НЕКОММЕРЧЕСКОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО

«КАРАГАНДИНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.71-002.1-085-07

АННОТАЦИЯ

диссертационной работы на соискание степени доктора философии PhD

Тема: **«Эффективность применения биокомпозита на основе наноцеллюлозы с антибиотиком в модели хронического остеомиелита *in vivo*»**

Образовательная программа: «Медицина» 8D10100

Исполнитель: Рашова Мадина Ганикызы

Научные консультанты:

заведующий кафедрой травматологии и нейрохирургии НАО «Карагандинский медицинский университет», руководитель травматологического центра МБ имени проф. Х. Ж. Макажанова г. Караганда, д. м. н. Тулеубаев Берик Еркебуланович

профессор кафедры молекулярной биологии, биохимии и микробиологии НАО «Карагандинский медицинский университет», к. м. н. Ахметова Сауле Балтабаевна

заведующий патологоанатомическим блоком клиники НАО «Карагандинский медицинский университет», PhD, Камышанский Евгений Константинович

зав. кафедрой физической и коллоидной химии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский государственный университет нефти и газа (национальный исследовательский университет) имени И.М. Губкина» г. Москва, д. х. н., профессор Винокуров Владимир Арнольдович

Республика Казахстан
Караганда 2026

Актуальность

Частота хронического посттравматического остеомиелита составляет от 5 до 30 %, при этом инвалидизация пациентов достигает 50–90 % [1, 2, 3]. Высокий процент инвалидизации связан с формированием некрозов, секвестров, вовлечением в гнойно-воспалительный процесс окружающих мягких тканей, замедлением остеорепарации. Финансовые затраты при лечении одного пациента составляют около 25 тыс. долларов [4, 5]. Рецидивы после соответствующей комбинированной терапии, включающей хирургическую санацию и медикаментозное лечение, регистрируются у 20-30%, в литературе приводятся данные о реактивации инфекции после 75-летнего дебютного периода [6]. Частота ампутаций пораженного сегмента составляет от 20% [7]. Лечение хронического остеомиелита является не только медицинской, но и социально-экономической проблемой, поскольку чаще всего страдают пациенты трудоспособного возраста [1, 3, 4].

Лечение хронического остеомиелита невозможно представить без современных заполнителей. Множественная вариативность от аутокости до синтетических биополимеров указывает на непреходящую важность изыскания такого импланта, который отвечал бы всем релевантным характеристикам: остеокондуктивность, остеоиндуктивность, биорезорбируемость, биосовместимость; обеспечение механической прочности, отсутствие цитотоксичности, биологическая безопасность [8].

Известно, что биоматериалы, используемые при лечении остеомиелита, должны не только заполнять костные дефекты, но и быть «средством» для местной доставки антибиотиков, поскольку местная минимальная бактерицидная концентрация и минимальная концентрация эрадикации биопленки антибиотиков не могут быть достигнуты только путем системного лечения из-за образования биопленок и плохого кровоснабжения некротизированных участков [9, 10].

Создание новейших нанокомпозиционных материалов сегодня является магистральным направлением развития науки и техники [8]. Наноцеллюлоза (НЦ) и биокомпозиты на ее основе стали одними из самых перспективных «зеленых» материалов благодаря своим уникальным свойствам [11]. Однако, известно, что при переходе от объектов традиционных линейных размеров к наноразмерным физико-химические свойства веществ изменяются кардинально. На основе своих физических и химических свойств наночастицы могут вызывать повреждение тканей и нарушение функций внутриклеточных органелл, в частности, путем индукции воспалительных реакций/цитокинов [12, 13, 14]. Оценка общей токсичности нового биокомпозита на основе НЦ и изучение ее в качестве не только заполнителя, но и системы доставки антибиотиков в остеомиелитический очаг являются приоритетными направлениями в данной исследовательской работе.

Цель научного исследования: оценить эффективность применения биокомпозита на основе наноцеллюлозы с антибиотиком в модели хронического остеомиелита в эксперименте.

