«ҚАРАҒАНДЫ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ»
КОММЕРЦИЯЛЫҚ ЕМЕС АКЦИОНЕРЛІК ҚОҒАМЫ

ӘОЖ 616.71-002.1-085-07

АННОТАЦИЯ

философия докторы (PhD) дәрежесін алу үшін ұсынылған диссертациялық жұмыстың тақырыбы:

«In vivo созылмалы остеомиелит үлгісіндегі антибиотикке байытылған наноцеллюлоза негізіндегі биокомпозитті қолданудың тиімділігі»

Білім беру бағдарламасы: «Медицина» 8D10100

Орындаушы: Рашова Мадина Ганикызы

Ғылыми кеңесшілер:

«Қарағанды медицина университеті» КеАҚ травматология және нейрохирургия кафедрасының меңгерушісі, профессор Х. Ж. Макажанов атындағы көпбейінді ауруханаңың травматологиялық орталығының жетекшісі, Қарағанды қ., м. ғ. д. Тулеубаев Берик Еркебуланович

«Қарағанды медицина университеті» КеАҚ молекулалық биология, биохимия және микробиология кафедрасының профессоры, м. ғ. к. Ахметова Сауле Балтабаевна

«Қарағанды медицина университеті» КеАҚ клиникасының патологоанатомиялық блогының меңгерушісі, PhD Камышанский Евгений Константинович

Мәскеу қ. «И.М. Губкин атындағы Ресей мемлекеттік мұнай және газ университеті (ұлттық зерттеу университеті)» жоғары білім берудің федералдық мемлекеттік автономды білім беру мекемесінің физикалық және коллоидтық химия кафедрасының меңгерушісі, х. ғ. д., профессор Винокуров Владимир Арнольдович

Қазақстан Республикасы
Қарағанды 2026

Өзектілігі

Созылмалы жарақаттан кейінгі остеомиелиттің жиілігі 5-тен 30 %-ға дейін құрайды, бұл ретте пациенттердің мүгедектенуі 50–90 %-ға жетеді [1, 2, 3]. Мүгедектенудің жоғары пайызы некроздар мен секвестрлердің қалыптасуымен, айналасындағы жұмсақ тіндердің іріңді-қабыну үдерісіне тартылуымен, остеорепарацияның баяулауымен байланысты. Бір пациентті емдеуге жұмсалатын қаржылық шығын шамамен 25 мың долларды құрайды [4, 5]. Хирургиялық санация мен дәрі-дәрмектік емді қамтитын тиісті кешенді терапиядан кейінгі рецидивтер 20-30%-да тіркеледі, әдебиетте инфекцияның 75 жылдық бастапқы кезеңнен кейін қайта белсенуі туралы деректер келтіріледі [6]. Зақымданған сегменттің ампутация жиілігі 20%-дан басталады [7]. Созылмалы остеомиелитті емдеу тек медициналық емес, сонымен қатар әлеуметтік-экономикалық мәселе болып табылады, өйткені көбіне еңбекке қабілетті жастағы пациенттер зардап шегеді [1, 3, 4].

Созылмалы остеомиелитті емдеуді заманауи толтырғыштарсыз елестету мүмкін емес. Аутосүйектен синтетикалық биополимерлерге дейінгі көптүрлілік мынадай барлық маңызды сипаттамаларға жауап беретін имплантатты іздеудің өзектілігін көрсетеді: остеокондуктивтілік, остеоиндуктивтілік, биорезорбцияланғыштық, биоүйлесімділік; механикалық беріктікті қамтамасыз ету, цитоуыттылықтың болмауы, биологиялық қауіпсіздік [8].

Остеомиелитті емдеуде қолданылатын биоматериалдар сүйек ақауларын толтырып қана қоймай, антибиотиктерді жергілікті жеткізуге арналған «құрал» болуы тиіс екені белгілі, өйткені антибиотиктердің жергілікті ең төмен бактерицидтік концентрациясы мен биоқабықшаны эрадикациялаудың ең төмен концентрациясына биоқабықшалардың түзілуі және некроздалған аймақтардың қанмен нашар қамтамасыз етілуі салдарынан тек жүйелік ем арқылы қол жеткізу мүмкін емес [9, 10].

Жаңа нанокомпозициялық материалдарды жасау қазіргі кезде ғылым мен техниканы дамытудың негізгі бағыттарының бірі болып табылады [8]. Наноцеллюлоза (НЦ) және оның негізіндегі биокомпозиттер бірегей қасиеттерінің арқасында ең перспективалы «жасыл» материалдардың біріне айналды [11]. Алайда дәстүрлі сызықтық өлшемдегі нысандардан наноөлшемге өткен кезде заттардың физика-химиялық қасиеттері түбегейлі өзгеретіні белгілі. Өздерінің физикалық және химиялық қасиеттеріне байланысты нанобөлшектер тіндерді зақымдап, жасушаішілік органеллалардың қызметін бұзуы мүмкін, атап айтқанда қабыну реакцияларын/цитокиндерді индукциялау арқылы [12, 13, 14]. НЦ негізіндегі жаңа биокомпозиттің жалпы уыттылығын бағалау және оны тек толтырғыш ретінде ғана емес, сонымен бірге антибиотиктерді остеомиелит ошағына жеткізу жүйесі ретінде зерттеу осы зерттеу жұмысының басым бағыттары болып табылады.

