

Отзыв

официального оппонента кандидата медицинских наук, заместителя директора Университетской клиники по хирургии ФГБОУ ВО "Приволжский исследовательский медицинский университет" Минздрава России Митрофанова Вячеслава Николаевича 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.

Одним из не решенных вопросов современной ортопедии является эффективное лечение остеомиелитического процесса с полноценным замещением возникших дефектов костной ткани. Частота послеоперационного хронического остеомиелита в последние годы, в связи с изменением тактики оперативного лечения и увеличения оперативной активности хирургов, пропорционально растет. При сохранении достаточно низкого процента осложнений (от 2%), абсолютное число пациентов, у которых имеется потребность в выполнении saniрующих и реконструктивных операций, значительно увеличивается.

После проведения полноценной хирургической обработки с удалением нежизнеспособных тканей, в большинстве случаев возникает значительный дефект костной ткани, требующий замещения. Предложено множество методик выполнения остеопластик, некоторые (пластика ротационными мышечными лоскутами) используются по настоящий момент. Другие (пластика ксенотрансплантатами и др.) не используются в связи с малой эффективностью.

Значимое место при лечении остеомиелитического процесса в настоящее время занимает пластика костных дефектов костным цементом

(полметилметакрилат) с добавлением согласно данным бактериологического обследования антибактериального препарата. При костный цемент выступает в качестве «носителя» терапевтического агента. К сожалению, данный скаффолд имеет ряд серьезных недостатков, в том числе способность перифокально выделять лишь небольшую часть добавленного антибиотика. Кроме того, возникает необходимость в последующем удалении костного цемента, превратившимся, через некоторое время, в инородное тело.

В настоящее время имеется тенденция к разработке биodeградируемых депо-систем, с возможностью непрерывной, высокоэффективной, дозированной доставки антибиотиков в очаг остеомиелита. Поиск новой, более совершенной терапевтической системы актуальна, этому посвящена диссертационная работа.

Научная новизна и практическая значимость. Представленная диссертационная работа посвящена разработке биodeградируемой локальной транспортной системы на основе полимерного гидрогеля. Согласно предоставленным данным, изучаемый скаффолд обладает рядом преимуществ относительно полиметилметакрилата, является актуальным и имеет несомненную новизну. В работе поэтапно проведено исследование предлагаемой депо-системы в опытах *in vitro*, показаны контролируемое высвобождение импрегнированных лекарственных агентов из гидрогелевой матрицы и доказаны ее многократно превосходящие элюционный и противомикробный потенциалы по сравнению с костным цементом на протяжении длительного периода времени. Выполнено исследование действия предлагаемой системы в *in vivo* исследовании на модели остеомиелита у кроликов, где продемонстрировано достоверное эффективное стойкое подавление хронического остеомиелита большеберцовой кости по сравнению с полиметилметакрилатом и отсутствие негативного влияния на костную ткань.

Предлагаемый полимерный гидрогель обладает рядом физических и химических свойств, таких как: биodeградируемость, гидрофильность, высокая элюция и антимикробная активность, отсутствие тепловой реакции, широкий спектр возможных для импрегнации антибиотиков, отсутствием повреждающего действия на костную и мягкие ткани при имплантации,

возможность регулировать плотностью консистенции материала. Все это позволяет улучшить исходы лечения инфекционных осложнений, делает необязательным второй этап оперативного вмешательства по удалению депосистемы, что снижает экономические затраты на лечение пациента.

Новизна исследования подтверждается полученными патентами: № 2729025 от 03.08.2020 г. и № 2730838 от 06.08.2020 г.

Обоснованность и достоверность выводов диссертации. Достоверность научных положений и выводов основывается на достаточном объеме экспериментальных наблюдений, современных методах исследования и статистической обработке данных. Статистический анализ полученных данных проведен с помощью программ IBM SPSS Statistics 22 и SigmaPlot 11.0. Данные параллельных *in vitro* исследований сравнительного анализа релиза антибиотиков представлены в виде медианы (Me) и 95 % доверительного интервала (95% ДИ), антимикробной активности – в виде среднеарифметических значений. Достоверные различия бактерицидной активности между изучаемыми группами выявляли при помощи критерия Манна-Уитни. Противомикробное действие одной и той же матрицы в разные сроки исследования оценивали, используя критерий Уилкоксона. Результаты веса животных и лабораторных исследований крови для опытной и сравнительной групп кроликов в контрольные дни исследования представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение ($\mu \pm Sd$). Для обнаружения межгрупповых статистически значимых различий применяли U-критерий Манна-Уитни. Достоверными считались значения при $p < 0,05$. Для контрольной группы применяли описательную статистику. Достоверные отличия гистоморфометрических данных, имеющих ненормальное распределение по результатам теста Шапиро-Уилко, выявляли с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни и критерия множественного сравнения Краскела-Уоллиса. При обнаружении межгрупповых различий по результатам теста Краскела-Уоллиса для определения достоверности групповых сравнений применяли однофакторный дисперсионный анализ с апостериорными сравнениями Тьюки.

Оценка структуры и содержания работы. Диссертационная работа представлена на 198 страницах машинописного текста. Оформлена по классической схеме. 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.

В введении обоснована актуальность темы. Сформулированная цель исследования соответствует поставленным задачам. Научная новизна не вызывает сомнений. Изложены практическая ценность, основные положения, вынесенные на защиту, представлены сведения о реализации и апробации работы, объеме и структуре диссертации.