Задачи исследования:

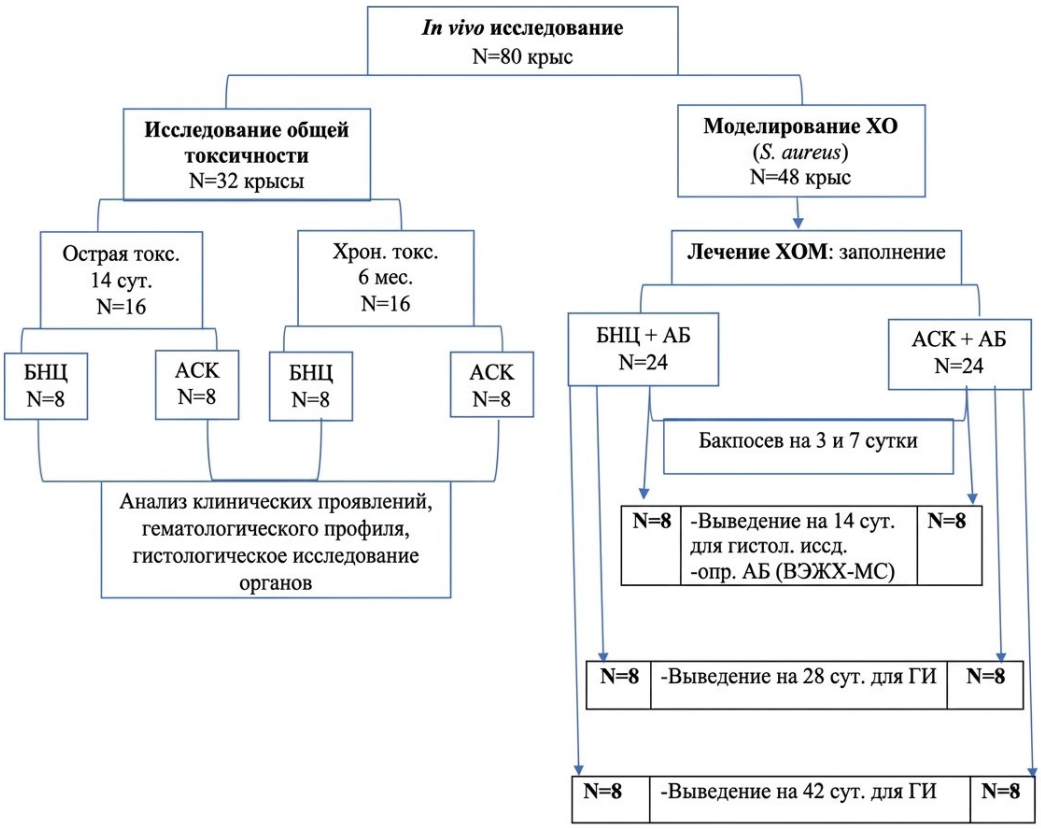
1. Оценить общую токсичность биокомпозита на основе наноцеллюлозы *in vivo*.
2. Оценить гистологическую картину регенерации с применением биокомпозита на основе НЦ с антибиотиком в сравнении с традиционным методом при хроническом остеомиелите.
3. Оценить биокомпозит на основе НЦ в качестве вещества для локальной доставки антибиотика *in vitro* и *in vivo*.

Дизайн исследования

Эксперимент *in vitro*

Оценка антимикробной эффективности биокомпозита на основе НЦ с антибиотиком ***in vitro***

Эксперимент *in vivo*



Сокращения:
ХО – хронический остеомиелит
БНЦ – биокомозит на основе наноцеллюлозы
АСК – аутологичный сгусток крови
АБ – антибиотик (гентамицин)
ГИ – гистологическое исследование
ВЭЖХ – МС - высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-спектрометрией