Ғылыми зерттеудің мақсаты: экспериментте созылмалы остеомиелит моделінде антибиотик қосылған наноцеллюлоза негізіндегі биокомпозитті қолданудың тиімділігін бағалау.

Зерттеу міндеттері:

1. Наноцеллюлоза негізіндегі биокомпозиттің жалпы уыттылығын *in vivo* бағалау.
2. Созылмалы остеомиелит кезінде антибиотик қосылған НЦ негізіндегі биокомпозитті қолданғандағы регенерацияның гистологиялық көрінісін дәстүрлі әдіспен салыстырып бағалау.
3. НЦ негізіндегі биокомпозитті антибиотикті жергілікті жеткізуге арналған зат ретінде *in vitro* және *in vivo* бағалау.

Ғылыми жаңалығы

-Алғаш рет наноцеллюлоза негізіндегі биокомпозиттің жалпы уыттылығы бағаланды.

-Алғаш рет созылмалы остеомиелит моделінде антибиотик қосылған нанофибриллярлы наноцеллюлоза негізіндегі биокомпозитті қолдану кезінде сүйек ақауы регенерациясының гистологиялық сипаттамасы зерттелді.

-Алғаш рет НЦ негізіндегі биокомпозитті антибиотикті созылмалы остеомиелит ошағына жергілікті тасымалдаушы ретінде қолдану мүмкіндігі бағаланды.

Қорғауға ұсынылатын негізгі қағидалар:

1. Наноцеллюлоза негізіндегі биокомпозит, интрамедулярлық имплантация кезінде, in vivo эксперименттік жағдайларда жалпы жедел немесе созылмалы уытты әсерлерді көрсетпейді. Зерттеу кезеңінде параметрлер физиологиялық нормалар шегінде болды және клиникалық, гематологиялық, биохимиялық, мінез-құлықтық немесе гистологиялық параметрлерде эксперименттік және бақылау топтары арасында статистикалық тұрғыдан маңызды айырмашылықтар анықталмады ($p > 0,05$).

2. Наноцеллюлоза негізіндегі биокомпозит созылмалы остеомиелит кезінде репаративті сүйек регенерациясын ынталандырады, қабыну фиброздық өзгерістерінің регрессиясы аясында сүйектің ертерек және айқынырақ түзілуін қамтамасыз етеді. 28 және 42-ші күндерде биокомпозит тобындағы жаңадан пайда болған сүйек тінінің көлемі бақылау тобындағы 28,5 [20,5;36,7] және 50 [42,5;60,5]-ке қарсы сәйкесінше 56 [49;63] және 80,8 [78;87]-ге жетті. Сонымен қатар, қабыну реакциясының ауырлығының 2,0 есе төмендеуі ($p = 0,0008288$) және сүйек пластинасын қалпына келтіру көрсеткіштерінің 2,0 есе артуы ($p = 0,002271$) байқалды, бұл регенеративті процестің сүйек тінін қалпына келтіруге басым бағытталуын көрсетеді.

3. Антибиотик қосылған наноцеллюлоза негізіндегі биокомпозит in vitro антибактериалды белсенділік көрсетеді және in vivo гентамициннің ұзақ, негізінен жергілікті босатылуын қамтамасыз етеді. Биокомпозиттің антибактериалды белсенділігі стандарттан 5 мм-ге асып түсті. 14-ші күні гентамициннің плазмалық концентрациясы биокомпозит тобында 0,178 [0,171; 0,253] мкг/мл болды, ал бақылау тобында 0,193 [0,158; 0,202] мкг/мл болды, бұл жүйелік концентрацияның статистикалық тұрғыдан маңызды айырмашылықтарсыз 7,8%-ға төмендеуіне сәйкес келеді ($p > 0,05$). Алынған деректер биокомпозитті антибиотиктің ұзақ уақыт бойы босап шығуын

қамтамасыз ететін жүйе ретінде сипаттайды, оның әсері негізінен сүйек ақауы аймағында айқын жүйелік жинақталу белгілерінсіз локализацияланған.

Практикалық маңыздылығы: НЦ негізіндегі биокомпозитті жан-жақты зерттеу жалпы уыттылықтың жоқтығын көрсетті, бұл оны әрі қарай қолданудың қауіпсіздігін айқындайды. Антибиотик қосылған наноцеллюлозалы биокомпозиттің көмегімен остеомиелитті модельдеу және емдеу нәтижелері созылмалы остеомиелит жағдайында сүйек ақауларын толтыруға гистологиялық-микробиологиялық негіздемесі бар эксперименттік негіз қалыптастырады. Әзірленген тәсіл тиімділігі расталған жағдайда сүйек тінінің реконструктивті хирургиясының эксперименттік және әлеуетті клиникалық практикасына енгізілуі мүмкін. Зерттеу нәтижелері медициналық жоғары оқу орындары студенттерін «Микробиология», «Травматология және ортопедия» пәндері бойынша даярлау кезінде білім беру үдерісіне енгізілуі мүмкін.

