

## ОТЗЫВ

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

**Актуальность избранной темы диссертационного исследования для медицинской науки и практики.**

Продолжительные сроки лечения, большое количество ранних и поздних осложнений, высокий процент инвалидности ставит проблему улучшения результатов лечения больных с открытыми переломами длинных трубчатых костей в разряд актуальных для современной травматологии и ортопедии. Многочисленные попытки разработки материалов и препаратов, обеспечивающих существенное сокращение сроков лечения открытых переломов, до настоящего времени не имеют доказательной базы. Оптимизация регенерации кости и мягких тканей в условиях обширных повреждений и бактериальной контаминации зоны открытого перелома до настоящего времени остается нерешенной проблемой. Разработка новых способов остеоиндуктивного воздействия с использованием эндогенных факторов роста, включая тромбоцитарный, эпидермальный, фибробластический, инсулиноподобный, открывает новые перспективы решения трудных задач современной остеологии. Однако сложности получения подобных препаратов на практике, малое количество экспериментальных и доклинических испытаний, высокая стоимость делает их применение проблематичными. Разработка и внедрение новых технологий получения и применения экзогенных факторов роста фибробластов, экспериментальное обоснование их эффективности и безопасности обеспечивает возможность существенно улучшить результаты лечения открытых переломов, что делает данную работу актуальной в научном смысле, а ее результаты крайне востребованными в практической медицине.

**Степень достоверности, новизны результатов исследования и практическая значимость полученных результатов.**

Диссертация выполнена на значительном материале, в основе которого положен личный клинический опыт автора и результаты значительного количества экспериментов на животных. Первая глава посвящена обзору литературы. В главе подробно освещена проблема хирургического лечения открытых переломов длинных трубчатых костей, включая технологии и варианты остеосинтеза. Однако в работе технологически аспекты хирургического лечения не анализируются и этот раздел не находит дальнейшего развития в исследовании. В это же время, в работе значительный раздел посвящен гистоморфологическим исследованиям различных типов тканей в условиях течения активных регенеративных процессов, возможности влияния предложенного авторами препарата на развитие аллергических процессов в организме, не нашедшим, на наш взгляд, достойного отражения в аналитическом обзоре литературных источников.

Клинический раздел исследования включал ретроспективный анализ 291 истории болезни пострадавших с открытыми переломами длинных трубчатых костей. Авторами проведен анализ исходов лечения больных в зависимости от тяжести повреждения, сроков оказания медицинской помощи и варианта остеосинтеза. В работе хорошо представлены клинические примеры, что повышает степень достоверности проведенного исследования. Однако, при анализе осложнений, включая некрозы кожных лоскутов и нагноения ран, автором не приведены данные бактериологического исследования и характеристики течения раневого процесса, что также затрудняет объективизацию. В целом же клинический раздел работы доказателен, а используемые автором методы свидетельствует о достаточном методологическом уровне диссертационного исследования.

Значительный по объему и очень важный с точки зрения научной новизны экспериментальный раздел работы проведен на 314 крысах линии "Wistar", 50 мышах и 15 морских свинках. Эти разделы исследования посвящены влиянию метаболитов *Bacillus Subtilis* 804, содержащих фактор роста фибробластов, на

репаративный остеогенез при открытых переломах (112 крыс), и оценке влияния этих же факторов на репаративный гистогенез при лечении дефектов мягких тканей (80 крыс). По результатам морфологических исследований зарегистрировано уменьшение толщины периостальной костной мозоли в опытной группе животных, получавших фактор роста фибробластов, что свидетельствует об улучшении процессов консолидации перелома. Значительные по объему гистоморфологические исследования в динамике показали быстрое формирование костной мозоли. В целом, консолидация перелома у экспериментальных животных при использовании фактора роста фибробластов проходила на 7 суток быстрее. Данный раздел работы доказательно иллюстрирован, а представленные данные рентгенографии позволяют оценить формирование костного регенерата у животных после экспериментальной остеотомии на фоне применения метаболитов *Bacillus Subtilis* 804. При этом гистоморфологические препараты хорошо отражают этапы формирования костного регенерата.