-Впервые оценена общая токсичность биокомпозита на основе наноцеллюлозы.
-Впервые изучена гистологическая характеристика регенерации костного дефекта при применении биокомпозита на основе нанофибриллярной наноцеллюлозы с антибиотиком в модели хронического остеомиелита.
-Впервые оценена возможность применения биокомпозита на основе НЦ в качестве локального транспорта антибиотика в очаг хронического остеомиелита.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Биокомпозит на основе наноцеллюлозы при интрамедуллярной имплантации не оказывает общего острого и хронического токсического воздействия в условиях эксперимента *in vivo*. В течение исследуемых сроков параметры соответствовали физиологической норме и не было выявлено статистически значимых различий между экспериментальной и контрольной группами по клинико-гематологическим, биохимическим и поведенческим, гистологическим показателям ($p > 0,05$).
2. Биокомпозит на основе наноцеллюлозы стимулирует репаративную регенерацию костной ткани при хроническом остеомиелите, обеспечивая более раннее и выраженное формирование костной ткани на фоне регресса воспалительно-фиброзных изменений. К 28-м и 42-м суткам объём новообразованной костной ткани в группе биокомпозита достигал 56 [49;63] и 80,8 [78;87], соответственно, против 28,5 [20,5;36,7] и 50 [42,5;60,5] в контрольной группе. Одновременно отмечалось снижение выраженности воспалительной реакции в 2,0 раза ($p = 0,0008288$) и увеличение показателей восстановления костной пластинки в 2,0 раза ($p = 0,002271$), что указывает на преимущественную направленность регенеративного процесса в сторону восстановления костной ткани.
3. Биокомпозит на основе наноцеллюлозы с антибиотиком обладает антибактериальной активностью *in vitro* и обеспечивает преимущественно локальное высвобождение гентамицина *in vivo*. Антибактериальная активность биокомпозита превышала стандарт на 5 мм. На 14-е сутки концентрация гентамицина в плазме составила 0,178 [0,171; 0,253] мкг/мл в группе биокомпозита против 0,193 [0,158; 0,202] мкг/мл в контрольной группе, что соответствует снижению системной концентрации на 7,8% при отсутствии статистически значимых различий ($p > 0,05$). Полученные данные характеризуют биокомпозит как систему, обеспечивающую высвобождение антибиотика с преимущественной локализацией его действия в зоне костного дефекта без признаков выраженного системного накопления.

Практическая значимость: всестороннее изучение биокомпозита на основе НЦ показало отсутствие общей токсичности, что обуславливает его безопасность для дальнейшего применения. Результаты моделирования и лечения остеомиелита с помощью наноцеллюлозного биокомпозита с антибиотиком создают экспериментальную основу для заполнения костных дефектов в условиях хронического остеомиелита с гистолого-микробиологическим обоснованием. Разработанный подход может быть

внедрён в экспериментальную и потенциально клиническую практику реконструктивной хирургии костной ткани с подтверждением эффективности. Результаты проведенного исследования могут быть интегрированы в образовательный процесс при подготовке студентов медицинских вузов по дисциплинам «Микробиология», «Травматология и ортопедия».

Внедрение: оформлены 3 акта внедрения в учебный процесс (приложения М, Н, О).

Связь диссертации с другими научно-исследовательскими работами: диссертационная работа выполнена в рамках грантового финансирования МОН РК №AR19678427 «Исследование взаимодействия биокомпозита на основе наноцеллюлозы в модели костного дефекта трубчатой кости в эксперименте *in vivo*».

Личный вклад автора: Автором работы при консультативной поддержке научного коллектива были выполнены экспериментальные исследования на лабораторных животных, включавшие изучение проявлений общей токсичности, моделирование хронического остеомиелита и его лечение с применением биокомпозита на основе наноцеллюлозы с антибиотиком. Рашовой М. Г. проведена интрамедуллярная имплантация БНЦ, динамическое наблюдение за животными, термометрия, взвешивание, видеосъемка и анализ поведенческих реакций, приготовление бактериальных суспензий, исследование антимикробной активности биокомпозита на основе НЦ, бакпосевы с послеоперационных ран, выделение чистых культур с последующей идентификацией микроорганизмов. Систематизация, анализ и оформление результатов исследования выполнены соискателем самостоятельно.

Апробация работы. Основные результаты исследования доложены на научных мероприятиях:

- на конференции молодых ученых «Батпеновские чтения» (Астана, 28–29 августа 2024 г.), проведенной в рамках IV Съезда травматологов-ортопедов РК и III Съезда Казахстанской ассоциации травматологов-ортопедов;
- на IX Всероссийском конгрессе по медицинской микробиологии, клинической микологии и иммунологии (XXVIII Кашкинские чтения) 5-6 июня 2025 г., г. Санкт-Петербург – Диплом II ст.
- на международной научно-практической конференции «Современные подходы в травматологии, ортопедии и реабилитации: инновации и практическое применение», приуроченной к 110-летию профессора Х. Ж. Макажанова и 75-летию НАО «Карагандинский медицинский университет» (Караганда, 9–10 октября 2025 г.);
- на Всероссийской конференции молодых ученых, посвященная 120-летию ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р. Р. Вредена» Минздрава России «Вредeновские игры» 10 апреля 2026 г., г. Санкт-Петербург;
- на Международном научно-практическом Конгрессе «Мультидисциплинарные подходы в медицине: интеграция в клинической практике, науке и образовании», 16-17 апреля 2026 г., г. Караганда;

