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O} - \text{H}_2\text{O}$. Исследовано влияние соотношений компонентов цемента на изменение состава и таких свойств конечного продукта как растворимость, механическая прочность, скорость схватывания, значения pH контактной среды и др. Здесь же приводятся результаты доклинических испытаний *in vivo* для некоторых составов цементного камня. Продемонстрирована высокая биосовместимость и регенеративная способность полученных цемента.

В четвертой главе представлены результаты исследования кинетики образования цементного камня при различных температурах и разработаны методы получения макропористых матриц на основе карбонатзамещенного гидроксиапатита. В качестве порообразователей были использованы парафин и гранулы полиэтиленгликоля, которые вводили в сухую цементную смесь. В результате удалось получить макропористые цементные матрицы с открытой пористостью, которые по данным доклинических исследований показали способность к костной регенерации при отсутствии воспалительных процессов.

Пятая глава посвящена разработке методов получения антибактериальных композиций на основе кальцийфосфатных цемента и исследованию их антибактериальных свойств. Здесь рассмотрены вопросы, связанные с взаимодействием антибиотиков с компонентами цементного камня, исследована скорость выхода антибиотиков из цементной матрицы и проведена оценка

эффективности антибактериальной активности на бактериях золотистого стафилококка, синегнойной палочки и кишечной палочки. Полученные результаты исследований антимикробной активности пористых кальцийфосфатных матриц в условиях доклинических испытаний на самцах крысы показали высокую терапевтическую эффективность при заживлении костного дефекта.

В шестой главе исследованы фазовый состав и свойства брушитно-ньюберитных цемента в зависимости от соотношения исходных компонентов. Показано в частности, что при увеличении содержания магния увеличивается скорость резорбции цемента благодаря более интенсивному растворению фазы ньюберита. Это в свою очередь позволяет регулировать скорость доставки фармацевтических субстанций, в частности, антибиотиков, инкорпорированных в цемент. На основании результатов проведенных доклинических исследований показаны перспективы использования брушитно-ньюберитных цемента в качестве носителей ванкомицина для лечения ортопедических инфекций. Установлено, что при имплантации в область дефекта кости с септическим воспалением ванкомицин-содержащих брушитно-ньюберитных цемента происходит снижение степени воспаления и некроза.

Седьмая глава посвящена клиническому применению кальцийфосфатных материалов, полученных по цементной технологии, в которой приводятся результаты успешного клинического использования антибактериальных гранул на основе карбонатзамещенного гидроксиапатита в ветеринарии в период май 2024 – апрель 2025 гг. в Сети Ветеринарных Центров «МЕДВЕТ» в связи с несостоявшимся остеосинтезом или при лечении костных патологий у собак и кошек. Медицинские изделия, полученные по разработанной технологии, прошли регистрацию в Росздравнадзоре (Регистрационное удостоверение на медицинское изделие №РНЗ 2017/5739 от 22.05.2017 г.).

Заключение диссертации систематизирует ключевые научные положения и обобщает полученные результаты. Оно формулирует четкие выводы относительно перспектив дальнейшего исследования рассматриваемых процессов и разработок. Рекомендации автора отражают современное состояние вопроса и указывают направления дальнейших научных изысканий. Заключение характеризует глубину теоретического анализа, полноту охвата тематики и адекватность выводов, сделанных на основании эмпирических данных. Формулировки носят объективный характер и подчеркивают важность дальнейших исследований в области создания функционализированных кальцийфосфатных цемента. Таким образом, заключение свидетельствует о высоком уровне научной компетенции автора и значимости проделанной работы для современного состояния науки и практики.

Автореферат соответствует тексту диссертации, а публикации автора полно и всесторонне отражают содержание рецензируемой работы.

3. Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность результатов работы обеспечена применением аттестованных измерительных приборов и апробированных методик, использованием взаимодополняющих методов исследования, комплексным подходом к анализу и интерпретации экспериментальных данных, воспроизводимостью результатов, применением статистических методов оценки погрешностей при обработке данных экспериментов. Необходимо заметить, что использованные в работе теоретические представления и подходы обоснованы и экспериментально подтверждены, в том числе в доклиническом исследовании на мелких лабораторных животных. Важным аспектом является согласованность представленных данных с существующими научными публикациями, что дополнительно укрепляет доверие к выполненным исследованиям. Следовательно, указанные результаты соответствуют уровню современной науки.