Использование *Bacillus Subtilis* 804, содержащих фактор роста фибробластов обеспечило снижение риска некроза трансплантатов более чем в 2 раза (с 35% до 15 %) и оптимизацию формирования полностью дифференцированного зрелого эпидермиса. На основании гистологических данных об активизации ангиогенеза авторы делают вывод об улучшении оксигенации различных типов клеток в зоне воздействия препарата, однако доказательство таких возможностей требует проведения функциональных и биохимических исследований, которые в работе не представлены.

Авторами проведены доклинические исследования токсической и анафилактической безопасности *Bacillus Subtilis* 804, содержащих фактор роста фибробластов на организм. Установлено отсутствие токсического влияния на органы и ткани, а также летального влияния на животных в целом.

Доказательность всех проведенных исследований подтверждается адекватным подбором сравниваемых экспериментальных групп, который соответствует требованиям по расчету минимально необходимой выборки наблюдений.

ний, а использование методов статистической оценки полученных результатов вполне адекватно решению поставленных задач.

В заключение автором сформулированы научные положения, выносимые на защиту, и пять выводов, которые в целом объективны и соответствуют поставленным задачам, содержанию работы и результатам

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

На основе анализа результатов лечения больных с открытыми переломами длинных трубчатых костей в городской клинической больнице №4 г.Оренбурга за 10 лет, с учетом развития ранних и поздних осложнений, авторами выделены группы пострадавших и параметры, определяющие повышенный риск неудовлетворительных результатов лечения, что имеет существенное значение для практического здравоохранения в плане совершенствования оказания травматологической помощи больным с открытыми переломами конечностей.

Авторами впервые разработан и успешно применен в эксперименте новый способ стимулирующего воздействия на регенерацию костной ткани путем использования *Bacillus Subtilis 804*, содержащих фактор роста фибробластов. Для повышения эффективности кожной пластики при лечении открытых переломов и ран авторами впервые успешно использованы метаболиты *Bacillus subtilis 804*, содержащие фактор роста фибробластов. В результате экспериментального исследования диссертантом были получены новые данные об особенностях формирования костного регенерата под влиянием фактор роста фибробластов, а на основании полученных данных предложен способ оптимизации лечения тяжелых повреждений конечностей путем использования препаратов, обладающих остеоиндуктивными свойствами.

В ходе экспериментальных исследований на животных диссертантом получены новые знания о влиянии метаболитов *Bacillus subtilis 804*, содержащие фактор роста фибробластов, на реваскуляризацию, клеточную пролиферацию фибробластов и эпителиоцитов кожи. Проведенные морфологические исследо-

вания показывают восстановление органотипического строения кожного покрова на фоне усиления синтеза зрелого коллагена I типа и снижения активности склеротических процессов под влиянием метаболиты *Bacillus subtilis* 804 в нативном виде и разведении 1:10, что значительно ускоряет эпителизацию ран.

В работе впервые проведено доклиническое исследование безопасности препарата на основе *Bacillus Subtilis* 804, содержащих фактор роста фибробластов. На достаточном экспериментальном, лабораторном и морфологическом материале доказана токсическая безопасность препарата для органов и тканей животных. Однако требует дальнейшего изучения тот факт, что у крыс опытной группы наблюдался слабовыраженный продуктивный гепатит с компенсаторно-увеличенной регенераторной активностью гепатоцитов. В работе доказана клиническая анафилактическая безопасность препарата основе *Bacillus Subtilis* 804.

Сформулированные выводы и практические рекомендации вытекают из результатов проведенных исследований и соответствуют поставленным задачам. Однако, задача №4 включает требование определить эффективную дозировку метаболитов *Bacillus subtilis* 804, содержащих фактор роста фибробластов, для лечения раневых дефектов в эксперименте. В выводе 6 авторы делают заключение о необходимости и возможности однократного применение метаболитов *Bacillus subtilis* 804, однако дозировка препарата не указывается, что требует уточнения.

При анализе практических рекомендаций следует отметить, что в разделах 2 и 3 предложения авторов по учету факторов риска нарушения консолидации переломов и развития раневых осложнений, включая меры улучшения микроциркуляции в поврежденных тканях и компенсации сопутствующих заболеваний, недостаточно конкретны, поскольку не содержат указаний на использования медикаментозной, или иной терапии, что снижает их значимость.