- на собрании Областного общества травматологов и ортопедов по Карагандинской области 26 июня 2026 г., г. Караганда;
- на международной юбилейной научно-практической конференции «Междисциплинарная травматология и ортопедия: от диагностики к реабилитации», посвящённой 35-летию Независимости Республики Казахстан и 25-летию РГП на ПХВ «Национальный научный центр травматологии и ортопедии имени академика Батпенова Н.Д.» МЗ РК 10-11 сентября 2026 г., г. Астана – Диплом II ст.
- на II Международном биомедицинском форуме «International Biomedical Forum: Research and Innovation» 22–23 октября 2026 года, г. Караганда;
- на расширенном заседании кафедры хирургических болезней и биомедицины.

Сведения о публикационной активности:

2 статьи в базе данных Scopus;

4 статьи в журналах, рекомендованных ККСОН

5 патентов, 4 авторских свидетельства.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, основной части, заключения с выводами и практической значимостью, списка использованных источников, представленного 155 трудами. Текст изложен на 174 страницах компьютерного набора, включая 17 приложений, 36 таблиц и 21 рисунок.

Материалы: объектом для ***in vitro*** **и** ***in vivo*** исследования являлся биокомпозит на основе нанофибриллярной наноцеллюлозы и дигидрата дикальций фосфата ($CaHPO_4 \cdot 2H_2O$), который был изготовлен и предоставлен кафедрой физической и коллоидной химии «Российского государственного университета нефти и газа им. И.М. Губкина» г. Москва БНЦ получен из отбеленной целлюлозы методом многоступенчатой механической обработки на коллайдере Masuko MKCA supermass 6-5, в результате чего формировались фибриллы со средним диаметром 12 нм и длиной около 1,5 мкм. Композит синтезировали путем осаждения дигидрата дикальций фосфата в суспензии НФЦ с последующей фильтрацией, промывкой и сушкой при 40 °C.

Животные. Эксперимент проводился на 80 беспородных крысах-самцах массой 200-250 граммов, содержавшихся в виварии НАО КМУ. При проведении экспериментов соблюдали принципы гуманного обращения с лабораторными животными в соответствии с требованиями European Parliament и Council of the European Union, изложенными в Directive 2010/63/EU, а также с положениями National Research Council, представленными в Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. Все манипуляции, связанные с проведением процедур и анализом полученных данных, соответствовали установленным стандартам ГОСТ ISO 10993-11— 2021, ГОСТ ISO 10993-6— 2021, ГОСТ ISO 10993-2— 2025. Исследование было одобрено Локальной Комиссией по биоэтике при НАО КМУ (выписка из протокола № 2 Заседания Локальной Комиссии по биоэтике при КМУ от 11.10.22 и протокол № 22 от 30.12.25).

Базы проведения исследования. Исследование проводилось в НАО КМУ на базе кафедр травматологии, молекулярной биологии, биохимии и микробиологии в учебной микробиологической лаборатории, диагностическая часть выполнялась в ветеринарной клинике травматологии и ортопедии доктора Крюкова, гистологическое исследование проводилось в патологоанатомическом блоке клиники НАО КМУ, MALDI-TOF масс-спектрометрия с видовой идентификацией микроорганизмов проводилась в научно-исследовательской лаборатории НАО КМУ. Экспериментальная часть была выполнена в виварии медицинского университета.

Методы:

1.Хирургический:

А) 32 крысы: после введения Золетила (международное непатентованное наименование действующих веществ: тилетамин, золазепам; «Virbac S.A.», Франция) в дозировке 0,1 мг/кг, осуществлялась предоперационная подготовка с выбриванием волосяного покрова в области левого бедра. Для проведения имплантации был выполнен операционный разрез длиной 10 мм на передней поверхности бедра. Дефект костной ткани был сформирован в средней трети диафиза бедренной кости с использованием круглого сверла, создающего отверстие диаметром 2 мм и глубиной 1,5 мм. Для оценки общей токсичности производилась интрамедуллярная имплантация БНЦ в основной группе (16 крыс), в контрольной дефект заполнялся аутологичным сгустком крови (16 крыс). Выведение осуществлялось на 14 сутки и в конце 6 месяца по 8 животных из каждой группы.