Енгізу: оқу үдерісіне енгізудің 3 актісі рәсімделді (М, Н, О қосымшалары).

Диссертацияның басқа ғылыми-зерттеу жұмыстарымен байланысы: диссертациялық жұмыс ҚР БҒМ №AR19678427 «*In vivo* экспериментте түтікше сүйек ақауы моделіндегі наноцеллюлоза негізіндегі биокомпозиттің өзара әрекеттесуін зерттеу» гранттық қаржыландыруы аясында орындалды.

Автордың жеке үлесі: Ғылыми жетекшілер мен травматология және нейрохирургия, молекулалық биология, биохимия және микробиология кафедраларының ғылыми ұжымының консультациялық қолдауымен автор зертханалық жануарларда жалпы уыттылық көріністерін зерттеуді, созылмалы остеомиелитті модельдеуді және оны антибиотик қосылған наноцеллюлоза негізіндегі биокомпозитті қолдану арқылы емдеуді қамтитын эксперименттік зерттеулер жүргізді. М. Г. Рашова НЦБ-ны интрамедуллярлы имплантациялауды, жануарларды динамикалық бақылауды, термометрияны, өлшеуді, мінез-құлық реакцияларын бейнетүсірілімге түсіру мен талдауды, бактериялық суспензияларды дайындауды, НЦ негізіндегі биокомпозиттің микробқа қарсы белсенділігін зерттеуді, операциядан кейінгі жаралардан бактериологиялық себінділер алуды, микроорганизмдерді кейіннен сәйкестендіре отырып таза дақылдарды бөліп алуды жүргізді. Зерттеу нәтижелерін жүйелеу, талдау және рәсімдеу ізденуші тарапынан дербес орындалды.

Жұмыстың апробациясы. Зерттеудің негізгі нәтижелері ғылыми іс-шараларда баяндалды:

- «Батпенов оқулары» жас ғалымдар конференциясында (Астана, 2024 жылғы 28–29 тамыз), ҚР травматолог-ортопедтерінің IV съезі және Қазақстан травматолог-ортопедтер қауымдастығының III съезі аясында өткізілді;
- Медициналық микробиология, клиникалық микология және иммунология бойынша IX Бүкілресейлік конгресте (XXVIII Кашкин оқулары), 2025 жылғы 5-6 маусым, Санкт-Петербург қ.;
- профессор Х. Ж. Макажановтың 110 жылдығына және «Қарағанды медицина университеті» КеАҚ-тың 75 жылдығына арналған «Травматология, ортопедия және оңалтудағы заманауи тәсілдер: инновациялар және практикалық қолдану»

халықаралық ғылыми-практикалық конференциясында (Қарағанды, 2025 жылғы 9–10 қазан);
- Ресей Денсаулық сақтау министрлігінің «Р. Р. Вреден атындағы ҰМЗО ТО» ФМБМ 120 жылдығына арналған «Вреден ойындары» Бүкілресейлік жас ғалымдар конференциясында, 2026 жылғы 10 сәуір, Санкт-Петербург қ.;
- «Медицинадағы мультидисциплинарлық тәсілдер: клиникалық практикаға, ғылым мен білімге интеграция» халықаралық ғылыми-практикалық конгресінде, 2026 жылғы 16-17 сәуір, Қарағанды қ.;
- Қарағанды облысы бойынша Облыстық травматологтар мен ортопедтер қоғамының жиналысында, 2026 жылғы 26 маусым, Қарағанды қ.;
- Қазақстан Республикасы Тәуелсіздігінің 35 жылдығына және ҚР ДСМ «Академик Н.Д. Батпенов атындағы Ұлттық ғылыми травматология және ортопедия орталығы» ШЖҚ РМК-ның 25 жылдығына арналған «Пәнаралық травматология және ортопедия: диагностикадан оңалтуға дейін» халықаралық мерейтойлық ғылыми-практикалық конференциясында, 2026 жылғы 10-11 қыркүйек, Астана қ.;
- II Халықаралық биомедициналық форумда «International Biomedical Forum: Research and Innovation», 2026 жылғы 22–23 қазан, Қарағанды қ.;
- хирургиялық аурулар және биомедицина кафедрасының кеңейтілген отырысында.

