

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора химических наук, доцента

Дейнеко Дины Валерьевны

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

Актуальность темы исследования

Синтез и изучение фосфатов кальция с различными структурами и цементов на их основе представляет собой практически важное направление материаловедения, поскольку расширяет современные представления о физико-химических свойствах этого обширного класса материалов и дает ценную информацию, необходимую для целенаправленного создания новых функциональных синтетических остеопластических материалов, отвечающих ключевым вызовам современной медицины и материаловедения. Диссертационная работа Лукиной Ю.С. посвящена установлению влияния состава на физические и биоактивные свойства, а также функционализации кальцийфосфатных цементов на основе карбонатсодержащего гидроксиапатита и брушита.

Кальцийфосфатные цементы, как и прочие материалы на основе фосфатов кальция, характеризуются исключительной биосовместимостью, остеокондуктивными свойствами и способностью к резорбции. Перспективность использования цементов заключается в возможности быстрого и персонализированного устранения дефекта костной ткани, а также функционализации этих материалов, в том числе, антибактериальными веществами. Пролонгированный выход антибактериальных веществ из кальцийфосфатных матриц позволяет снизить риск воспалительных осложнений при лечении костных патологий. Диссертационная работа Лукиной Ю.С., несомненно, является актуальной, ввиду возможности обеспечения регенерации костной ткани и повышения терапевтической эффективности лечения травм и болезней костной системы.

Диссертационная работа **Лукиной Юлии Сергеевны** – это тщательное многолетнее исследование, состоящее из нескольких блоков, а именно – синтез и изучение цементов на основе карбонатсодержащего гидроксиапатита, блок исследований, посвященный брушитно-ньюберитным цементам, и, наконец, – использование цементных матриц, как систем доставки антибактериальных субстанций. Данное исследование направлено на поиск оптимального состава

кальцийфосфатных материалов, полученных по цементной технологии для обеспечения контролируемой резорбции и стимуляции остеогенеза. Результаты работы могут быть использованы в клинической практике для улучшения исходов костнопластических операций, сокращения сроков реабилитации пациентов.

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».

Диссертационная работа соискателя Лукиной Ю.С. изложена на 394 страницах. Работа содержит 156 рисунка, 72 таблицы и 2 приложения. Диссертационная работа включает в себя следующие разделы: список используемых обозначений и сокращений, список терминов и определений, введение, 7 глав, заключение, основных выводов и списка литературы.

Во введении обоснована актуальность, степень разработанности темы диссертационной работы, теоретическая и практическая значимость, научная новизна, методология работы, определены цели и задачи, а также положения, выносимые на защиту.

Первая глава посвящена обзору современных научных данных и практических разработок в области кальцийфосфатных цемента для целей регенеративной медицины. Описываются строение и процессы, происходящие в костной ткани, в том числе, требующие применения остеопластических материалов, включая использование кальцийфосфатных цемента. Рассматривается получение и свойства кальцийфосфатных цемента, в том числе, коммерческих составов, а также способы изменения свойств цемента путем внесения добавок-модификаторов и различных ионных замещений в структурах апатита и брусита.

Особое внимание уделяется функционализации цемента антибактериальными субстанциями для лечения или профилактики различных заболеваний костной ткани и факторы, влияющие на релиз. Приводятся математические модели определения кинетики высвобождения лекарственных средств. Проведен анализ литературы исследований по цементам, как носителям лекарственных и биоактивных веществ, обеспечивающих их локальное высвобождение непосредственно в зоне имплантации. Из данной главы диссертант формулирует цели и задачи работы.

Во второй главе представлены характеристики исходных материалов, методы исследования кальцийфосфатных цемента и методология проведения исследований.

Третья глава посвящена синтезу карбонатзамещенного гидроксиапатитового цемента в системе $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2 - \text{CaCO}_3 - \text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O} - \text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O} - \text{H}_2\text{O}$, при разных массовых долях $\alpha\text{-ТКФ}$, и исследованию состава и свойств цементного

камня. Обосновывается возможность регулирования скорости резорбции за счет количества образующейся в системе фазы дикальцийфосфат дигидрата, замещением $\text{PO}_4^{3-} \rightarrow \text{CO}_3^{2-}$ в гидроксиапатите и наличием исходного CaCO_3 в качестве наполнителя в цементном камне. Выполнен анализ фазового состава в четырехкомпонентной системе, обобщаются закономерности влияния состава на свойства цементного камня. Приводятся результаты доклинических исследований *in vivo* с использованием лабораторных животных, и определяется зависимость скорости резорбции в организме от исходного состава и растворимости цементного камня.

В четвертой главе представлена разработанная технология получения макропористых матриц на основе карбонатзамещенного гидроксиапатитового цемента в системе $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2 - \text{CaCO}_3 - \text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O} - \text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O} - \text{H}_2\text{O}$, основанная на сохранности функциональных веществ при использовании материала в качестве системы доставки. Установлено влияние температуры, размера частиц исходного $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ и наличия порообразователя на процесс гидратации и полноту протекания реакции. Изучается изменение свойств матрикса от вводимых и впоследствии экстрагированных органических гранулярных наполнителей (парафина, полиэтиленгликоля).

