

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора

Мураева Александра Александровича

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 представлена диссертация объемом 394 страницы машинописного текста, состоящая из введения, 7 глав, выводов, списка цитируемой литературы, включающего 379 наименований, и содержит 72 таблицы, 156 рисунков и 2 приложения.

Актуальность темы исследования

Представленное исследование посвящено актуальной проблеме разработки и функционализации остеопластических кальцийфосфатных материалов, которые играют важную роль в современной реконструктивной хирургии травматологии и ортопедии, способствуя восстановлению костных дефектов, вызванных травмами, заболеваниями или хирургическими вмешательствами, обеспечивая в том числе локальную доставку функциональных веществ.

Рынок остеопластических материалов демонстрирует устойчивый рост, и особую актуальность эта тема приобретает в условиях увеличения числа высокоэнергетических травм, включая те, что получены в ходе специальных военных операций, что требует разработки более эффективных и совершенных решений.

Автор подчеркивает, что преимуществом разрабатываемых кальцийфосфатных цементов является широкий диапазон изменения свойств, влияющих на скорость выделения функциональных веществ и восстановления костной ткани, регулирование которых представляет собой фундаментальные задачи, на решение которых направлена работа.

Таким образом, данное исследование актуально и направлено на развитие технологии создания синтетических остеопластических материалов, способствуя повышению эффективности лечения и реализации стратегических задач современной медицины.

Степень разработанности темы исследования

Работы по улучшению физико-механических и биологических свойств, формам и способам применения материалов на основе кальцийфосфатных цементов ведутся с 1983 г., когда они были предложены в качестве заменителей костной ткани, и в настоящее время сосредоточены на функционализации биологически активными веществами.

В международных базах научной литературы отсутствуют исследования по управлению резорбцией через изменение концентраций компонентов в

многокомпонентных системах; по созданию макропористых матрикс с инкорпорированными функциональными субстанциями и слабо изучены закономерности высвобождения активных веществ в зависимости от состава, что было выявлено автором по результатам проведенного аналитического обзора.

Научная новизна заключается в том, экспериментальные результаты, представленные в диссертации, расширяют представления об образовании и влиянии метастабильных фаз и ионных замещений в единой цементной системе на биологическое поведение и свойства конечного продукта, позволяя управлять скоростью резорбции, что является одним из наиболее значимых характеристик в реконструктивной хирургии. Доказано, что управление резорбцией, макропористостью кальцийфосфатных материалов позволяет влиять на кинетические особенности выхода антибактериальной субстанции, с учетом вклада химической природы антибиотика в антимикробную эффективность материалов, полученных по цементной технологии.

Теоретическая и практическая значимость исследования заключается в расширении представлений о закономерностях формирования метастабильных фаз и ионных замещений в цементном камне, подтверждающих гипотезу о возможности целенаправленного управления биологическим поведением кальцийфосфатных цемента, и технологических особенностях, позволяющих получать макропористые матриксы с объёмно инкорпорированными антибактериальными субстанциями, сохраняющими свою активность, что вносит значительный вклад в развитие современных медицинских технологий, направленных на лечение и профилактику септических заболеваний костной ткани.

В рамках работы разработаны составы в двух цементных системах: гидрок시아патитной и бруситно-ньюберитной. Разработана диаграмма состав-свойство для гидрок시아патитной цементной системы и составы кальцийфосфатных цемента, позволяющие управлять свойствами материала для клинического применения. Созданы антимикробные материалы с регулируемым высвобождением антибиотиков, эффективные при лечении и профилактике септических воспалений костной ткани, в том числе в локациях с высоким остеогенным потенциалом. Разработана технология получения макропористых матриксов с контролируемым выходом лекарственных веществ, подтверждена их биосовместимость и эффективность в условиях воспалений. Получено регистрационное удостоверение на медицинские имплантаты "Нео-Ост-Кальций", которые успешно применяются в ветеринарной практике, подтверждая их перспективность для медицины.

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. Используемые в работе теоретические представления и подходы обоснованы, их адекватность экспериментально подтверждена.

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертационная работа соискателя Лукиной Ю.С. соответствует требованиям ГОСТ Р 7.0.11-2011 «Диссертация и автореферат диссертации. Структура и правила оформления».

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

В первой главе проанализированы современные достижения в области кальцийфосфатных цементах для восстановления костной ткани, рассмотрены причины ее поражения, методы лечения, а также концепции создания цементах и их функционализации. Особое внимание уделено влиянию состава на свойства, биологическое поведение материалов и возможности их использования как носителей функциональных субстанций.

Во второй главе описаны методы синтеза исходных компонентов и получения цементах, а также методы исследования *in vitro* и *in vivo*.

Третья глава посвящена разработке составов кальцийфосфатных цементах в многокомпонентной 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 анализу их фазового состава, а также изучению физико-химических свойств и биологического поведения. Биологические исследования *in vivo* подтвердили высокую биосовместимость и костную регенерацию у всех составов. Наиболее выраженная резорбция и формирование зрелой костной ткани отмечались у составов с высоким содержанием ДКФД и карбонатных групп, которые оказывает влияние на физико-механические и физико-технические свойства материалов.

Четвёртая глава посвящена разработке макропористых кальцийфосфатных матриц с использованием органических порообразователей. Исследовано влияние температуры и дисперсности частиц на кинетику гидратации и прочность цементного камня. Показано, что полиэтиленгликоль позволяет формировать равномерную пористость без изменения полноты протекания реакции и прочности цементного камня, в то время как парафин снижает эти параметры. Доклинические испытания *in vivo* подтвердили биосовместимость матриц и их способность стимулировать костную регенерацию.