Б) 48 крыс: моделирование хронического остеомиелита осуществлялось согласно данным свидетельства о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом № 13857 от 11.12.2020 г. МЮ РК «Способ моделирования хронического локализованного остеомиелита диафизарной зоне с наличием секвестра» [15]. Производился забор аллокостей у здоровых крыс с интактной стороны (животные, у которых проводилось исследование токсичности). В дальнейшем производилось измельчение кусачками до костной стружки. Приготовление бактериальной суспензии тест-культуры выполнялось на физиологическом растворе в концентрации, соответствующей стандарту мутности 0,5 Мак Фарланд. Смешивание микробной взвеси с костной стружкой производили в контейнере, который в дальнейшем помещался в термостат для инкубации в теч. 24 ч при 37°С. В последующем в дефект 2*1,5 см, сформированный в с/3 левой бедренной кости, помещался кусочек кости, пропитанный бактериальной суспензией. На 14 сутки после моделирования для верификации ХО проведено рентгенологическое исследование в прямой и боковой проекциях на рентген-аппарате AGFADX-D100 (Agfa-Gevaert Group, Бельгия).

В) через 14 дней после моделирования **ХО производилось его лечение:** после удаления аллокости и промывания полости выполнялась интрамедуллярная имплантация БНЦ с гентамицином в основной группе (24 крысы), в контрольной – дефект заполнялся аутологичным сгустком крови также с

гентамицином (24 крысы). Выведение осуществлялось по 8 крыс из каждой группы на 14, 28 и 42 сутки (см. дизайн исследования).

2. **Микробиологический:**

А) Расчет дозы антибиотика для импрегнации: была определена минимальная ингибирующая концентрация гентамицина в отношении музейного штамма *S. aureus,* которая составила 2 мкг/мл, что согласуется данными European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (2 мг/л). Использовали 4 %-ный раствор гентамицина (40 мг вещества на 1 мл). V=2 мг:40мг/мл=0,05 мл. Таким образом, для импрегнации 0,006 гр БНЦ (средний вес одной изолированной «единицы» БНЦ) использовали 0,05 мл 4% гентамицина. В контрольной группе использовалась та же дозировка антибиотика.

Б) Микробиологическую чистоту биокомпозита оценивали методом прямого посева. Один грамм исследуемого материала суспендировали в 9 мл стерильного физиологического раствора с последующим приготовлением серии десятикратных разведений. Из каждого разведения отбирали по 1 мл суспензии и высевали на питательные среды: желточно-солевой агар для выявления *Staphylococcus aureus,* агар МакКонки для обнаружения грамотрицательных бактерий и Сабуро для грибов рода *Candida.* Для выявления анаэробных микроорганизмов материал вносили в тиогликолевую среду. Посевы бактерий инкубировали при температуре 36±1 °С в течение 48 часов, грибов — при 26±1 °С в течение 5 суток, анаэробные культуры культивировали в анаэробных условиях. После инкубации проводили учет роста микроорганизмов и подсчет количества колониеобразующих единиц (КОЕ).

Б) Антимикробная активность биокомпозита с гентамицином и нистатином определена методом лунок в отношении музейных тест-штаммов *S. aureus (ATCC 6538, 29213), Escherichia coli (ATCC 25922), Bacillus subtilis (ATCC 6633), Candida albicans (ATCC 10231)*. Интерпретацию результатов проводили в соответствии с критериями European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing и Clinical and Laboratory Standards Institute с использованием установленных пороговых значений диаметров зон ингибирования для конкретных комбинаций микроорганизм–антимикробный препарат. Для проведения исследования антимикробной активности методом лунок использовалась навеска в 0,05 г БНЦ, что импрегнировали 0,4 мл 4%-ного раствора гентамицина; а для изолированной «единицы» БНЦ весом 0,006 – 0,05 мл 4%-ного раствора гентамицина.