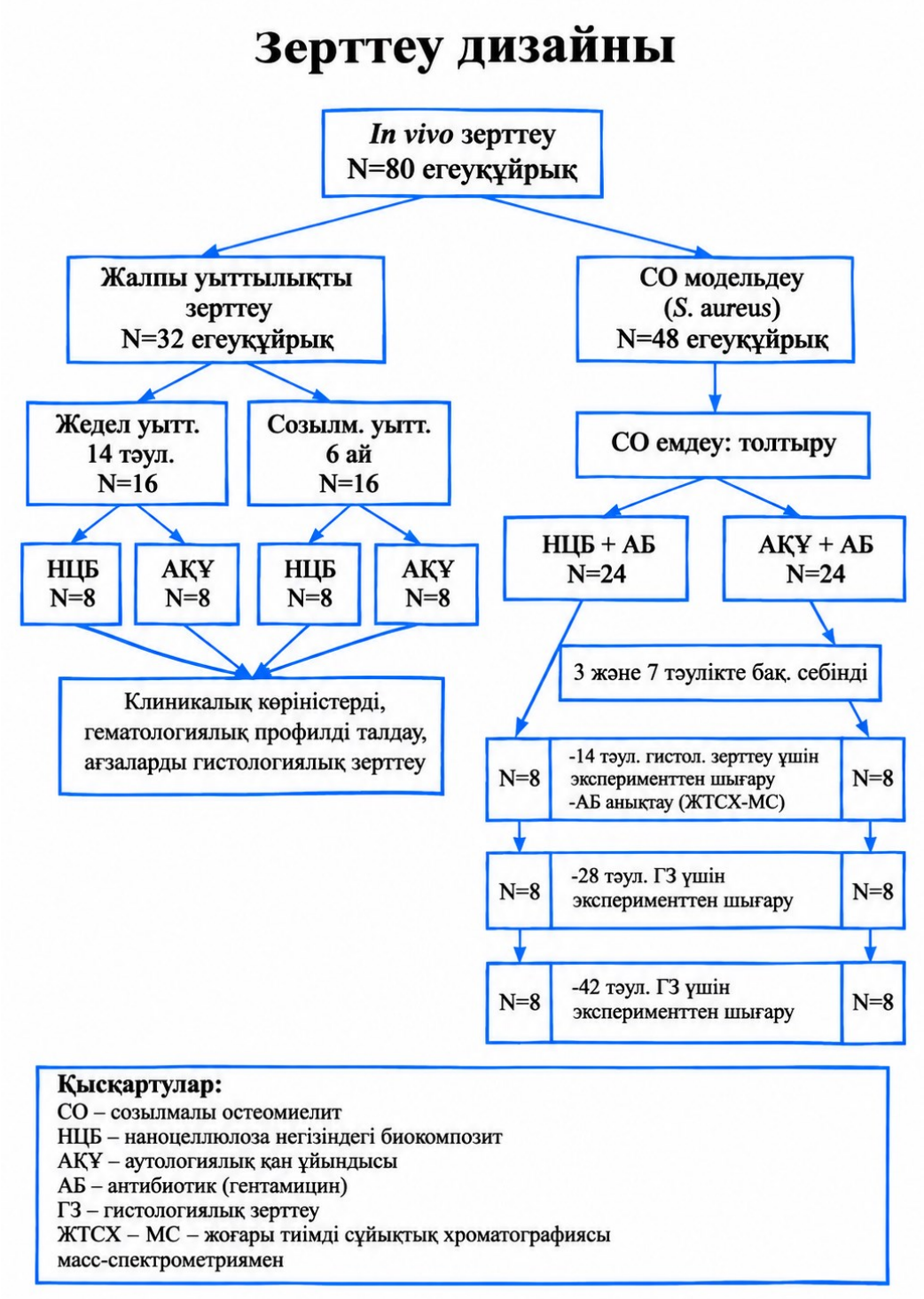
Жарияланым белсенділігі туралы мәліметтер:
2 мақала Scopus;
4 мақала БҒСБК ұсынған;
5 патент, 4 авторлық куәлік.

Диссертацияның көлемі мен құрылымы. Диссертациялық жұмыс кіріспеден, әдебиеттерге шолудан, негізгі бөлімнен, қорытындылар мен практикалық маңыздылығы қамтылған қорытынды бөлімнен, 155 еңбектен тұратын пайдаланылған дереккөздер тізімінен тұрады. Мәтін 174 компьютерлік терім бетінде баяндалған, оның ішінде 17 қосымша, 36 кесте және 21 сурет бар.

Материалдар: *in vitro* және *in vivo* зерттеулерінің нысаны нанофибриллярлы наноцеллюлоза мен дикальций фосфат дигидраты ($CaHPO_4 \cdot 2H_2O$) негізіндегі биокомпозит болды, оны Мәскеу қ. «И.М. Губкин атындағы Ресей мемлекеттік мұнай және газ университетінің» физикалық және коллоидтық химия кафедрасы жасап, ұсынды. НЦБ ағартылған целлюлозадан Masuko MKCA supermass 6-5 коллайдерінде көпсатылы механикалық өңдеу әдісімен алынды, нәтижесінде орташа диаметрі 12 нм және ұзындығы шамамен 1,5 мкм фибриллалар түзілді. Композит дикальций фосфат дигидратын НФЦ суспензиясында тұндыру, кейін сүзу, жуу және 40 °C-та кептіру арқылы синтезделді.

