

Отзыв

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента заведующей научным отделением профилактики и лечения раневой инфекции ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена» Минздрава России Божковой Светланы Анатольевны на диссертацию 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. Диссертационное исследование посвящено разработке полимерных гелей в качестве депо антимикробных препаратов для потенциального применения в комплексном лечении пациентов с хроническим остеомиелитом. На сегодняшний день общепринятым подходом к лечению данной патологии является проведение радикальной хирургической обработки гнойного очага с последующим дренированием, на фоне системной и локальной антибактериальной терапии. Однако вопросы создания эффективного депо антимикробных препаратов в инфекционном очаге для пролонгированного действия в костной и мягких тканях до настоящего времени не решены. Наиболее распространенная депо-система на сегодня – это костный цемент на основе полиметилметилакрилата (ПММА), дополнительно импрегнированный антибиотиками. При этом известно, что антимикробные спейсеры характеризуются крайне ограниченной продолжительностью антимикробной активности и низким высвобождением препарата – не более 10% от используемого для импрегнации количества. Таким образом, разработка новой депо-системы является крайне актуальной проблемой, которой посвящена данная диссертационная работа.

Научная новизна и практическая значимость. Научная новизна данной диссертационной работы не вызывает сомнений и подтверждается получением двух патентов РФ на изобретение. В ходе диссертационного исследования была разработана оригинальная биodeградируемая локальная транспортная система на основе ненасыщенных производных поливинилового спирта. Результаты поэтапно проведенных *in vitro* исследований описывают и демонстрируют особенности контролируемого высвобождения антибиотиков из гидрогелевой матрицы. Установлено, что оригинальная гидрогелевая депо-система по продолжительности и противомикробной активности, многократно превосходит костный цемент на основе ПММА. Эффективность разработанной депо-системы в отношении подавления инфекционного процесса была подтверждена на модели хронического остеомиелита большеберцовой кости у кроликов в сравнении с костным цементом, при этом негативное влияние на костную ткань не выявлено.

Разработанный полимерный гидрогель обеспечивает высокий уровень элюции антибиотиков, является гидрофильным, биodeградируемым, не дает тепловой реакции, позволяет использовать широкий перечень антибиотиков и регулировать плотность материала. Полученные результаты позволяют считать оригинальный гидрогель перспективным материалом для депо-систем, которые могут улучшить исходы лечения костно-суставной инфекции, в том числе хронического остеомиелита.

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов диссертации. Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается представленными результатами нескольких серий экспериментов *in vitro* по исследованию упругости получаемых образцов, динамике элюции различных антибиотиков из гидрогелевых блоков, а также эксперимента *in vivo* для сравнительной оценки эффективности разработанной депо-системы на модели лечения хронического остеомиелита большеберцовой кости кроликов в сравнении с костным цементом.

Используемые в ходе диссертационной работы методы исследований являются современными и адекватными для решения поставленных задач.

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, иллюстрирована 126 рисунками и 9 таблицами. Список литературы включает 218 источников: из них 70 – отечественных и 148 – иностранных авторов.

Во введении 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» автором описана актуальность проблемы костно-суставной инфекции, ее этиология, роль микробных биопленок в патогенезе инфекционного процесса, а также их влияния на особенности выбора тактики лечения профильных пациентов. Подробно рассмотрены достоинства и недостатки костного цемента на основе ПММА, а также биodeградируемые материалы на основе керамики и полимеров при их использовании в качестве депо антибиотика. Автором сделан вывод об отсутствии в настоящее время оптимальной транспортной системы для создания в очаге костно-суставной инфекции депо антибиотиков с пролонгированной активностью.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» описаны общие характеристики, особенности дизайна выполненной диссертационной работы, а также подробно описаны проведенные эксперименты. Первый этап исследования включал изучение основных элюционных свойств разработанной депо-системы на основе полимерного гидрогеля в сравнении с

костным цементом на основе ПММА и определение максимальной емкости депо-системы для загружаемых препаратов, при которой сохраняются ее биомеханические (прежде всего модуль упругости) и иные свойства. На втором этапе проводили исследование антимикробной активности образцов костного цемента и гидрогеля, загруженных антибиотиками, в отношении ведущих возбудителей остеомиелита. Третий этап работы включал эксперимент *in vivo* на 25 кроликах породы «шиншилла», которые на 21-е сутки после инокуляции патогена рандомизированы на 3 группы согласно материалу для остеозамещения сформированного в ходе saniрующей операции дефекта. Для оценки результатов лечения использовали различные методы исследования: клинический, лучевой, микробиологический, биохимический и гистоморфометрический. Полученные результаты оценивали с использованием методов статистического анализа.