В) Проведен бакпосев с послеоперационной раны после лечения остеомиелита на 3 и 7 сутки

Г) Идентификация микроорганизмов с помощью MALDI-TOF MS (Matrix Supported Laser Desorption/Ionization Flight Time Mass Spectrometry, Bruker, Germany).

3. Клинический метод: проводилась оценка общего состояния животных, взвешивание, видеосъемка камерой Canon EOS 250D (Тайвань) поведенческих реакций в тесте «открытое поле» с помощью установки «Открытое поле для

крыс» (ООО «Научно-производственная компания Открытая Наука», МО, г. Красногорск, РФ).

4. Лабораторный метод:

А) для оценки общей (острой – на 14 сутки, хронической – в конце 6 месяца) токсичности проводился забор крови для ОАК (лейкоциты, лимфоциты, моноциты, гранулоциты, моноциты, гранулоциты, эритроциты, концентрация гемоглобина, гематокрит и др.). Параметры биохимического анализа крови: общий белок, общий билирубин, креатинин, мочевина, АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, альбумин, фосфор, калий, глюкоза, амилаза, триглицериды, магний, холестерин, желчные кислоты, глобулины, креатинкиназа, кальций, фосфор (приборы: ветеринарный гематологический анализатор URIT-2900Vet Plus (Китай) и автоматический ветеринарный биохимический анализатор MNCHIP Celercare V5 (Китай).

Б) для количественного определения гентамицина методом ВЭЖХ-МС/МС (Agilent 1260 Infinity (Agilent Technologies, США) в плазме проводили забор крови на 14 сутки перед эвтаназией. Плазму получали путем центрифугирования пробирки с кровью на скорости 2 000 об/мин на центрифуге ОПн 3-02 (производитель ОАО «ТНК «Дастан», Киргизия).

5. Гистологический:

А) для оценки общей (острой – на 14 сутки, хронической – в конце 6 месяца) токсичности после одновременного выведения животных из эксперимента каждое животное подвергалось аутопсии с извлечением головного мозга, печени, сердца, легких, печени, почек, поджелудочной железы, селезенки, кишечника, семенников. Ткани животных фиксировали в нейтральном буферном 10% формалине (Biovitrum, Италия) при температуре +4°C в течение 24 часов. Вырезку тканей производили по стандартному протоколу, разработанному в ветеринарной диагностической лаборатории Вашингтонского университета с целью обеспечения однородности срезов для всех животных [17].

Б) проводилась гистоморфометрическая оценка регенерации модели хронического остеомиелита бедренной кости при применении БНЦ с гентамицином на 14, 28, 42 сутки. Микроскопическая оценка проводилась согласно свидетельству о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые АП № 9335 от 20.04.2020 г. «Алгоритм морфологической оценки остеомиелита в модели на животных» [16]. Окраска производилась гематоксилином и эозином, трихромом по Массону.

6. Статистическую обработку результатов проводили с использованием табличного редактора Microsoft Excel (Microsoft Office 2010) и специализированного программного обеспечения Statistica 6, предназначенного для статистического анализа данных. Количественные показатели представлены в виде медианы и интерквартильного размаха — Me (Q1; Q3). Для сравнения двух независимых выборок применяли U-критерий Манна–Уитни. Для качественных данных использовали критерий Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Для контроля

ложного уровня обнаружений при множественных межгрупповых сравнениях применяли поправку Бенджамини–Хохберга (Benjamini–Hochberg) с контролируемым уровнем FDR (False Discovery Rate) 5%.

Результаты

Исследование общей токсичности. При интрамедуллярной имплантации БНЦ, не являясь токсичным веществом, не оказывает статистически значимого влияния на локомоторную активность, исследовательское поведение, показатели тревожности, на все виды обмена; при гистологическом и морфометрическом анализе во всех органах доминируют минимальные, потенциально обратимые сдвиги без достижения порогов острого и хронического токсического поражения (лёгкие дистрофические и сосудистые изменения при интрамедуллярном введении БНЦ согласуются с активным фагоцитарным клиренсом и умеренным иммунно-метаболическим напряжением высоко васкуляризированного костномозгового компартмента).

Микробиологическая чистота. При трехкратном прямом посеве десятикратных серийных разведений испытуемых веществ результаты показали, что представленные образцы микробиологически чисты. Согласно Государственной Фармакопее РК, к имплантатам применяются требования как к лекарственным веществам для парентерального использования.