#### **Полнота изложения результатов в опубликованных работах.**

Основные результаты диссертационного исследования опубликованы в 19 печатных и 1 электронной научных работах, в том числе: 15 статьях в рецензируемых научных журналах, включенных в «Перечень ведущих рецензируе-

мых научных журналов и изданий» ВАК РФ, 2 публикациях в зарубежных научных изданиях, 2 статьях в материалах международных конференций. Авторами получено 2 патента РФ.

### **Оценка содержания диссертации, ее оформления и завершенности.**

Диссертация построена по классическому типу, изложена на 262 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора научной литературы, пяти глав собственных исследований, заключения, выводов и списка литературы. Текст иллюстрирован 181 рисунком и графиком, 44 таблицами. Список литературы содержит 294 источника, в том числе 182 иностранных. Структура работы соответствует ее содержанию. Построение и содержание диссертации соответствует современным требованиям ГОСТА от 7.01.11 – 2011 по структуре и правилам оформления диссертаций. Дизайн, порядок и стиль изложения результатов исследований не вызывает принципиальных замечаний и возражений. Шифр научной специальности 14.01.15 – травматология и ортопедия соответствует «Паспорту номенклатуры специальностей научных работников», как по формуле специальности, так и по 1,2 и 3 пунктам области исследований.

В целом диссертация Копылова Вадима Анатольевича представляет из себя завершенный научный труд, содержание которого соответствует сформулированной цели и поставленным задачам. Исследование носит инновационный характер, выполнено на высоком методическом уровне, имеет большое научное и практическое значение для травматологии и ортопедии.

### **Замечания**

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

При этом возникло несколько вопросов по диссертации:

1. Учитывался ли возраст и пол в ходе изучения влияния *Bacillus Subtilis* 804, содержащих фактор роста фибробластов на регенеративные процессы, а также исходное качество костной ткани и наличие остеопороза у экспериментальных животных?

2. В работе отсутствуют данные о влиянии предложенного Вам нового метода стимулирующего воздействия на процессы регенерации при наличии инфекционного процесса в ране? Проводились такие исследования, и как влияют метаболиты *Bacillus Subtilis* 804, содержащих фактор роста фибробластов на осложненный раневой процесс?

3. Возможно ли использование предложенных Вами методов лечения в других группах травматологических больных, например, при оперативном лечении в вертебрологии, хирургии таза и т.д.?

### **Заключение**

Диссертационная работа Копылова Вадима Анатольевича на тему: «Лечение открытых переломов конечностей с использованием метаболитов *Bacillus Subtilis* 804, содержащих фактор роста фибробластов», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является самостоятельным законченным научным квалификационным исследованием, в котором содержится новое решение актуальной проблемы улучшения результатов лечения открытых и осложненных переломов длинных костей и раневых повреждений мягких тканей за счет оптимизации хирургических подходов к решению данной проблемы и экспериментальной разработки нового препарата - метаболита *Bacillus Subtilis* 804, содержащего фактор роста фибробластов, что имеет важное значение для травматологии и ортопедии.

По актуальности, новизне, практической значимости, обоснованности положений и выводов диссертация Копылова Вадима Анатольевича на тему «Лечение открытых переломов конечностей с использованием метаболитов *Bacillus Subtilis* 804, содержащих фактор роста фибробластов», соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, согласно п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 г. с изменениями, утвержденными Постановлением Правительства РФ

№335 от 21.04.2016 г., а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.15 - травматология и ортопедия.

**Официальный оппонент:**

Доктор медицинских наук

(14.01.15 – травматология и ортопедия)

Заведующий кафедрой травматологии и ортопедии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

профессор

Леонид Борисович

Резник

Подпись д.м.н. Резника Л.Б. заверяется



«19» апреля 2017 года

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

(ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России)

644099, Омская область, г. Омск, ул. Ленина, 12

Тел.: (3812) 23-04-79, факс 23-46-32, e-mail: rector@omsk-osma.ru