

## ОТЗЫВ

официального оппонента **Станислава Антоновича Линник** на диссертационную работу **Копылова Вадима Анатольевича** на тему: «Лечение открытых переломов конечностей с использованием метаболитов *Bacillus subtilis* 804, содержащих фактор роста фибробластов», на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 14.01.15 – травматология и ортопедия

### Актуальность темы

Травматизм является одной из ведущих причин заболеваемости взрослого населения. Проблема лечения больных с открытыми переломами конечностей определяется всё возрастающим их количеством, сложностью и длительностью лечения, большой частотой гнойно-некротических осложнений, ложных суставов и посттравматических дефектов тканей, а также высокими показателями инвалидизации.

Во многих аспектах тактики хирургического лечения открытых переломов существуют проблемные места. Основные «болевые» точки - отсутствие четких стандартов и рекомендаций по использованию различных методов костной фиксации, ведению ран с применением новых технологий и способов реконструкции дефектов мягких тканей и костей.

В настоящее время достаточно разработаны вопросы, касающиеся техники и способов фиксации переломов. Всё больше внимания в мировой науке уделяется процессам, которые происходят в тканях при заживлении переломов. Особое значение приобретает поиск путей воздействия на процессы регенерации тканей при лечении открытых переломов.

Спектр причин нарушений механизмов репаративного гистогенеза у пациентов с открытыми переломами конечностей достаточно широк. Это возросшее количество высокоэнергетичных травм. Такой механизм приводит к большей выраженности локального повреждения и последующим трофическим расстройствам в области открытого перелома. С другой стороны, в настоящее время редко встречаются пациенты без сопутствующих заболеваний либо субклинических форм последних. То есть, при получении травмы и последующей госпитализации в медицинскую организацию, у таких больных изначально имеются предпосылки для расстройств нормальных механизмов регенерации тканей.

К настоящему времени определен ряд способов воздействия и выявлены факторы влияния на разные звенья репаративной регенерации. Однако, эти перспективные методы либо находятся в стадии изучения, либо их применение в клинической практике ограничено из-за технической

сложности. Разработка способов и методов для стимуляции репаративного гистогенеза при открытых переломах, или поддержания нормального, «биологического» его уровня находится в начальной стадии. Данные о клиническом применении факторов роста фибробластов в современной мировой литературе немногочисленны.

В связи с этим диссертационное исследование Копылова В.А., направленное на решение проблемы лечения открытых переломов с помощью разработки нового метода воздействия на гистогенез костной ткани и кожи представляется чрезвычайно актуальным и социально значимым.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Диссертация Копылова В.А. построена в традиционной манере, содержит введение, обзор литературы, описание материалов и методов, четыре главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы.

Диссертация выполнена на значительном материале. В клинической части использован личный опыт автора при лечении 291 пациента с открытыми переломами за 10 лет, с дальнейшей статистической обработкой и систематизацией. В результате выделены группы пациентов и критерии, с помощью которых можно определить повышенную вероятность ранних осложнений и неудовлетворительных исходов лечения.

При выполнении экспериментальной части выполнены эксперименты с использованием экспериментальных моделей открытого перелома и раны с дефектом мягких тканей. Для изучения возможностей воздействия на репаративный остеогенез использовано 112 крыс линии «Wistar». В результате получены достоверные доказательства эффективности применения метаболитов *Bacillus subtilis* 804, содержащих фактор роста фибробластов, для стимуляции репаративного остеогенеза при лечении открытых переломов. В опытной группе, получавшей данные метаболиты, выявленная динамика изменения толщины периостальной костной мозоли (более быстрый рост в первые семь суток, затем – меньшая толщина по сравнению с контрольной группой) свидетельствует о большей стабильности перелома за счёт лучшего формирования интермедиарных отделов костной мозоли.

На обширном объёме морфологических, гистологических, иммуногистохимических исследований доказано более быстрое формирование костной мозоли при использовании метаболитов *Bacillus*

subtilis 804. На сроке 61 день после перелома ускорение консолидации составило в среднем 17 суток (38%) по отношению к группе контроля. Количественные показатели (численность клеток, относительная объёмная плотность коллагена) показали стимулирующее влияние предложенной технологии на процессы регенерации кости.

При изучении процессов регенерации мягких тканей на модели раны с дефектом кожи использовано 80 белых крыс-самцов линии «Wistar». Доказано достоверно снижение частоты некроза кожного трансплантата, а с помощью морфологических методик показаны процессы улучшения приживления кожных лоскутов при однократном использовании метаболитов *Bacillus subtilis* 804.