Пятая глава посвящена использованию кальцийфосфатных цемента, как системам доставки антибактериальных субстанций для лечения септических воспалений костной ткани. Изучаются механизмы адсорбции и влияния антибактериальных веществ на процесс твердения и структуру цемента. Анализируются физико-химические и механические характеристики материалов, а также кинетика высвобождения антибиотиков. Изучается поведение материала в организме и скорость резорбции. Результатами микробиологических и медико-биологических исследований подтверждена антибактериальная активность инкорпорированных веществ до 23 сут. и эффективность цементных матриц в лечении септических воспалений костной ткани.

В шестой главе приводятся результаты разработки высокорезорбируемых брушитно-ньюберитных цемента с регулируемой скоростью резорбции. Описывается синтез цемента на основе системы с замещением $\text{Ca}^{2+} \rightarrow \text{Mg}^{2+}$ в прекурсор – ортофосфате со структурой β -ТКФ. Исследуется влияние соотношения ионов $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ на фазовый состав, структуру и свойства цемента. Изучено поведение материалов в условиях *in vivo*, включая модели септических воспалений. Выявлены закономерности свойств и кинетических особенностей резорбции и релиза антибактериальных субстанций от количества ньюберита в брушитно-ньюберитных цементах.

Седьмая глава посвящена клиническому использованию антибактериальных гранул на основе карбонатзамещенного гидроксипатита в ветеринарии в качестве остеопластического материала для заполнения дефектов. Показано, что материал стимулирует формирование новообразованной костной ткани и предотвращает септические воспаления. Медицинское изделие, являющееся результатом данной работы, было успешно зарегистрировано в Росздравнадзоре (№РНЗ 2017/5739).

Заключение диссертации систематизирует результаты всех проведенных исследований и формулирует главные выводы. Глава объединяет данные о синтезе, свойствах, функционализации и доклинических испытаниях разработанных материалов.

Автореферат и опубликованные работы соответствуют тематике исследования и отражают основное содержание диссертации.

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность результатов работы 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. Привлечение комплекса методов позволяет последовательно устанавливать взаимосвязь между составом исходной системы фосфатов, фазовым составом цемента и наблюдаемыми свойствами. Результаты исследований были представлены на международных и всероссийских конференциях, в научных рецензируемых журналах.

Научная новизна

Проведен синтез и всестороннее физико-химическое исследование серий цементов в системе $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2 - \text{CaCO}_3 - \text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O} - \text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O} - \text{H}_2\text{O}$, установлена зависимость фазового состава цементного камня от исходного соотношения компонентов в смеси, 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 $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2 - \text{CaCO}_3 - \text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O} - \text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O} - \text{H}_2\text{O}$, определены механизмы 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 $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2 - \text{CaCO}_3 - \text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O} - \text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O} - \text{H}_2\text{O}$.

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. Показано, что природа порообразователя и условия гидратации, определяют свойства макропористых матриксов. Доказано, что управление резорбцией, макропористостью кальцийфосфатных цементов позволяет влиять на кинетические особенности выхода антибиотиков.

Установлено, что скорость резорбции брушитно-ньюберитных высокорезорбируемых цементов переменного состава и выхода антибиотика для лечения септических воспалений костной ткани определяется соотношением ионов $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ в прекурсор $\text{Ca}_x\text{Mg}_{(3-x)}(\text{PO}_4)_2$ ($x = 0-3$) и, соответственно, соотношением фаз брушит/ньюберит.

Научная новизна подтверждается 5 патентами РФ и зарегистрированным медицинским изделием.

Теоретическая значимость

В работе расширены представления о закономерностях формирования метастабильных фаз и ионных замещений в составе цементного камня, полученного в системе $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2 - \text{CaCO}_3 - \text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O} - \text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O} - \text{H}_2\text{O}$. Автором подтверждена гипотеза о возможном управлении биологическим поведением кальцийфосфатных цементов. Показано, что изменение концентраций исходных компонентов системы влияет на фазовый состав конечного продукта. Установлено, что увеличение метастабильных фаз и ионных замещений в котором ведет к повышению резорбируемости и скорости восстановления костной ткани.

Лукиной Ю.С. получены новые данные и обоснованы теоретические гипотезы для создания макропористых матриксов с объемно инкорпорированными антибактериальными веществами. Данная технология позволяет сохранить активность субстанций, внедрение которой вносит вклад в развитие локальных систем доставки лекарственных средств.

Практическая значимость

1. На основании полученных данных в цементной системе $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2 - \text{CaCO}_3 - \text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O} - \text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O} - \text{H}_2\text{O}$ разработана фазовая диаграмма состава, 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 цемента с регулируемой скоростью высвобождения антибактериальной субстанции.

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 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.

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.

Замечания и рекомендации

Стоит отметить, что диссертация и автореферат хорошо оформлены, иллюстрации отражают суть изложенного экспериментального материала.

Оценивая диссертационную работу Лукиной Ю.С. в целом положительно, хотелось бы получить от автора пояснения по следующим вопросам и замечаниям.

