

УТВЕРЖДАЮ

Директор ФГБУ «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России *д.м.н.*

А.В. Губин А.В. Губин

«01» *Март* 2017 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической значимости диссертации Копылова Вадима Анатольевича «Лечение открытых переломов конечностей с использованием метаболитов *Bacillus subtilis* 804, содержащих фактор роста фибробластов», представленной на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.15 – травматология и ортопедия

Актуальность темы исследования

В последние годы отмечается рост травматизма, как в России, так и во всём мире. Открытые повреждения конечностей, по данным разных авторов, составляют от 14 до 18% от общего числа повреждений. Это показывает значимость выбранной темы, как медико-социальной проблемы. Лечение пациентов с открытыми переломами костей конечностей содержит множество нерешённых проблемных полей. Это длительная нетрудоспособность пострадавших, необходимость выполнения сложных оперативных вмешательств, зачастую нескольких на одном пациенте, высокая частота ранних осложнений (вплоть до ампутаций) и неблагоприятных исходов. При открытых переломах возникают повреждения и костей и мягких тканей, что является фактором риска для развития различных осложнений. В настоящее время большинство открытых переломов возникает вследствие высокоэнергетичных воздействий. Это дорожно-транспортные происшествия, падения с высоты, спортивные травмы. Такие повреждения являются

прогностическим фактором нарушений консолидации переломов. Другими факторами риска несращений являются сопутствующие заболевания, курение, психосоциальные проблемы и т.д. Поэтому весьма актуальной является проблема нормализации регенеративных процессов при заживлении переломов.

Результаты лечения открытых переломов во многом зависят от правильного ведения повреждения мягких тканей. Достаточно часто встречаются дефекты кожных покровов, которые требуют скорейшего закрытия. При использовании свободной кожной пластики частота отторжений трансплантата достигает 20%. Поиск способов снижения риска некроза трансплантатов является весьма актуальной проблемой для травматологии и ортопедии. Целью диссертационной работы явилось улучшение результатов лечения открытых переломов конечностей с помощью комплексного подхода, включающего воздействие на регенераторные механизмы костной и мягких тканей.

Научная новизна, достоверность и обоснованность результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Автор выполнил разнообразные исследования для достижения цели, которая была сформулирована в диссертации. На основании ретроспективного анализа результатов лечения 291 пациента за десятилетний период наблюдений выявлены прогностические факторы риска развития ранних осложнений и неблагоприятных исходов, таких как остеомиелит, несращения и посттравматические деформации. Показаны основные проблемные точки, которые возникали при лечении пациентов с открытыми переломами, сформированы рекомендации по ведению пострадавших.

Автор изучил и доказал возможности благоприятного воздействия метаболитов штамма *Bacillus subtilis* 804, который является естественным сапрофитом, на репаративные процессы в тканях при повреждениях.

Впервые были выявлены закономерности стимулирующего воздействия метаболитов *Bacillus subtilis* 804, содержащих фактор роста фибробластов, на

репаративный остеогенез. Было показано, что использование метаболитов при лечении открытого перелома в эксперименте сокращает фазу ранних посттравматических изменений, приводит к значительной активации неоангиогенеза в области костной мозоли. В ранних сроках наблюдается резкое увеличение численности остеогенных клеток в зоне костной мозоли. В итоге, консолидация открытого перелома бедренной кости при использовании метаболитов *Bacillus subtilis* 804 происходила быстрее, чем в контрольной группе.

Обоснованность и достоверность полученных данных подтверждается методиками экспериментов. Автором использована модель открытого перелома бедра в условиях остеосинтеза спицей. Опытная и контрольная группа достаточно репрезентативны, каждая состоит из 56 белых крыс-самцов линии «Wistar» массой 185 – 215 г. Тщательно выполнено ежедневное наблюдение за животными. Для осуществления морфологических исследований из опыта выводилось по 8 крыс на 3, 7, 14, 21, 28, 44 и 61 сутки. Проводилась рентгенография в эти же сроки, что позволило соотнести данные морфологических методов исследования и клинические наблюдения.

Автором использованы современные методы морфологических исследований. Это патоморфологические наблюдения, светооптическая микроскопия. Особо следует обратить внимание на большой набор иммуноцитохимических методик.

В рамках комплексного подхода к решению проблемы лечения открытых переломов автор выполнил моделирование ран с дефектом мягких тканей для разработки способа воздействия на репаративный гистогенез. Было использовано 80 белых крыс-самцов линии «Wistar» массой 185 – 215 г. Им наносились глубокие скальпированные раны области спины с дефектом мягких тканей. На 10 сутки выполнялась кожная пластика.

В результате установлено, что местное применение метаболитов *Bacillus subtilis* 804 улучшает результаты кожной пластики при лечении ран с дефектом кожи, повышая частоту приживления трансплантата с 60% в контрольной

группе до 100% в опытной группе. Также определена эффективная дозировка метаболитов *Bacillus subtilis* 804, что может быть в дальнейшем использовано в клинике.