В первой главе «Обзор литературы» автором доказательно, с использованием актуальных примеров, описывается существующая проблема ортопедической инфекции, рассматривается теория микробных биопленок, варианты борьбы с ними. На основании вышеизложенного автор подводит обоснования к методике использования костного цемента на основе полиметилметакрилата в качестве распространенной локальной транспортной системы для доставки антибиотиков в очаг инфекции, а также раскрывает его преимущества и недостатки в качестве депо-системы. Уделено внимание биodeградируемым материалам, даны характеристики каждому варианту и описаны их сильные и слабые стороны. В конце автор делает вывод об отсутствии в настоящее время оптимальной, удобной, низкзатратной по материалам и количеству вложенного труда, 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, в сравнении с костным цементом. На первом этапе в *in vitro* условиях химической

лаборатории изучены основные элюиционные свойства материала, импрегнированного антибиотиками пяти разных групп, обладающих различными биохимическими профилями, и максимально возможная загрузка тестируемых препаратов на определенный объем гидрогеля. Определена максимально возможная концентрация антибактериального вещества, который можно поместить в определенный объем депо-системы, при которой не происходит деформации модуля упругости, а свойства системы остаются неизменными.

На втором этапе исследования изучена антимикробная активность гидрогелевых и цементных образцов, насыщенных различными группами антибиотиков, в отношении ведущих возбудителей инфекции. После микробиологического достоверного подтверждения данных 1 этапа исследования, выполнен третий этап работы – экспериментальный – на модели хронического остеомиелита у кроликов.

In vivo исследование выполнено на 25 кроликах породы Шиншилла. По известной методике создана экспериментальная модель остеомиелитического процесса. Всем кроликам проводилась хирургическая санация. Опытной группе ($n=11$) в костномозговой канал большеберцовой кости имплантирован полимерный гидрогель, импрегнированный цефазолином, сравнительной группе ($n=11$) - полиметилметакрилат, насыщенный тем же антибиотиком, контрольной группе ($n=3$) имплантация не производилась, вместо этого в послеоперационном периоде применялась системная антибактериальная терапия.

В послеоперационном периоде проводились клинический, лабораторный, лучевой, микробиологический и гистоморфометрический методы исследования, характеризующие эффективность проводимого того или иного метода лечения.

Процесс оперативного вмешательства и способ изготовления материалов в данной главе подробно иллюстрированы. Последовательно описаны статистические методы анализа достоверности полученных результатов каждого этапа исследования.

В третьей главе «Результаты in vitro исследований» подробно описаны результаты сравнительного анализа изучаемых депо-систем на основе

полимерного гидрогеля и костного цемента. Результаты элюционных характеристик тестируемых материалов наглядно и доказуемо представлены в виде графиков для каждого рассматриваемого антибактериального препарата, демонстрируют зависимость концентрации высвобожденного препарата от времени, долю выделенного препарата от общего импрегнированного объема и относительную долю препарата от времени.

Далее подробно описаны результаты микробиологического исследования с подробной иллюстрацией зон ингибирования роста тест-культур вокруг гидрогелевых и цементных образцов с замером этих областей в контрольные дни наблюдения. После каждого этапа *in vitro* исследования автор резюмирует полученные результаты исследования.

В четвертой главе «Результаты *in vivo* исследования» изложены результаты эффективности хирургического лечения экспериментальной модели хронического остеомиелита большеберцовой кости кроликов при применении депо-системы на основе полимерного гидрогеля, полиметилметакрилата и без них. Продемонстрированы клинические, лабораторные, микробиологические, лучевые и гистоморфометрические результаты исследования трех групп кроликов (основная, сравнительная и контрольная), которые сопровождаются иллюстрациями на каждом контрольном сроке и статистической обработкой данных, показанных в соответствующих таблицах. Выполнено гистологическое исследование в контрольный срок для каждой отдельной группы животных с применением морфометрического метода, согласно шкале HOES, которая позволила статистически подтвердить эффективность применяемых методов лечения.

В разделе «Заключение» кратко обобщены основные положения и результаты исследования.

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 остеомиелитического процесса.

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

Замечания и вопросы. В процессе ознакомления с диссертационной работой диссертанта Меликовой Р.Э. возник вопрос: «При проведении хирургической обработки остеомиелитического очага у экспериментальных животных вы формировали отверстие размерами 0,6 на 0,6 см, глубиной 4 мм. Достаточно ли было такого отверстия для полноценной хирургической обработки гнойного очага?». Других каких-либо замечаний и дискуссионных вопросов у меня не возникло.

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 депосистемы 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 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 «Положение о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (с изменениями и дополнениями от 01 октября 2018 года №1168), а ее автор, Меликова Регина Энверпашаевна заслуживает

присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.8. – «травматология и ортопедия» (медицинские науки).

Официальный оппонент:

Заместитель директора Университетской клиники
по хирургии ФГБОУ ВО
«Приволжский исследовательский
медицинский университет»
Минздрава России, к.м.н.

 В.Н. Митрофанов

Кандидатская диссертация защищена по специальности 14.00.22 -
травматология и ортопедия

Подпись официального оппонента, подписавшего отзыв, заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО "ПИМУ"
Минздрава России,
д.б.н., профессор



Н.Н. Андреева

«29» 01 2024 г.