4. Научная новизна

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 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 $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2\text{--CaCO}_3\text{--Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2\cdot\text{H}_2\text{O--Na}_2\text{HPO}_4\cdot 12\text{H}_2\text{O--H}_2\text{O}$, определен механизм управления скоростью резорбции цементного камня.

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 $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2\text{--CaCO}_3\text{--Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2\cdot\text{H}_2\text{O--Na}_2\text{HPO}_4\cdot 12\text{H}_2\text{O--H}_2\text{O}$.

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

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 $\text{Ca}_x\text{Mg}_{(3-x)}(\text{PO}_4)_2$ ($x=0-3$).

5. Теоретическая значимость

Расширены представления о закономерностях формирования метастабильных фаз и ионных замещений в составе цементного камня, полученного в системе $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2 - \text{CaCO}_3 - \text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O} - \text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O} - \text{H}_2\text{O}$, 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 матриц с объемом инкорпорированными антибактериальными веществами, позволяющий сохранить активность субстанций, внедрение которого вносит значительный вклад в развитие локальных систем доставки лекарственных средств.

6. Практическая значимость

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

2. Разработаны диаграммы состав-свойство для цементной системы $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2 - \text{CaCO}_3 - \text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O} - \text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O} - \text{H}_2\text{O}$, 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 $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2 - \text{CaCO}_3 - \text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O} - \text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O} - \text{H}_2\text{O}$, 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 представлена 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. Разработан диапазон составов высокорезорбируемых брушитно-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.

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

7. Значимость полученных результатов для развития соответствующей отрасли науки

Исследование представляет собой важный вклад в развитие синтетических остеопластических материалов, а именно кальцийфосфатных цементов путем расширения представления о закономерностях формирования метастабильных фаз и ионных замещений в составе цементного камня, полученного в системе $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2 - \text{CaCO}_3 - \text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O} - \text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O} - \text{H}_2\text{O}$, что позволяет управлять биологическим поведением кальцийфосфатных цементов. Закономерности, полученные при исследовании условий формирования цементов, а также всестороннее исследование их свойств, в частности скорости резорбции и выхода антибактериальных препаратов открывает перспективы расширения линейки биологически активных кальцийфосфатных цементов с заранее заданными свойствами.

В ходе выполнения диссертационной работы разработаны научные основы управления свойствами биологически активных цементов на основе детального изучения в рамках парадигмы «состав-структура-технология-свойства», для последующего использования в области травматологии и ортопедии. Разработанная технология создания макропористых блоков с возможностью сохранения активности объемно инкорпорированных функциональных субстанций, позволит расширить линейку остеопластических материалов для лечения различных костных патологий (остеопороз, опухоль) при использовании соответствующих клиническому случаю функциональных веществ.

Диссертация Лукиной Юлии Сергеевны имеет большое значение для травматологии, ортопедии, поскольку предлагает новые решения для регулирования скорости резорбции имплантата с целью использования у пациентов и в локациях с различным остеогенным потенциалом с возможностью пролонгированного выделения лекарственных средств. Особо следует подчеркнуть, что итогом этой работы стало внедрение в производство технологии получения кальцийфосфатных цемента и медицинских изделий на их основе, с получением разрешения 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».

Дальнейшие исследования в этом направлении могут привести к разработке новых поколений синтетических остеопластических материалов, что соответствует современным тенденциям российского здравоохранения.

8. Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Предложенные в работе составы кальцийфосфатных цемента и технологии получения медицинских изделий на их основе могут быть использованы на соответствующих предприятиях-изготовителях имплантируемых медицинских изделий и могут применяться в медицинских центрах по оказанию высокотехнологичной медицинской помощи, лечебно-профилактических учреждениях, оказывающие специализированные виды помощи в области травматологии, ортопедии.

