

ОТЗЫВ официального оппонента

доктора медицинских наук Рукина Ярослава Алексеевича на диссертационную работу Антипова Александра Павловича на тему: «Разработка и научное обоснование применения оригинального остеопластического материала с антимикробными свойствами для лечения хронического остеомиелита (экспериментально-клиническое исследование)», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.8. Травматология и ортопедия.

Актуальность исследования. Хронический остеомиелит остается одной из наиболее сложных и социально значимых проблем современной травматологии и ортопедии. Эта патология характеризуется длительными сроками стационарного лечения, применением дорогостоящих антибактериальных препаратов, а частота рецидивов заболевания может достигать 25–30 %. Актуальность этой проблемы существенно возрастает в настоящее время, когда поступает значительное количество пациентов с огнестрельными и минно-взрывными повреждениями. Ключевыми факторами, определяющими сложность лечения, являются способность микроорганизмов формировать защитные биопленки, их внутриклеточная персистенция и нарушение локального кровоснабжения в очаге инфекции, что существенно ограничивает эффективность системной антибиотикотерапии.

В этой связи особую актуальность приобретает разработка систем локальной доставки антибиотиков, способных создавать высокие бактерицидные концентрации непосредственно в очаге инфекции. При этом в Российской Федерации отсутствуют зарегистрированные остеопластические материалы на основе аллокости с пролонгированной элюцией антибиотиков, аналогичные применяемым в странах ЕС (OSTEOmycin®, AlloMatrix® и т.д.). Таким образом, разработка отечественной технологии создания остеопластического материала с прогнозируемой и пролонгированной элюцией антибиотиков представляется важнейшим направлением научных исследований.

Цель исследования: разработать технологию изготовления оригинального остеопластического материала с контролируемым локальным высвобождением ванкомицина, изучить в экспериментах *in vitro* и *in vivo* свойства полученного материала, а также оценить его клиническую эффективность при комплексном лечении пациентов с хроническим остеомиелитом.

Научная новизна и практическая значимость: диссертантом получены новые научные данные, имеющие важное теоретическое и практическое значение:

1. Разработан оригинальный способ очистки и обработки губчатой аллогенной кости, позволяющий сохранить микроархитектонику костного матрикса при полном удалении клеточных элементов и липидов (патент RU2722266).

2. Определены ключевые факторы, влияющие на эффективность импрегнации и продолжительность антимикробной активности лиофилизированной губчатой кости.

3. Разработан оригинальный способ импрегнации лиофилизированной губчатой аллюкости ванкомицином, обеспечивающий пролонгированное высвобождение антибиотика (патент RU2839413).

4. Впервые в эксперименте на кроликах получены данные об особенностях ремоделирования оригинального остеопластического материала.

5. С применением метода гистоморфометрии изучена динамика процессов интеграции импрегнированного ванкомицином материала в условиях экспериментального хронического остеомиелита.

Практическая значимость работы заключается в создании стандартизированного остеопластического материала с пролонгированными антимикробными свойствами для эффективного лечения хронического остеомиелита. Определен оптимальный срок хранения материала (18 месяцев), доказана его безопасность и эффективность как в экспериментах *in vivo*, так и при клинической апробации.

Достоверность полученных результатов обеспечивается адекватным объемом экспериментальных исследований (серии экспериментов *in vitro*, 36 лабораторных животных в экспериментах *in vivo*) и клинического материала (50 пациентов с хроническим остеомиелитом). Автор использовал современный комплекс методов исследования: физико-химические (сканирующая электронная микроскопия, энергодисперсионная рентгеновская спектроскопия), биомеханические испытания, культуральные методы, микробиологические исследования, гистологический анализ с морфометрией по стандартам ASBMR, высокоэффективную жидкостную хроматографию, лучевые методы диагностики. Статистическая обработка данных проведена с использованием современного программного обеспечения и адекватных методов анализа.

Автор представил результаты исследования на региональных и всероссийских научных конференциях. По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК РФ, а также получено 2 патента на изобретения.

Структура и содержание работы: диссертация Антипова А.П. оформлена в соответствии с требованиями ВАК РФ. Работа изложена на 157 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы по материалам и методам, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Работа содержит 12 таблиц и 20 рисунков. Список литературы включает 178 источников: 17 отечественных и 161 иностранный.

