



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии
имени академика Г.А. Илизарова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации
ФГБУ «НМИЦ ТО имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России
6, ул. М. Ульяновой, г. Курган, 640014, Россия
Тел. (352 2) 45-47-47, факс (3522) 45-40-60, 45-45-05
E-mail: office@ilizarov.ru, Internet: www.ilizarov.ru

08 ФЕВ 2024

На №

№

от

2111

УТВЕРЖДАЮ:

Директор ФГБУ «НМИЦ ТО
имени академика Г.А. Илизарова»
Минздрава России,

Д.М.Н. 2

А.В. Бурцев

«02» февраля 2024 года

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

**федерального государственного бюджетного учреждения
"Национальный медицинский исследовательский центр
травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова"
Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-
практической ценности диссертации Меликовой Регины
Энверпашаевны на тему: «Эффективность применения полимерных
гидрогелей, импрегнированных антибактериальными препаратами,
при хроническом остеомиелите (экспериментальное исследование)»,
представленную к защите на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук по специальности 3.1.8. - травматология и
ортопедия**

Актуальность темы исследования. Лечение хронического остеомиелита остается одной из актуальнейших проблем травматологии и ортопедии. За последние десятилетия отмечается рост заболеваемости остеомиелитом, что прежде всего связано с увеличением числа высокоэнергетических травм, вследствие дорожно-транспортных происшествий, военных действий, техногенных и природных катастроф, а также возросшей хирургической активностью. Несмотря на совершенствование технического оснащения и расширения оперативных методик в борьбе с хроническим остеомиелитом, количество неудовлетворительных исходов лечения по-прежнему сохраняется на достаточно высоком уровне, что влияет на качество жизни пациента в сторону ухудшения, способствует его инвалидизации и увеличивает затраты государства.

Существует единый подход к оперативному лечению ортопедической инфекции, который включает в себя радикальную хирургическую санацию, системную и местную антибактериальную терапию, и адекватное

дренирование операционной раны. Одним из вариантов доставки антибактериального препарата в зону санации являются депо-системы. Костный цемент на основе полиметилметакрилата (ПММА) наиболее изучен и распространен в медицинской практике, но этот материал не может считаться оптимальным ввиду ряда недостатков (короткий промежуток и недостаточное выделение антибактериальных препаратов, развитие нестабильности, возможность формирования на поверхности биопленок, необходимость удаления со временем). Поэтому поиск новой депо-системы, несомненно, является актуальным, чему посвящена данная диссертационная работа.

Научная новизна и практическая значимость. Научная новизна данной диссертационной работы не вызывает сомнений и заключается в разработке новой биodeградируемой локальной транспортной системы, на основе ненасыщенных производных поливинилового спирта, которая обладает всеми необходимыми свойствами для оптимальной депо-системы комплексом. Поэтапно проведенными *in vitro* исследованиями показаны контролируемое высвобождение импрегнированных антибактериальных агентов из гидрогелевой матрицы и доказаны ее многократно превосходящие элюзионный и противомикробный потенциалы по сравнению с костным цементом на протяжении длительного периода времени. В *in vivo* исследовании на кроликах продемонстрировано достоверное эффективное стойкое подавление хронического остеомиелита и отсутствие негативного влияния на костную ткань по сравнению с ПММА.

Полимерный гидрогель за счет своих свойств позволяет использовать неограниченный спектр антибиотиков для импрегнации, что позволит улучшить исходы лечения инфекционных осложнений. Простая техника изготовления и отсутствие необходимости в повторном оперативном вмешательстве значительно сократят длительность операции и экономические затраты соответственно.

Полимерный гидрогель, как депо-система для доставки антибиотиков в очаг инфекции, обладает всеми перспективами дальнейшего его применения в клинической практике при лечении остеомиелита. Более того, данная локальная транспортная система в перспективе может быть применена и в целях предупреждения развития инфекционных осложнений. Все выше сказанное свидетельствует о том, что предложенная депо-система на основе полимерного гидрогеля потребует в дальнейшем изучения в клинических условиях.

Оценка структуры и содержания работы. Диссертация Меликовой Регины Энверпашаевны оформлена по классической схеме. Работа

представлена на 198 страницах машинописного текста. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной материалам и методам исследования, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Работа иллюстрирована 126 рисунками и 9 таблицами. Список литературы включает 218 источников: из них 70 – отечественных и 148 – иностранных авторов.

В разделе «введение» обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, освещены научная новизна и практическая ценность, изложены основные положения, вынесенные на защиту, представлены сведения о реализации и апробации работы, объеме и структуре диссертации.

В первой главе «Обзор литературы» отражена существующая проблема ортопедической инфекции, ее этиология, теория микробных биопленок и трудностей борьбы с ними и основные принципы лечения. На основании анализа литературных источников описываются преимущества и недостатки костного цемента на основе полиметилметакрилата, биodeградируемых материалов. Подводя итог главы, автор делает вывод об отсутствии в настоящее время оптимальной локальной транспортной системы, для доставки антибиотиков в очаг инфекции, тем самым акцентируя внимание на актуальности поиска новых депо-систем.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» подробно описан каждый этап работы новой депо-матрицы на основе полимерного гидрогеля, который сравнивался с костным цементом. Первым этапом в эксперименте *in vitro* изучены основные элюционные свойства материала, импрегнированного антибиотиками разных групп, обладающих различными биохимическими профилями. Выявлена максимально возможная загрузка тестируемых препаратов на определенный объем гидрогеля, при которой не происходит деформации модуля упругости, а свойства системы остаются неизменными. Далее на втором этапе исследования изучали антимикробную активность гидрогелевых и цементных образцов, насыщенных различными группами антибиотиков, в отношении ведущих возбудителей инфекции. Диссертант четко обосновывает выбор антибиотика и тестируемых микроорганизмов. Третий этап исследования заключался в выполнении эксперимента *in vivo* на 25 кроликах породы Шиншилла, разделенных на три группы, которым моделировали хронический остеомиелит большеберцовой кости. Через 3 недели после инфицирования наиболее распространенным при идентификации микробным агентом, обладающего высокой чувствительностью к цефазолину всем животным проводилась