Жануарлар. Эксперимент салмағы 200-250 грамм болатын, ҚМУ КеАҚ виварийінде ұсталған 80 тұқымсыз аталық егеуқұйрықта жүргізілді. Эксперименттерді жүргізу кезінде Directive 2010/63/EU құжатында баяндалған European Parliament және Council of the European Union талаптарына, сондай-ақ Guide for the Care and Use of Laboratory Animals құжатында ұсынылған National Research Council ережелеріне сәйкес зертханалық жануарларға ізгілікпен қарау

қағидалары сақталды. Процедураларды жүргізуге және алынған деректерді талдауға байланысты барлық манипуляциялар ГОСТ ISO 10993-11— 2021, ГОСТ ISO 10993-6— 2021, ГОСТ ISO 10993-2— 2025 белгіленген стандарттарға сәйкес келді. Зерттеу ҚМУ КеАҚ жанындағы Жергілікті биоэтика комиссиясымен мақұлданды (ҚМУ жанындағы Жергілікті биоэтика комиссиясы отырысының 11.10.22 ж. № 2 хаттамасынан үзінді және 30.12.25 ж. № 22 хаттама).



Зерттеу жүргізілген базалар. Зерттеу ҚМУ КеАҚ-та травматология және ортопедия, молекулалық биология, биохимия және микробиология кафедралары

базасында оқу микробиологиялық зертханасында жүргізілді, диагностикалық бөлігі доктор Крюковтың травматология және ортопедия ветеринариялық клиникасында орындалды, гистологиялық зерттеу ҚМУ КеАҚ клиникасының патологоанатомиялық блогында жүргізілді, микроорганизмдерді түрлік сәйкестендірумен MALDI-TOF масс-спектрометриясы ҚМУ КеАҚ ғылыми-зерттеу зертханасында жүргізілді. Эксперименттік бөлігі медицина университетінің виварийінде орындалды.

Әдістер:

1.Хирургиялық:

А) 32 егеуқұйрық: Золетил енгізілгеннен кейін (белсенді заттардың халықаралық патенттелмеген атауы: тилетамин, золазепам; «Virbac S.A.», Франция) 0,1 мг/кг дозада сол жақ сан аймағындағы түк жамылғысын қыру арқылы операция алдындағы дайындық жүргізілді. Имплантация жасау үшін санның алдыңғы бетінде ұзындығы 10 мм операциялық кесу орындалды. Сүйек тінінің ақауы сан сүйегі диафизінің ортаңғы үштен бір бөлігінде диаметрі 2 мм және тереңдігі 1,5 мм тесік жасайтын дөңгелек бұрғымен қалыптастырылды. Жалпы уыттылықты бағалау үшін негізгі топта НЦБ интрамедуллярлы имплантациясы жүргізілді (16 егеуқұйрық), бақылау тобында ақау аутологиялық қан ұйындысымен толтырылды (16 егеуқұйрық). Эксперименттен шығару 14 тәулікте және 6 айдың соңында әр топтан 8 жануардан жүргізілді.

Б) 48 егеуқұйрық: созылмалы остеомиелитті модельдеу ҚР ӘМ 11.12.2020 ж. № 13857 авторлық құқықпен қорғалатын объектілерге құқықтардың мемлекеттік тізіліміне мәліметтер енгізу туралы куәліктегі «Секвестрі бар диафиз аймағындағы созылмалы шектелген остеомиелитті модельдеу тәсілі» деректеріне сәйкес жүзеге асырылды [15]. Дені сау егеуқұйрықтардың интактты жағынан аллосүйек алынды (уыттылық зерттелген жануарлар). Кейін сүйек қысқыштарымен сүйек жаңқасына дейін ұсақталды. Тест-дақылдың бактериялық суспензиясы 0,5 Мак-Фарланд лайлылық стандартына сәйкес келетін концентрацияда физиологиялық ерітіндіде дайындалды. Микробтық суспензия сүйек жаңқасымен контейнерде араластырылып, кейін 37°C-та 24 сағ инкубациялау үшін термостатқа орналастырылды. Кейін сол жақ сан сүйегінің ортаңғы 1/3 бөлігінде қалыптастырылған 2*1,5 см ақауға бактериялық суспензия сіңдірілген сүйек бөлігі орналастырылды. Модельдеуден кейін 14 тәулікте СО верификациялау үшін AGFADX-D100 рентген аппаратында (Agfa-Gevaert Group, Бельгия) тікелей және бүйірлік проекцияларда рентгенологиялық зерттеу жүргізілді.

В) СО модельдеуден 14 күн өткен соң оны емдеу жүргізілді: аллосүйекті алып тастап, қуысты жуғаннан кейін негізгі топта гентамицин қосылған НЦБ интрамедуллярлы имплантациясы орындалды (24 егеуқұйрық), бақылау тобында ақау гентамицин қосылған аутологиялық қан ұйындысымен толтырылды (24 егеуқұйрық). Әр топтан 8 егеуқұйрық 14, 28 және 42 тәулікте эксперименттен шығарылды (зерттеу дизайнын қараңыз).

2. Микробиологиялық:

А) Импрегнацияға арналған антибиотик дозасын есептеу: *S. aureus* мұражайлық штаммына қатысты гентамициннің ең төмен тежегіш

концентрациясы анықталды, ол 2 мкг/мл құрады, бұл European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing деректерімен сәйкес келеді (2 мг/л). 4 %-дық гентамицин ерітіндісі (1 мл-де 40 мг зат) қолданылды. V=2 мг:40мг/мл=0,05 мл. Осылайша, 0,006 г НЦБ-ны (НЦБ-ның бір оқшауланған «бірлігінің» орташа салмағы) импрегнациялау үшін 0,05 мл 4% гентамицин қолданылды. Бақылау тобында антибиотиктің дәл сондай дозасы қолданылды.