Результаты **исследования антимикробной активности:** биокомпозит, импрегнированный гентамицином продемонстрировал антибактериальную активность в отношении *S. aureus*, *E. coli* и *B. Subtilis*: диаметры зоны задержки роста показали более 23 мм во всех в случаях. В моноварианте биокомпозит не обладает бактерицидной активностью.

При **бактериологическом исследовании** с послеоперационной раны на 3-и и 7-е сутки у крыс обеих групп патогенная микрофлора не выявлена; выделялась только сапрофитная нормофлора кожно-волосяного покрова животных: *S. xylosus, S. nepalenisis, S. gallinarum.*

По результатам **ВЭЖХМС** на 14-е сутки после лечения хронического остеомиелита концентрация гентамицина в плазме крови животных сохранялась на низком уровне в обеих исследуемых группах. В группе аутологичного сгустка крови медиана концентрации составила 0,193 [0,158; 0,202] мкг/мл, тогда как в группе наноцеллюлозного биокомпозита — 0,178 [0,171; 0,253] мкг/мл. Существенных различий между группами не выявлено, что свидетельствует об отсутствии значимой системной аккумуляции антибиотика и подтверждает преимущественно локальный характер его высвобождения из имплантируемых материалов. Полученные данные позволяют предположить, что к 14-м суткам после лечения системное поступление гентамицина из зоны имплантации минимально, а использование наноцеллюлозного биокомпозита не сопровождается повышением уровня антибиотика в кровотоке по сравнению с традиционным носителем. Это косвенно указывает на локализованное высвобождение препарата в области

костного дефекта и низкий риск системного токсического действия гентамицина при использовании биокомпозита.

Оценка гистологического исследования заживления остеомиелитического дефекта показала, что применение БНЦ в сравнении с традиционной методикой:

1. Способствует более быстрому купированию воспалительно-некротической фазы (отмечено на 14 сутки уменьшение остеонекроза, некроза мягких тканей и воспалительной инфильтрации в 2 раза, чем в группе контроля);
2. Предотвращает затяжное фиброзное замещение: на 14-е сутки объём фиброзной ткани в зоне костной пластинки в группе БНЦ был выше (57,5[51;71]), чем в контроле (27[23,8;27,5]), тогда как к 42-м суткам — напротив, значительно ниже (12,8[9,3;16] против 34 [28;39,8]). На ранних этапах после санации дефекта временный соединительнотканный матрикс играет роль организующего каркаса, обеспечивающего заполнение полости, неоангиогенез и миграцию клеток. При благоприятном течении регенерации этот ранний фиброзный компонент впоследствии подвергается ремоделированию и замещается костной тканью. Именно такую динамику наблюдаем: раннее увеличение фиброзной ткани в группе БНЦ сопровождается последующим резким снижением её объёма и одновременным нарастанием костной ткани.
3. Ускоряет формирование и созревание костного регенерата (достоверно больший объём новообразованной костной ткани в зоне восстановления костной пластинки в группе БНЦ на всех сроках наблюдения, особенно на 28-е (56[49;63] против 28,5[20,5;36,7]) и 42-е сутки (80,8[78;87] против 50[42,5;60,5]), что свидетельствует о том, что применение БНЦ не ограничивается только противовоспалительным эффектом, а в том числе и связано с активацией репаративного остеогенеза);

Выводы:

1. По результатам клинических, гематологических и гистологических исследований БНЦ не оказывает общего острого и хронического токсического воздействия в условиях *in vivo*: статистически значимых различий по исследуемым показателям между экспериментальной и контрольной группами не выявлено ($p>0,05$).
2. Гистологическая картина регенерации в модели хронического остеомиелита показала, что применение БНЦ снижает лейкоцитарную инфильтрацию в 2,0 раза ($p = 0,0008288$), также отмечается активное восстановление костной пластинки в 2,0 раза в сравнении с контрольной группой ($p = 0,002271$).
3. БНЦ с антибиотиком проявил антибактериальную активность *in vitro*, превышая стандарт на 5 мм, и обеспечил высвобождение гентамицина *in vivo*; его концентрация в плазме на 14-е сутки была на 7,8% ниже, чем в контрольной группе без статистически значимых различий ($p>0,05$), что говорит о преимущественно локальном характере его высвобождения в зоне костного дефекта.