Автором выполнены эксперименты по изучению доклинической безопасности метаболитов *Bacillus subtilis* 804. Использовано 122 крысы, 122 мыши и 25 морских свинок. Доказано отсутствие острого токсического эффекта. При изучении хронической токсичности в течении 16 недель выявлено минимальное токсическое воздействие на организм. Установлено, что исследуемые метаболиты не оказывают алергизирующего и анафилактогенного действия.

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.

#### **Достоверность, новизна и практическая значимость научных положений, выводов и рекомендаций**

Научная новизна работы заключается в том, что автором впервые доказано стимулирующее влияние метаболитов *Bacillus subtilis* 804, содержащих фактор роста фибробластов, на репаративный остеогенез.

Установлено, что применение метаболитов *Bacillus subtilis* 804 при лечении открытых переломов оптимизирует течение воспалительного процесса, сокращая фазу ранних посттравматических изменений, а также приводит к значительной активации неоангиогенеза в области костной мозоли.

Доказано, что местное применение метаболитов *Bacillus subtilis* 804 улучшает результаты кожной пластики при лечении ран с дефектом кожи, определена эффективная дозировка метаболитов *Bacillus subtilis* 804 для использования при кожной пластике.

Определена доклиническая безопасность метаболитов *Bacillus subtilis* 804.

Новизна результатов исследования подтверждена патентами РФ на изобретение №2431203 «Способ аутодермопластики в эксперименте» и №2606257 «Средство для стимуляции репаративного остеогенеза».

Методики исследования современны, соответствуют международным стандартам и адекватны поставленным задачам. Полученные результаты весьма убедительны, а их анализ очень серьезен, тщателен и всесторонен. Автор демонстрирует глубокое понимание проблемы и свободное владение современными сведениями литературы и собственными данными.

Основные положения диссертации опубликованы в 20 научных работах, в том числе: 15 статьях в рецензируемых научных журналах, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий» ВАК РФ, 2 статьях в зарубежных научных изданиях, 3 публикациях в материалах международных конференций.

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 14.01.15 – травматология и ортопедия.

Автореферат диссертационной работы В.А.Копылова соответствует требованиям ГОСТА от 7.01.11 – 2011 и полностью отражает содержание диссертации. Практические рекомендации сформулированы четко.

Следует отметить, что работа вносит большой вклад в развитие отечественной травматологии и ортопедии, открывает возможность для получения оригинального российского препарата для лечения открытых переломов.

В работе имеются орфографические ошибки и стилистические неточности, которые не снижают научно-практической значимости диссертационной работы Копылова В.А.

Возникшие вопросы:

1. С чем связано позитивное влияние метаболитов *Bacillus subtilis* 804, содержащих фактор роста фибробластов на процессы пролиферации эпителия?

2. *Bacillus subtilis* 804 является естественным штаммом или полученным с помощью генной инженерии? В связи с этим прошу ответить, возможно ли использование живых бактерий данного штамма при лечении открытых переломов?

#### **Заключение**

Диссертация Копылова Вадима Анатольевича на тему «Лечение открытых переломов конечностей с использованием метаболитов *Bacillus subtilis* 804, содержащих фактор роста фибробластов» является научно-

квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная проблема, касающаяся лечения открытых переломов, имеющая важное научно-практическое значение для травматологии и ортопедии.

По своей актуальности, научной новизне, степени обоснованности научных положений, теоретической и практической значимости, по отражению основных положений в печати, диссертация Копылова Вадима Анатольевича на тему «Лечение открытых переломов конечностей с использованием метаболитов *Bacillus subtilis* 804, содержащих фактор роста фибробластов» соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г. №842 «О порядке присуждения ученых степеней» с изменениями Постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 №335 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 14.01.15 – травматология и ортопедия.

Официальный оппонент доктор медицинских наук  
(14.01.15 – травматология и ортопедия),  
профессор кафедры травматологии,  
ортопедии и ВПХ  
ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный  
медицинский университет имени И.И. Мечникова»  
Минздрава России  
(191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная 41)  
e-mail: [rectorat@szgmu.ru](mailto:rectorat@szgmu.ru) Тел. 8(812) 303-50-50  
24 апреля 2017.



**Станислав Антонович Линник**

Подпись С.А. Линника заверяю

*Ученый секретарь Учен. совета*  
*д.м.н. С.А. Артемов*