Б) Биокомпозиттің микробиологиялық тазалығы тікелей себу әдісімен бағаланды. Зерттелетін материалдың бір грамы 9 мл стерильді физиологиялық ерітіндіде суспензияланды, кейін он еселік сұйылтулар сериясы дайындалды. Әр сұйылтудан 1 мл суспензия алынып, қоректік орталарға себілді: Staphylococcus aureus анықтау үшін сарыуызды-тұзды агар, грамтеріс бактерияларды анықтау үшін МакКонки агары және Candida тектес саңырауқұлақтар үшін хромогенді орта. Анаэробты микроорганизмдерді анықтау үшін материал тиогликолатты ортаға енгізілді. Бактерия себінділері 36±1 °С температурада 48 сағат, саңырауқұлақтар 26±1 °С температурада 5 тәулік инкубацияланды, анаэробты дақылдар анаэробты жағдайда өсірілді. Инкубациядан кейін микроорганизмдердің өсуі есепке алынып, колония түзуші бірліктердің (КТБ) саны есептелді.

Б) Гентамицин және нистатин қосылған биокомпозиттің микробқа қарсы белсенділігі *S. aureus (ATCC 6538, 29213), Escherichia coli (ATCC 25922), Bacillus subtilis (ATCC 6633), Candida albicans (ATCC 10231)* мұражайлық тест-штамдарына қатысты ұңғыма әдісімен анықталды. Нәтижелер European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing және Clinical and Laboratory Standards Institute критерийлеріне сәйкес, нақты микроорганизм–микробқа қарсы препарат комбинациялары үшін тежелу аймағы диаметрлерінің белгіленген шекті мәндерін пайдалана отырып түсіндірілді. Ұңғыма әдісімен микробқа қарсы белсенділікті зерттеу үшін 0,05 г НЦБ өлшемі қолданылып, ол 0,4 мл 4%-дық гентамицин ерітіндісімен импрегнацияланды; ал салмағы 0,006 болатын НЦБ-ның оқшауланған «бірлігі» үшін – 0,05 мл 4%-дық гентамицин ерітіндісі қолданылды.

В) Остеомиелитті емдегеннен кейін операциядан кейінгі жарадан 3 және 7 тәулікте бактериологиялық себінді жүргізілді

Г) MALDI-TOF MS көмегімен микроорганизмдерді идентификациялау (Matrix Supported Laser Desorption/Ionization Flight Time Mass Spectrometry, Bruker, Germany).

3. Клиникалық әдіс: жануарлардың жалпы жағдайы бағаланды, өлшеу жүргізілді, Canon EOS 250D камерасымен (Тайвань) «ашық алаң» тестіндегі мінез-құлық реакциялары «Егеуқұйрықтарға арналған ашық алаң» қондырғысының көмегімен бейнетүсірілімге түсірілді («Ашық Ғылым ғылыми-өндірістік компаниясы» ЖШҚ, Мәскеу облысы, Красногорск қ., РФ).

4. Зертханалық әдіс:

А) жалпы (жедел – 14 тәулікте, созылмалы – 6 айдың соңында) уыттылықты бағалау үшін ЖҚА-ға қан алынды (лейкоциттер, лимфоциттер, моноциттер, гранулоциттер, моноциттер, гранулоциттер, эритроциттер, гемоглобин концентрациясы, гематокрит және т.б.). Қанның биохимиялық

талдауының параметрлері: жалпы ақуыз, жалпы билирубин, креатинин, мочевина, АЛТ, АСТ, ГГТ, СФ, альбумин, фосфор, калий, глюкоза, амилаза, триглицеридтер, магний, холестерин, өт қышқылдары, глобулиндер, креатинкиназа, кальций, фосфор (құралдар: URIT-2900Vet Plus ветеринариялық гематологиялық анализаторы (Қытай) және MNCHIP Celercare V5 автоматты ветеринариялық биохимиялық анализаторы (Қытай).

Б) плазмадағы гентамицинді ЖТСХ-МС/МС әдісімен сандық анықтау үшін (Agilent 1260 Infinity (Agilent Technologies, АҚШ) 14 тәулікте эвтаназия алдында қан алынды. Плазма қаны бар түтікті ОПн 3-02 центрифугасында 2 000 айн/мин жылдамдықпен центрифугалау арқылы алынды (өндіруші «ТНК «Дастан» ААҚ, Қырғызстан).

5. Гистологиялық:

А) жалпы (жедел – 14 тәулікте, созылмалы – 6 айдың соңында) уыттылықты бағалау үшін жануарларды эксперименттен бір мезгілде шығарғаннан кейін әр жануарға ми, бауыр, жүрек, өкпе, бауыр, бүйрек, ұйқы безі, көкбауыр, ішек, аталық бездерді алып, аутопсия жасалды. Жануар тіндері бейтарап буферленген 10% формалинде (Biovitrum, Италия) +4°C температурада 24 сағат фиксацияланды. Барлық жануарлар үшін кесінділердің біркелкілігін қамтамасыз ету мақсатында тіндерді кесу Вашингтон университетінің ветеринариялық диагностикалық зертханасында әзірленген стандартты хаттама бойынша жүргізілді [17].