Экспериментальные результаты представляют интерес для специалистов в области технологии силикатных и тугоплавких неметаллических материалов, используемых в медицине, и могут быть рекомендованы к использованию в организациях и научных центрах, занимающихся междисциплинарными исследованиями в области биомедицины, таких как Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Институт металлургии и материаловедения им. А.А. Байкова РАН, Институт химии силикатов имени И.В. Гребенщикова РАН, Научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р. Р. Вредена, Иркутский научный центр хирургии и травматологии, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова и другие. Материалы диссертации могут быть использованы для учебных курсов, связанных с изучением физико-химических основ получения керамических материалов для биомедицинского применения в таких высших учебных заведениях, как МГУ им. М.В. Ломоносова, РХТУ им. Д.И. Менделеева, ДВФУ, НИТУ МИСИС и др.

9. Замечания и рекомендации

1. К сожалению, в рамках поставленной цели исследований не рассматриваются инъекционные составы цемента, что находится в русле тенденций на развитие малоинвазивной медицины, хотя публикации по этой теме у автора работы имеются.

2. Стр. 292. За счет чего увеличение размера кристаллов увеличивает адсорбцию и соответственно, чем объясняется, что десорбция ванкомицина с крупных кристаллов ньюберита более длительна (стр. 290) если речь идет о хемосорбции. Имеет ли смысл говорить о десорбции при использовании высокорезорбируемых цемента. Хорошо бы сравнить динамику резорбции цементной матрицы с динамикой выхода антибиотика.

3. На стр. 228 диссертации сказано «...содержат положительно заряженные ионы Ca^{2+} , которые могут образовывать водородные связи с отрицательно заряженными функциональными группами антибиотиков». Это утверждение противоречит определению водородной связи.

4. На всех рисунках ИК-спектров вместо волновых чисел указана длина волны в обратных сантиметрах.

5. В тексте диссертации встречаются повторы, в частности текст на стр. 193-194 повторяет текст литературного обзора.

6. Имеются также некоторые опечатки, например: Стр. 30 «1,8 ионов Ca^{2+} ». Стр. 155, 185 «додекагидрата натрия».

10. Заключение

Диссертационная работа Лукиной Ю.С. является законченным, цельным научным исследованием, выполненным на высоком теоретическом и экспериментальном уровне. Диссертация написана логично, хорошим литературным языком и содержит всю необходимую информацию для понимания смысла работы и оценки её значимости. Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации.

Результаты исследований, представленные в диссертационной работе, опубликованы в 27 статьях в отечественных и зарубежных рецензируемых научных изданиях, входящих в перечень изданий, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований, 5 патентах РФ на изобретения, 34 тезисах докладов, что отвечает требованиям, установленным для докторских диссертаций.

Диссертационная работа Лукиной Юлии Сергеевны выполнена в рамках перспективного научного направления, ориентированного на разработку методов улучшения качества жизни. Результаты исследований, проведенных диссертантом, имеют важное фундаментальное и научно-практическое значение, так как позволяют создавать материалы с заданными свойствами, перспективные для использования при лечении или профилактики различных заболеваний костной ткани.

Представленная диссертация «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, экономические или технологические решения, внедрение которых вносит значительный вклад в развитие страны и повышение ее обороноспособности, 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.

Отзыв на диссертационную работу Лукиной Ю.С. был рассмотрен и одобрен на заседании расширенного семинара лаборатории переработки минерального сырья ФГБУН Институт химии ДВО РАН 27 ноября 2025 г. Протокол №3.

Отзыв составлен д.х.н., профессором, главным научным сотрудником ФГБУН Институт химии ДВО РАН Медковым Михаилом Азарьевичем.

Доктор химических наук по
специальности 02.00.04 – Физическая
химия, профессор, главный научный
сотрудник ИХ ДВО РАН



подпись

Медков Михаил
Азарьевич

ФИО

Сведения о ведущей организации:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химии
Дальневосточного отделения Российской академии наук (ИХ ДВО РАН)

Адрес: 690022, Россия, г. Владивосток, пр. 100-летия Владивостока, 159

E-mail: hemi@ich.dvo.ru , referent@ich.dvo.ru

Тел.: +7(423) 2-311-889, +7(423) 2-312-590

Сайт: <http://ich.dvo.ru>

Подпись д.х.н., профессора Медкова Михаила Азарьевича заверяю

Ученый секретарь ИХ ДВО РАН

к.х.н. Маринин Д.В.



подпись