Выявлены закономерности благоприятного воздействия метаболитов *Bacillus subtilis* 804 на приживление кожных лоскутов с помощью адекватного набора морфологических, в том числе иммуногистохимических методик. Доказано, что метаболиты *Bacillus subtilis* 804 стимулируют реваскуляризацию, клеточную пролиферацию фибробластов и эпителиоцитов кожи и восстанавливают органотипическое строение кожного покрова.

Впервые выявлено, что метаболиты *Bacillus subtilis* 804, содержащие фактор роста фибробластов, при парентеральном введении в максимальной дозе не вызывают летального и выраженного токсического эффекта.

Для изучения острой токсичности использовано 72 взрослых крыс линии «Wistar» массой 180-200 г. и 72 взрослых мышей линии BALB/C массой 18-20 г. Для определения хронической токсичности выполнены эксперименты с использованием 50 крыс линии «Wistar» массой 180-200 г. и 50 мышей линии BALB/C массой 18-20 г. При изучении анафилактогенного действия метаболитов было использовано 15 морских свинок. Для выявления аллергизирующего действия были выполнены эксперименты на 10 морских свинках.

При изучении доклинической безопасности автором проведены гематологические, биохимические исследования, клинические наблюдения, которые достоверно подтверждают отсутствие острой и хронической токсичности, анафилактогенного и аллергизирующего действия препарата.

Таким образом, научные положения и практические рекомендации, сформулированные автором в диссертации, основаны на изучении достаточного объема клинического и экспериментального материала. В работе использованы современные методы исследования, полностью соответствующие поставленным задачам. Выводы аргументированы и вытекают из проведенных автором исследований.

Основные положения диссертации опубликованы в 20 научных работах, в том числе: 15 публикациях в рецензируемых научных журналах, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий» ВАК РФ, 2 статьи в зарубежных научных изданиях, 3 публикации в материалах международных конференций. Получены патент РФ на изобретение №2431203 «Способ аутодермопластики в эксперименте», патент РФ на изобретение №2606257 «Средство для стимуляции репаративного остеогенеза». Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Значимость полученных автором результатов для науки и практики

Выявлены закономерности воздействия метаболитов *Bacillus subtilis* 804 на репаративный остеогенез. Разработана методика лечения открытых переломов в эксперименте, которая достоверно ускоряет и улучшает консолидацию переломов. Доказано, что местное однократное применение метаболитов *Bacillus subtilis* 804, содержащих фактор роста фибробластов, улучшает результаты кожной пластики при лечении ран с дефектом мягких тканей.

Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о высокой эффективности метаболитов *Bacillus subtilis* 804 при лечении открытых переломов. При изучении доклинической безопасности установлено, что метаболиты *Bacillus subtilis* 804 не обладают острой и хронической токсичностью и не оказывают анафилактического и аллергизирующего действия на животных. Выполненная работа является необходимым этапом разработки оригинального отечественного лекарственного препарата, содержащего фактор роста фибробластов.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты диссертационной работы Копылова В.А. внедрены в учебный процесс федерального государственного бюджетного учреждения

«Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, используются в процессе обучения студентов лечебного, педиатрического и медико-профилактического факультетов, в постдипломном образовании.

Материалы работы Копылова В.А. используются в практической деятельности Научно-производственной лаборатории клеточных технологий Оренбургского государственного университета.

Министерством здравоохранения Оренбургской области опубликовано и рекомендовано к внедрению в клиническую практику информационно-методическое письмо «Современные аспекты лечения открытых переломов длинных трубчатых костей конечностей».

Основные результаты и выводы диссертации рекомендуются к внедрению в практическую деятельность травматологических отделений медицинских организаций РФ. Теоретические положения возможно применять в учебном процессе медицинских университетов.

Принципиальных замечаний по диссертационному исследованию нет.

Заключение

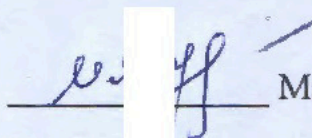
Таким образом, по своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований, теоретической и практической значимости диссертационная работа Копылова Вадима Анатольевича «Лечение открытых переломов конечностей с использованием метаболитов *Bacillus subtilis* 804, содержащих фактор роста фибробластов» является завершённой научно-квалификационной работой, в которой содержится решение крупной проблемы по улучшению результатов лечения открытых переломов, имеющей важное значение для травматологии и ортопедии.

Диссертация Копылова В.А. полностью соответствует п.9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации №335 от 21

апреля 2016 года), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора наук, а её автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 14.01.15 – травматология и ортопедия.

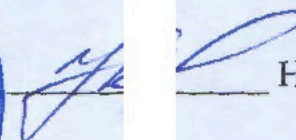
Отзыв о научно-практической ценности диссертации Копылова В.А. обсужден на заседании научно-клинической лаборатории травматологии ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России (протокол № 4 от 03.05.2017 г.)

Заведующий научно-клинической лабораторией травматологии, доктор медицинских наук


Мартель И.И.

Подпись Мартель И.И. заверено
начальник отдела кадров




Носкова И.В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» имени академика Г.А. Илизарова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России)
640014, г. Курган, ул. М. Ульяновой, 6.
Тел. +7 (3522) 45-47-47
e-mail: office@rncvto.ru
Web-сайт www.ilizarov.ru