Б) 14, 28, 42 тәулікте гентамицин қосылған НЦБ қолдану кезінде сан сүйегінің созылмалы остеомиелит моделіндегі регенерацияға гистоморфометриялық бағалау жүргізілді. Микроскопиялық бағалау 20.04.2020 ж. № 9335 АП-мен қорғалатын объектілерге құқықтардың мемлекеттік тізіліміне мәліметтер енгізу туралы «Жануар моделіндегі остеомиелитті морфологиялық бағалау алгоритмі» куәлігіне сәйкес жүргізілді [16]. Бояу гематоксилин және эозинмен, Массона трихромымен жүргізілді.

6. Нәтижелерді статистикалық өңдеу Microsoft Excel кестелік редакторы (Microsoft Office 2010) және статистикалық деректерді талдауға арналған Statistica 6 мамандандырылған бағдарламалық қамтамасыз етуі арқылы жүргізілді. Сандық көрсеткіштер медиана және интерквартильдік аралық түрінде ұсынылды — Me (Q1; Q3). Екі тәуелсіз іріктемені салыстыру үшін Манн–Уитни U-критерийі қолданылды. Сапалық деректер үшін Фишер критерийі қолданылды. $p < 0,05$ болғандағы айырмашылықтар статистикалық мәнді деп есептелді.

Нәтижелер

Жалпы уыттылықты зерттеу. НЦБ интрамедуллярлы имплантациясы кезінде уытты зат болып табылмай, локомоторлық белсенділікке, зерттеушілік мінез-құлыққа, мазасыздық көрсеткіштеріне, зат алмасудың барлық түрлеріне статистикалық мәнді әсер етпейді; барлық ағзалардың гистологиялық және морфометриялық талдауында жедел және созылмалы уытты зақымдану шектеріне жетпейтін минималды, әлеуетті қайтымды өзгерістер басым (НЦБ интрамедуллярлы енгізгендегі жеңіл дистрофиялық және тамырлық өзгерістер

белсенді фагоцитарлық клиренспен және жоғары васкуляризацияланған сүйек кемігі компартментінің орташа иммундық-метаболикалық кернеуімен үйлеседі).

Микробиологиялық тазалығы. Зерттелетін заттардың он еселік сериялық сұйылтуларын үш рет тікелей себу нәтижелері ұсынылған үлгілердің микробиологиялық тұрғыдан таза екенін көрсетті. ҚР Мемлекеттік фармакопеясына сәйкес имплантаттарға парентеральді қолдануға арналған дәрілік заттар сияқты талаптар қойылады.

Микробқа қарсы белсенділікті зерттеу нәтижелері: гентамицинмен импрегнацияланған биокомпозит S. aureus, E. coli және B. subtilis-ке қатысты бактерияға қарсы белсенділік көрсетті: өсу тежелу аймақтарының диаметрі барлық жағдайда 23 мм-ден артық болды (S). Моновариантта биокомпозит бактерицидтік белсенділікке ие емес (R).

Операциядан кейінгі жараны 3-ші және 7-ші тәулікте бактериологиялық зерттеу кезінде екі топтағы егеуқұйрықтарда патогенді микрофлора анықталмады; жануарлардың тері-түк жамылғысының тек сапрофитті қалыпты флорасы бөлінді: S. xylosus, S. nepalenisis, S. gallinarum.

ЖТСХ-МС нәтижелері бойынша созылмалы остеомиелитті емдегеннен кейінгі 14-ші тәулікте жануарлар қан плазмасындағы гентамицин концентрациясы екі зерттеу тобында да төмен деңгейде сақталды. Аутологиялық қан ұйындысы тобында концентрация медианасы 0,193 [0,158; 0,202] мкг/мл, ал наноцеллюлозалы биокомпозит тобында — 0,178 [0,171; 0,253] мкг/мл болды. Топтар арасында елеулі айырмашылықтар анықталмады, бұл антибиотиктің айқын жүйелік жинақталуының жоқтығын көрсетеді және оның имплантацияланған материалдардан негізінен жергілікті босап шығатынын растайды. Алынған деректер емдеуден кейінгі 14-ші тәулікке қарай имплантация аймағынан гентамициннің жүйелік түсуі ең аз екенін, ал наноцеллюлозалы биокомпозитті қолдану дәстүрлі тасымалдаушымен салыстырғанда қан ағымындағы антибиотик деңгейінің жоғарылауымен қатар жүрмейтінін болжауға мүмкіндік береді. Бұл препараттың сүйек ақауы аймағында жергілікті босап шығуын және биокомпозитті қолдану кезінде гентамициннің жүйелік уытты әсерінің төмен қаупін жанама түрде көрсетеді.