Пятая глава посвящена разработке кальцийфосфатных материалов как систем доставки антибактериальных веществ для лечения септических воспалений костной ткани. Исследовано взаимное влияние антибактериальных субстанций и кальцийфосфатной матрицы. Установлено, что фосфомицин снижает прочность и обеспечивает краткосрочный антибактериальный эффект, тогда как рифампицин и ванкомицин демонстрируют пролонгированное действие, не влияя на кальцийфосфатную матрицу. Доклинические исследования *in vivo* подтвердили эффективность антибиотикосодержащих резорбируемых матриц: они снижают воспаление, стимулируют остеогенез. Разработанная технология получения макропористых блоков позволяет контролировать высвобождение антибиотиков, сохраняя их активность в процессе производства.

Шестая глава посвящена разработке высокорезорбируемых бруштитно-ньюберитных цементов с регулируемой скоростью деградации и способностью выступать в качестве носителей антибактериальных веществ. Исследованы закономерности формирования фазового состава и кинетики резорбции в зависимости от содержания магния. Показано, что увеличение доли магния увеличивает количество ньюберита в конечном составе, снижает пористость и влияет на морфологию кристаллов, что определяет скорость высвобождения антибиотиков. Разработанные цементы сохраняют прочность на уровне спонгиозной кости и обеспечивают высокую скорость высвобождения ванкомицина, что подавляет инфекцию на начальных этапах. Доклинические исследования *in vivo* продемонстрировали высокую биосовместимость и скорость резорбции материалов со стимуляцией костной регенерации для эффективного лечения септических воспалений костной ткани в локациях с высоким остеогенным потенциалом.

Седьмая глава посвящена успешному клиническому применению в ветеринарной практике для лечения несостоявшегося остеосинтеза и костных патологий у животных кальцийфосфатных материалов, разработанных по цементной технологии и содержащих ванкомицин. Результаты показали частичную резорбцию материала, активное образование костно-хрящевого регенерата и отсутствие воспаления. Внесение в производство технологии получения кальцийфосфатных цементов и медицинских изделий на их основе подтверждается 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. *In vivo* эксперименты включали имплантацию цементов в костные дефекты для изучения их резорбции, интеграции с тканью, антибактериальной активности и остеогенеза, доклинические исследования на моделях с гнойно-септическими воспалениями, где оценивается корреляция с *in vitro* данными. Установлена зависимость поведения цементов *in vivo* от фазового состава. Материалы показывают регулируемую резорбцию, пролонгированное высвобождение антибиотиков без отрицательного влияния на биосовместимость. Подтверждена эффективность в профилактике и лечении инфекций и стимуляции костной регенерации в зонах с высоким остеогенным потенциалом. Корреляция *in vitro/in vivo* данных позволяет прогнозировать биологическое поведение.

Заключительная часть диссертационной работы обобщает основные результаты исследований и формулирует главные выводы, которые касаются как теории, так и практики создания кальцийфосфатных цементов для лечения септических воспалений и восстановления костной ткани.

Замечания и рекомендации по диссертации и автореферату:

1. В разделе 4.2.1 при доклинической оценке составов при подкожной имплантации проводилась только макроскопическая оценка областей имплантации, что не может достоверно отразить все процессы, происходящие в имплантатах различного состава и различия в них при взаимодействии с мягкими тканями,

которые возможно было проанализировать по результатам гистологического исследования.

2. Высокая растворимость цементного камня разных составов точек сечений ТКФ70 и ТКФ60 диаграммы по сравнению с составами точек сечения ТКФ80 была доказана в экспериментах *in vitro*. Однако *in vivo* изменение скорости резорбции подтверждено только у составов фигуративной точки 5 (5.80, 5.70 и 5.60) указанных трех сечений диаграммы. Корреляция результатов, полученных в экспериментах *in vitro* и *in vivo* для других составов требует подтверждения.

Приведенные замечания **не противоречат** установленным общеизвестным научным фактам и **не оказывают влияния** на положительное впечатление о работе.

В плане дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. Как фазовый состав цементного камня влияет на скорость резорбции и биологическое поведение кальцийфосфатных материалов в *in vivo* моделях гнойно-септических воспалений костной ткани?

3. В каких аспектах подтверждена эффективность брушито-ньоберитных цемента для лечения и профилактики гнойно-септических воспалений в *in vivo* доклинических исследованиях, включая влияние на остеогенез и сокращение сроков восстановления?

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным положением о присуждении ученых степеней

Диссертация Лукиной Юлии Сергеевны на тему «Кальцийфосфатные цементы для лечения септических воспалений и восстановления костной ткани» является завершенной научно-квалификационной работой, отличающаяся актуальностью и внутренним единством, 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 выполнена самостоятельно, исключается плагиат или заимствование чужих результатов. Данные, представленные в диссертации, оригинальны и заслуживают доверия. Вся теоретическая база подтверждена серией экспериментов, позволивших верифицировать выдвинутые гипотезы и подтвердить справедливость полученных выводов. Представленные в работе результаты принадлежат Лукиной Ю.С., они оригинальны, достоверны и отличаются научной новизной теоретической и практической значимостью.

Диссертация Ю.С. Лукиной «Кальцийфосфатные цементы для лечения септических воспалений и восстановления костной ткани» является завершенной 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.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, профессор
(специальность 3.1.7. Стоматология (Медицинские науки)),
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»,
профессор кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии.
Адрес: 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
Телефон: +7-903-711-02-46
E-mail: muraev_aa@pfur.ru
Сайт: <https://rudn.ru/>


подпись

Мураев Александр Александрович

«24» 12 2025 г.

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


подпись

Мураев Александр Александрович

Подпись д.м.н., профессора Мураев Александр Александрович заверяю:

Ученый секретарь
Ученого совета МИ РУДН
имени Патриса Лумумбы
кандидат фармацевтических наук,
доцент



Т.В. Максимова