Введение содержит обоснование актуальности темы, формулировку цели и задач исследования, научную новизну, практическую значимость, методологию исследования, основные положения, выносимые на защиту, сведения об апробации результатов.

Первая глава представляет собой аналитический обзор литературы, посвященный современным представлениям о проблеме использования остеозамещающих материалов при лечении хронического остеомиелита. Автор подробно анализирует эпидемиологию

заболевания, этиологический спектр и факторы риска, современные представления о патогенезе, включая роль биопленок и внутриклеточной персистенции возбудителей. Особое внимание уделено анализу существующих систем локальной доставки антибиотиков и их недостаткам. Обзор структурирован логично, демонстрирует глубокое понимание автором проблемы.

Вторая глава содержит подробное описание материалов и методов исследования. Представлены методики экспериментальной части *in vitro* (разработка и характеристика материала, оценка биосовместимости, изучение импрегнации и элюции антибиотика), экспериментов *in vivo* на 36 кроликах (модели асептического дефекта и хронического остеомиелита), а также клинической части исследования с участием 50 пациентов. Методология исследования выстроена последовательно и логично.

Третья глава посвящена разработке и экспериментальному исследованию свойств оригинального остеопластического материала. Автором разработан комплексный пятифазный оригинальный протокол обработки аллогенной костной ткани, на который получен патент на изобретение. Доказано сохранение трехмерной архитектоники и улучшение биомеханических свойств материала. В экспериментах *in vivo* на модели асептического дефекта продемонстрированы преимущества разработанного материала перед свежесамороженной аллостью в плане остеоинтеграции.

Четвертая глава содержит результаты разработки способа импрегнации материала ванкомицином. Проведен сравнительный анализ семи методик, установлено, что оптимальной является вакуумная импрегнация в 50% этаноле с добавлением поливинилпирролидона, обеспечивающая антимикробную активность до 14 суток. На модели хронического остеомиелита доказана эффективность материала в эрадикации инфекции и поддержании репаративных процессов. На оригинальный способ импрегнации пористых материалов антибактериальными препаратами получен патент на изобретение.

Пятая глава представляет результаты клинической апробации разработанного материала у 50 пациентов с хроническим остеомиелитом. Показано, что применение оригинального материала позволяет заместить костные дефекты большего объема при сокращении времени операции. Частота рецидивов составила 4% в основной группе и 8% в группе сравнения при среднем сроке наблюдения более 2 лет.

Заключение содержит обобщение полученных результатов и их обсуждение в контексте современных научных данных.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе Антипова А.П. нет. При рецензировании возник следующие вопросы:

1. Какие перспективы Вы видите для расширения спектра антимикробных препаратов, используемых для импрегнации разработанного материала, особенно с учетом растущей проблемы грамотрицательных возбудителей остеомиелита?
2. Планируется ли проведение многоцентровых клинических исследований для более широкой валидации разработанной технологии?

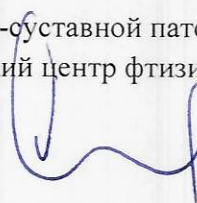
3. Как Вы оцениваете экономическую эффективность применения разработанного материала в сравнении с существующими подходами к лечению хронического остеомиелита?

Заключение

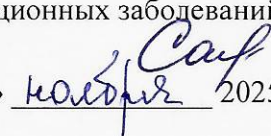
Диссертация Антипова Александра Павловича на тему «Разработка и научное обоснование применения оригинального остеопластического материала с антимикробными свойствами для лечения хронического остеомиелита (экспериментально-клиническое исследование)» является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной задачи травматологии и ортопедии - создание отечественного остеопластического материала с пролонгированной антимикробной активностью для лечения хронического остеомиелита.

По актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне и практической значимости полученных данных диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.8. Травматология и ортопедия, а ее автор Антипов Александр Павлович заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.1.8. Травматология и ортопедия.

Ведущий научный сотрудник научного отдела костно-суставной патологии
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России
доктор медицинских наук

 Я.А. Рукин

Докторская диссертация защищена по специальности: 3.1.8. Травматология и ортопедия (медицинские науки).

Подпись д.м.н. Рукина Я.А. заверяю,
Заместитель директора по научной работе
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России
д.м.н.  Самойлова А.Г.
«» ноября 2025 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
127473, г. Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2
Тел.: +7 (495) 681-84-22
E-mail: info@nmrc.ru
www.nmrc.ru