Третья глава посвящена результатам *in vitro* исследований элюции антимикробных препаратов из оригинальной полимерной депо-системы в сравнении с импрегнированными антибиотиками образцами костного цемента. Экспериментальные образцы гидрогеля высвобождали антибактериальные препараты в концентрациях, превышающих таковые для образцов костного цемента, до конца периода исследования (28 суток). В целом оригинальные полимерные гидрогели выделяли антибиотика в 7 раз больше, чем импрегнированные образцы костного цемента, и на твердых питательных средах гидрогелевые образцы до 7 суток формировали равномерные зоны подавления бактериального роста.

В четвертой главе представлены результаты *in vivo* исследования эффективности применения разработанных депо-систем, содержащих цефазолин, для замещения костных дефектов при выполнении saniрующих операций на экспериментальной модели хронического остеомиелита большеберцовой кости у кроликов, в сравнении с применением антимикробных спейсеров из костного цемента, дополнительно

импрегнированных тем же антибиотиком. Диссертант установила, что у лабораторных животных основной группы купирование инфекционного процесса после санирующей операции с имплантацией в сформированный костный дефект полимерной депо-системы с цефазолином было достигнуто при отсутствии системной антибактериальной терапии. В отличие от контрольной группы, в которой в 6-и из 11-и наблюдений потребовалось назначение антибиотика. Клиническая картина соответствовала результатам лабораторных анализов крови и бактериологическим исследованиям тканей и имплантатов в сроки выведения животных из эксперимента. Гистоморфометрически также подтверждена большая эффективность разработанной депо-системы в отношении купирования явлений остеомиелита при отсутствии каких-либо негативных влияний в окружающих экспериментальный имплантат тканях.

Раздел **«Заключение»** полностью отражает содержание работы, включая краткое резюме каждой из глав, а также содержит подведение общих итогов.

Выводы обоснованы полученными результатами и соответствуют поставленным задачам. **Практические рекомендации** отражают потенциальную перспективность изучаемой депо-системы на основе полимерного гидрогеля для её дальнейшей апробации в клинической практике при лечении инфекционных осложнений после оперативных вмешательств.

Автореферат диссертации соответствует основному тексту, в полной мере отражая основные положения диссертации.

Диссертация хорошо иллюстрирована, что облегчает восприятие материала. Список литературы составлен согласно требованиям.

Принципиальных замечаний по работе нет. В работе имеются опечатки, наличие которых не снижает ее качество, а также научную и практическую ценность. При рецензировании диссертации возникли вопросы:

1. Несмотря на свои упругие свойства разработанный гидрогель не компенсирует костный дефект в плане восстановления опорной функции кости, каким образом Вы предполагаете предупреждать возможные переломы через область дефекта при клиническом применении депо-системы?

2. В ходе диссертационного исследовании хронический остеомиелит у кроликов моделировали путем введения в гемостатическую губку, уложенную в область костного дефекта большеберцовой кости, до 1,5 мл суточной взвеси тест-культуры MSSA с концентрацией $1,2 \times 10^9$ КОЕ/мл, чем обусловлено такое повышение концентрации патогена, если в Патенте RU 2622209 С1, который взят Вами за основу модели, для аналогичного результата достаточно брать 0,5 мл взвеси MSSA с концентрацией 10^6 КОЕ/мл?

3. Каковы сроки окончательной перестройки разработанной депо-системы на основе полимерного гидрогеля?

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 – разработку новой оригинальной биodeградируемой депо-системы на основе полимерных гидрогелей, обладающей рядом свойств оптимальной локальной транспортной системы для создания эффективных концентраций антибиотиков в очаге инфекции.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости диссертация Меликовой Регины Энверпашаевны на тему: «Эффективность

применения полимерных гидрогелей, импрегнированных антибактериальными препаратами, при хроническом остеомиелите (экспериментальное исследование)» соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук согласно п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г., а ее автор Меликова Регина Энверпашаевна соискатель заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.8. - травматология и ортопедия.

Официальный оппонент:

заведующий научным отделением профилактики и лечения раневой инфекции
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена» Минздрава России,
доктор медицинских наук, доцент



С.А. Божкова

Докторская диссертация защищена по специальности 14.01.15 - травматология и ортопедия

Подпись д.м.н. доцента Божковой заверяю:

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, к.м.н.

«30» января 2024
МП



А.О. Денисов

Федеральное государственное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

195427, Россия, г. Санкт-Петербург

ул. Академика Байкова, 8.

Телефон: +7 (812) 670-95-18.

E-mail: info@rniito.ru