хирургическая санация очага инфекции. После санации в опытной группе в костномозговой канал большеберцовой кости имплантировали полимерный гидрогель, импрегнированный цефазолином, а в группе сравнения - солитарный ПММА, насыщенный тем же антибиотиком. В контрольной группе имплантация не производилась, вместо этого в послеоперационном периоде применялась системная антибактериальная терапия цефазолином. В послеоперационном периоде для подтверждения эффективности тестируемых материалов использовали: клинический, лабораторный, лучевой, микробиологический и гистоморфометрический методы исследования. Последовательно описаны статистические методы анализа достоверности полученных результатов каждого этапа исследования.

В третьей главе «Результаты *in vitro* исследований» выполнен сравнительный анализ изучаемых депо-систем на основе полимерного гидрогеля и ПММА. Результаты элюционных характеристик тестируемых материалов представлены в виде графиков для каждого рассматриваемого антибиотика, которые наглядно демонстрируют зависимость концентрации высвобожденного препарата от времени, долю выделенного препарата от общего импрегнированного объема и относительную долю препарата от времени. Описаны результаты микробиологического исследования с подробной иллюстрацией зон ингибирования роста тест-культур вокруг гидрогелевых и цементных образцов. После каждого этапа *in vitro* исследования автор резюмирует полученные результаты.

В четвертой главе «Результаты *in vivo* исследования» изложена эффективность хирургического лечения экспериментальной модели хронического остеомиелита большеберцовой кости у кроликов с использованием тестируемых депо-систем на основе клинических, лабораторных, микробиологических, лучевых и гистологических методов исследования. Каждый срок сопровождается подробными иллюстрациями и статистической обработкой данных. Более того, данные морфометрического метода, согласно шкале HOES, позволили статистически подтвердить эффективность применяемого метода лечения.

Выводы и практические рекомендации диссертационного исследования отражают основные идеи работы и указывают на возможную перспективность изучаемой депо-системы на основе полимерного гидрогеля в клинической практике при лечении хронического остеомиелита и профилактики инфекционных осложнений костно-мышечной системы.

Диссертация написана литературным языком, правильно оформлена, и иллюстрирована. В диссертации имеются пунктуационные и

стилистические ошибки, которые не уменьшают достоинств рецензируемой работы. В диссертации встречаются сленговые слова, не принятые в научных кругах, такие как «рандомно», «кустарном».

В качестве дискуссии хотелось бы узнать мнение диссертанта по следующим вопросам:

1. В первой главе диссертант дает понятие хронического остеомиелита, которое недостаточно полно отражает сложность процесса. Предложите более точное определение.
2. На каком оборудовании проводили измерение модуля сдвига (упругости) образцов гидрогелей? Каким образом измеряли глубину вдавливания?
3. Сопоставимы ли 5 мл полимерного гидрогеля и 5 г костного цемента при расчете концентрации антибактериального препарата?
4. В главе «материалы и методы» указаны массы ванкомицина, цефазолина, гентамицина и тобрамицина для изучения антимикробной активности исследуемых матриц. Чем руководствовались при их расчете?
5. Какие регламентирующие документы и требования Вы использовали при разработке дизайна экспериментального исследования? Поясните, какое количество животных выводили в каждый срок эксперимента?
6. В чем заключалась научная значимость включения в диссертационную работу контрольной группы в количестве 3 животных?
7. Как оценивали походку у данного вида животных?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Меликовой Регины Энверпашаевны на тему: «Эффективность применения полимерных гидрогелей, импрегнированных антибактериальными препаратами, при хроническом остеомиелите (экспериментальное исследование)», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной задачи в области ортопедической инфекции – поиск новой биodeградируемой депо-системы на основе полимерных гидрогелей, обладающей всем необходимым комплексом свойств в качестве оптимальной локальной транспортной системы для доставки антибиотиков в очаг инфекции.


По своей актуальности, научной новизне и практической значимости диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, а соискатель заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.1.8. - травматология и ортопедия.

Отзыв на диссертацию Меликовой Регины Энверпашаевны обсужден и утвержден на заседании Ученого совета федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Г.А. Илизарова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 2/24 от «01» февраля 2024 г.

Научный сотрудник научной лаборатории
Клиники гнойной остеологии
ФГБУ «НМИЦ ТО имени академика Г.А. Илизарова»
Минздрава России, к.м.н.

 А.Л. Шастов

Заведующий научной лабораторией Клиники
гнойной остеологии ФГБУ «НМИЦ ТО
имени академика Г.А. Илизарова»
Минздрава России, к.м.н.

 А.С. Судницын

Кандидатская диссертация защищена по специальности 14.01.15. –
травматология и ортопедия

Подпись кандидата медицинских наук
А.Л. Шастова заверяю:

Кандидатская диссертация защищена по специальности 14.01.15. –
травматология и ортопедия

Подпись кандидата медицинских наук
А.С. Судницын заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ ТО имени
академика Илизарова» Минздрава России,
к.м.н.
«02» февраля 2024 г.



 П.В. Очирова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

640014, Россия, г. Курган, ул. М. Ульяновой, 6.

Тел. +7(3522) 45-47-47, office@rncvto.ru, <http://www.ilizarov.ru>