1) В работе утверждается об образовании кальцийдефицитного гидроксиапатита. Каковы механизмы образования данной фазы и компенсации заряда? Какая катионная позиция в данной структуре является дефицитной?

2) Как проводили количественный фазовый анализ в сериях карбонатсодержащих гидроксиапатитовых цементов? Метод корундовых чисел предназначен для хорошо закристаллизованных веществ. Однако, приведенные картины рентгеновской дифракции соответствуют образцам с малыми областями когерентного рассеяния (рис. 3.3, 3.4, 3.37, 3.38, 3.43, 3.44, 4.5 и т.д.), что будет вносить большую погрешность в определение фазового состава. Можно ли сравнить эти данные с результатами по количественному анализу с применением метода Ритвельда.

3) Исходя из представленных картин рентгеновской дифракции, очевидна многофазность получаемых цементов (рис. 3.4, 3.44). Автор приводит данные по суммарному содержанию фаз со структурой апатита, а также идентифицирует фазу ДКФД (в диапазоне от 10 до 28 мас.%), игнорируя присутствие других фаз, в том числе β -ТКФ, который, как указывалось на с. 90, содержится в количестве 13% в исходном прекурсор, содержащим α -ТКФ, что кажется значащей величиной. При этом эмпирические формулы в Таблице 3.4 приводятся с точностью до третьего знака после запятой, что не имеет физического смысла. Стоит также отметить и избыточную точность при определении фазового состава: по приведенным данным невозможно определить содержание фаз с точностью до десятых.

4) В Таблице 6.9. приводятся данные о рентгеноконтрастности цементных образцов. Исходные данные достигают порядка 1800 Н.У. С чем связана такая высокая рентгеноконтрастность, сопоставимая с цементами, содержащими рентгеноконтрастные агенты (например, BaSO_4), учитывая, что в составе образцов нет тяжелых элементов?

5) Как обосновывается выбор составов цементов фигуративных точек 3, 5 и 8 для проведения доклинических исследований *in vivo* (раздел 3.3.).

6) Автору не удалось избежать отдельных терминологических неувязок и не совсем точных формулировок, к чести диссертанта, их очень немного: на с. 45 прочность цементного камня описывается «переплетением кристаллов», а пористость – «пустотами в запутанной кристаллической матрице». В работе присутствует следующее утверждение: «Пики β -ТКФ совпадают с пиками гидроксиапатитовых фаз (рисунок 3.3 и 3.43)»? Однако, дифракционные картины фаз со структурами β -ТКФ и апатита хорошо различимы. Автору стоит дать пояснение этой формулировки.

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

Заключение

Представленная диссертация Лукиной Ю.С. на тему «Кальцийфосфатные цементы для лечения септических воспалений и восстановления костной ткани», представленная на соискание ученой степени доктора технических наук по специальности 2.6.14. – Технология силикатных и тугоплавких неметаллических материалов, является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований изложены новые научно обоснованные технические, технологические или иные решения, внедрение которых вносит значительный вклад в развитие страны, а именно, разработаны кальцийфосфатные цементы для лечения септических воспалений и восстановления костной ткани. Достоверность полученных результатов обеспечена применением комплекса взаимодополняющих методов исследования, статистической обработкой данных, хорошей воспроизводимостью экспериментов и их согласием с известными литературными данными. Новизна научных положений, выводов и практической значимости не вызывает сомнений. Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне с использованием современных экспериментальных и теоретических методов исследования. Актуальность темы диссертации обусловлена разработанными методиками получения остеопластических материалов, обладающими антибактериальными свойствами, установленными закономерностями между составом, структурой и биоактивными свойствами, доказано влияние состава и структуры цементного камня на скорость резорбции и выхода антибиотика для лечения и профилактики гнойно-септических воспалений костной ткани в областях с высоким остеогенным потенциалом. Полученные Лукиной Ю.С. данные имеют высокую практическую значимость, что подтверждается патентами РФ и зарегистрированным медицинским изделием, применяемым в ветеринарных клиниках для лечения и восстановления костной ткани у домашних животных.

Основные положения и выводы диссертации нашли отражение в 27 публикациях в рецензируемых отечественных и зарубежных журналах, входящих в базы Scopus, WoS, РИНЦ, а также в докладах на профильных конференциях. Текст диссертации и автореферат соответствуют друг другу.

Диссертация написана ясным научным языком, ее структура логична и соответствует поставленным задачам. Имеющиеся в работе отдельные замечания носят уточняющий характер и не снижают общую ценность работы.

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 химических наук, доцент

(1.4.15. Химия твердого тела),

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Адрес: 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1.

Телефон: + 7 (495) 939-10-00

E-mail: info@rector.msu.ru

Сайт: https://msu.ru


ПОДПИСЬ

Дейнеко Дина Валерьевна

«01» февраля 2026 г.

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


ПОДПИСЬ

Дейнеко Дина Валерьевна

Подпись д.х.н., доцента Дейнеко Дины Валерьевны заверяю

И.о. декана химического факультета МГУ
профессор, д.х.н.




С.С. Карлов