Список литературы:

1. Bezstarosti H., Van Lieshout E. M. M., Voskamp L. W., Kortram K., Obremskey W., McNally M. A., Metsemakers W. J. Insights into treatment and outcome of fracture-related infection: a systematic literature review // Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery. 2019. Vol. 139. P. 61–72. DOI: 10.1007/s00402-018-3048-0.
2. Миронов С. П., Цискарашвили А. В., Горбатюк Д. С. Хронический посттравматический остеомиелит как проблема современной травматологии и ортопедии (обзор литературы) // Гений ортопедии. — 2019. — Т. 25, № 4. — С. 610–621. — DOI: 10.18019/1028-4427-2019-25-4-610-621.
3. Сагинова Д.А. Хирургическое лечение хронического посттравматического остеомиелита с использованием антибиотик-импрегнированного биоразлагаемого материала: дис. … PhD. – Караганда, 2018. – 108 с.
4. Haidari S. et al. Costs of fracture-related infection: the impact on direct hospital costs and healthcare utilisation //European Journal of Trauma and Emergency Surgery. – 2024. – Т. 50. – №. 4. – С. 1701-1707
5. Кошанова А.А. Разработка и экспериментально-морфологическое обоснование антибиотик-импрегнации костного аллотрансплантата по системе Марбурга на модели остеомиелита: дис. … PhD. – Караганда, 2022. – 85 с.
6. Su Y. et al. Analysis of risk factors for the recurrence of osteomyelitis of the limb after treatment with antibiotic-loaded calcium sulfate and autologous bone graft //Frontiers in Bioengineering and Biotechnology. – 2024. – Т. 12. – С. 1368818
7. Winkler E. et al. Foot osteomyelitis location and rates of primary or secondary major amputations in patients with diabetes //Foot & Ankle International. – 2022. – Т. 43. – №. 7. – С. 957-967
8. Wickramasinghe M.L., Dias G.J., Premadasa K.M.G.P. A novel classification of bone graft materials // Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials. – 2022. – Vol. 110, No. 7. – P. 1724–1749. – DOI: 10.1002/jbm.b.35029.
9. Wassif R. K. et al. Recent advances in the local antibiotics delivery systems for management of osteomyelitis //Drug delivery. – 2021. – Т. 28. – №. 1. – С. 2392-2414
10. Liu X. et al. Resistance mechanisms of bacterial biofilms on orthopedic implants and research progress on novel anti-biofilm coatings //Frontiers in Bioengineering and Biotechnology. – 2026. – Т. 14. – С. 1707232
11. Abitbol T., Rivkin A., Cao Y., Nevo Y., Abraham E., Ben-Shalom T., Lapidot S., Shoseyov O. Nanocellulose, a tiny fiber with huge applications // Current Opinion in Biotechnology. – 2016. – Vol. 39. – P. 76–88. – DOI: 10.1016/j.copbio.2016.01.002.
12. Huo Y. et al. Nanocellulose-based composite materials used in drug delivery systems //Polymers. – 2022. – Т. 14. – №. 13. – С. 2648.
13. Park E. J. et al. Fibrous nanocellulose, crystalline nanocellulose, carbon nanotubes, and crocidolite asbestos elicit disparate immune responses upon pharyngeal

aspiration in mice //Journal of immunotoxicology. – 2018. – Т. 15. – №. 1. – С. 12-23.

14. De Loid G. M. et al. Toxicological effects of ingested nanocellulose in in vitro intestinal epithelium and in vivo rat models //Environmental Science: Nano. – 2019. – Т. 6. – №. 7. – С. 2105-2115

15. Тулеубаев Б. Е. с соавт. Способ моделирования хронического локализованного остеомиелита диафизарной зоне с наличием секвестра // Свидетельство о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом № 13857 от 11.12.2020 г.

16. Тулеубаев Б. Е. с соавт. Алгоритм морфологической оценки остеомиелита в модели на животных. //Свидетельство о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом № 9335 от 20.04.2020

17. Snyder J. M., Ward J. M., Treuting P. M. Cause-of-death analysis in rodent aging studies //Veterinary pathology. – 2016. – Т. 53. – №. 2. – С. 233-243