Остеомиелиттік ақаудың жазылуын гистологиялық зерттеу бағасы НЦБ қолдану дәстүрлі әдіспен салыстырғанда мынаны көрсетті:

1. Қабыну-некроздық фазаның тезірек басылуына ықпал етеді (14 тәулікте остеонекроздың, жұмсақ тіндер некрозының және қабыну инфильтрациясының бақылау тобымен салыстырғанда 2 есе төмендеуі байқалды);
2. Ұзақ фиброздық алмасудың алдын алады: 14-ші тәулікте сүйек пластинкасы аймағындағы фиброздық тін көлемі НЦБ тобында (57,5[51;71]) бақылаумен салыстырғанда (27[23,8;27,5]) жоғары болды, ал 42-ші тәулікке қарай, керісінше, айтарлықтай төмен (12,8[9,3;16] қарсы 34 [28;39,8]) болды. Ақауды санациялағаннан кейінгі ерте кезеңдерде уақытша дәнекер тіндік матрикс қуыстың толуын, неоангиогенезді және жасушалардың миграциясын қамтамасыз ететін ұйымдастырушы қаңқа рөлін атқарады. Регенерация қолайлы жүрген жағдайда бұл ерте фиброздық компонент кейін қайта құрылып, сүйек тінімен алмасады. Дәл осындай динамика байқалады: НЦБ тобында фиброздық

тіннің ерте ұлғаюы кейін оның көлемінің күрт төмендеуімен және сүйек тінінің бір мезгілде ұлғаюымен қатар жүреді.
3. Сүйек регенератының қалыптасуы мен жетілуін жеделдетеді (сүйек пластинкасының қалпына келу аймағында НЦБ тобында барлық бақылау мерзімдерінде, әсіресе 28-ші (56[49;63] қарсы 28,5[20,5;36,7]) және 42-ші тәулікте (80,8[78;87] қарсы 50[42,5;60,5]) жаңадан түзілген сүйек тінінің көлемі айқын жоғары болды, бұл НЦБ қолданудың тек қабынуға қарсы әсермен шектелмейтінін, сонымен бірге репаративті остеогенездің белсендірілуімен байланысты екенін көрсетеді);

Қорытындылар:

1. Клиникалық, гематологиялық және гистологиялық зерттеулердің нәтижелері бойынша наноцеллюлоза негізіндегі биокомпозит in vivo жағдайында жалпы жедел және созылмалы уытты әсер етпейді: эксперименттік және бақылау топтары арасында зерттелетін көрсеткіштер бойынша статистикалық маңызды айырмашылықтар анықталған жоқ (p>0,05). 2. Созылмалы остеомиелит моделіндегі регенерацияның гистологиялық көрінісі BNC қолдану лейкоциттердің инфильтрациясын 2,0 есе төмендететінін көрсетті (p = 0,0008288), сонымен қатар бақылау тобымен салыстырғанда сүйек пластинасының белсенді қалпына келуі 2,0 есе байқалады (p = 0,002271).
3. Антибиотикпен бірге ҰО негізіндегі Биокомпозит IP vitro Бактерияға қарсы белсенділігін көрсетті, стандарттан 5 мм-ге асып, IP vivo гентамициннің ұзартылған шығарылуын қамтамасыз етті; оның плазмадағы концентрациясы 14-ші күні статистикалық маңызды айырмашылықтары жоқ бақылау тобына қарағанда 7,8% - ға төмен болды, бұл оның аймақтағы шығарылуының негізінен жергілікті сипатын көрсетеді сүйек кемістігі.

Әдебиеттер тізімі:

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. Созылмалы жарақаттан кейінгі остеомиелит қазіргі травматология мен ортопедия мәселесі ретінде (әдебиетке шолу) // Гений ортопедии. — 2019. — Т. 25, № 4. — Б. 610–621. — DOI: 10.18019/1028-4427-2019-25-4-610-621.
3.Сагинова Д.А. Антибиотикпен импрегнацияланған биологиялық ыдырайтын материалды қолдана отырып созылмалы жарақаттан кейінгі остеомиелитті хирургиялық емдеу: дис. … PhD. – Қарағанды, 2018. – 108 б.
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. – Б. 1701-1707
5.Кошанова А.А. Остеомиелит моделінде Марбург жүйесі бойынша сүйек аллотрансплантатын антибиотикпен импрегнациялауды әзірлеу және эксперименттік-морфологиялық негіздеу: дис. … PhD. – Қарағанды, 2022. – 85 б.

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. – Б. 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. – Б. 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. – Б. 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. – Б. 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. – Б. 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. – Б. 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. – Б. 2105-2115
15.Тулеубаев Б. Е. және т.б. Секвестрі бар диафиз аймағындағы созылмалы шектелген остеомиелитті модельдеу тәсілі // Авторлық құқықпен қорғалатын объектілерге құқықтардың мемлекеттік тізіліміне мәліметтер енгізу туралы куәлік № 13857, 11.12.2020 ж.
16.Тулеубаев Б. Е. және т.б. Жануар моделіндегі остеомиелитті морфологиялық бағалау алгоритмі. //Авторлық құқықпен қорғалатын объектілерге құқықтардың мемлекеттік тізіліміне мәліметтер енгізу туралы куәлік № 9335, 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. – Б. 233-243