



Хирургиялық аурулар кафедрасының кеңейтілген отырысының 26.05.2026 ж. № 11 хаттамасынан көшірме «ҚАРАҒАНДЫ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ» КОММЕРЦИЯЛЫҚ ЕМЕС АКЦИОНЕРЛІК ҚОҒАМЫ 26.05.2026 ж. № 11 хаттама Қарағанды қ. Төраға – Хирургиялық аурулар кафедрасының профессоры, м.ғ.д. Шакеев К.Т. Хатшы – хирургиялық аурулар кафедрасының қауымдастырылған профессоры, PhD Кошанова А.А. Қатысушылар: Тулеубаев Б.Е. хирургиялық аурулар кафедрасының меңгерушісі; Аринова Г.П. хирургиялық аурулар кафедрасының профессоры; Аринова С.П. хирургиялық аурулар кафедрасының профессоры; Асқаров М.С., хирургиялық аурулар кафедрасының профессоры; Бисмильдин Х.Б. хирургиялық аурулар кафедрасының профессоры; Игимбаев Т.К. хирургиялық аурулар кафедрасының профессоры; Тургунов Е.М. хирургиялық аурулар кафедрасының профессоры; Шакеев К.Т. хирургиялық аурулар кафедрасының профессоры; Шустеров Ю.А. хирургиялық аурулар кафедрасының профессоры; Дарменов Е.Н. м.ғ.к., хирургиялық аурулар кафедрасының қауымдастырылған профессоры; Алибеков А.А. м.ғ.к., хирургиялық аурулар кафедрасының қауымдастырылған профессоры; Калиева Д.К. PhD, хирургиялық аурулар кафедрасының қауымдастырылған профессоры; Аманова Д.Е. PhD, хирургиялық аурулар кафедрасының қауымдастырылған профессоры;	Выписка из протокола № 11 расширенного заседания кафедры хирургических болезней от 26.05.2026 г. НЕКОММЕРЧЕСКОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО «КАРАГАНДИНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» Протокол № 11 от 26.05.2026 г. г. Караганда Председатель – профессор кафедры хирургических болезней, д.м.н. Шакеев К.Т. Секретарь – ассоциированный профессор кафедры хирургических болезней, PhD Кошанова А.А. Присутствовали: Тулеубаев Б.Е. заведующий кафедрой хирургических болезней Аринова Г.П. профессор кафедры хирургических болезней; Аринова С.П. профессор кафедры хирургических болезней; Асқаров М.С. профессор кафедры хирургических болезней; Бисмильдин Х.Б. профессор кафедры хирургических болезней; Игимбаев Т.К. профессор кафедры хирургических болезней; Тургунов Е.М. профессор кафедры хирургических болезней; Шакеев К.Т. профессор кафедры хирургических болезней; Шустеров Ю.А. профессор кафедры хирургических болезней; Дарменов Е.Н. к.м.н., ассоциированный профессор кафедры хирургических болезней; Алибеков А.А. к.м.н., ассоциированный профессор кафедры хирургических болезней; Калиева Д.К. PhD, ассоциированный профессор кафедры хирургических болезней; Аманова Д.Е. PhD, ассоциированный профессор кафедры хирургических болезней;
---	--

Есниязов Д.К. PhD, хирургиялық аурулар кафедрасының қауымдастырылған профессоры; Жанасова М.М. м.ғ.к., хирургиялық аурулар кафедрасының қауымдастырылған профессоры; Пак И.Л. PhD, хирургиялық аурулар кафедрасының қауымдастырылған профессоры; Сұлтанбекова А.А. хирургиялық аурулар кафедрасының қауымдастырылған профессоры; Степаненко Г.А. м.ғ.к., хирургиялық аурулар кафедрасының қауымдастырылған профессоры; Ташметов Э.Р. PhD, хирургиялық аурулар кафедрасының қауымдастырылған профессоры; Темирбеков Т.З. хирургиялық аурулар кафедрасының ассистент-профессоры; Тишкамбаев Е.Б. хирургиялық аурулар кафедрасының ассистент-профессоры; Феоктистов В.А. хирургиялық аурулар кафедрасының ассистент-профессоры; Балыкбаева А.М. хирургиялық аурулар кафедрасының ассистент-профессоры; Косилова Е.Ю. хирургиялық аурулар кафедрасының тағылымдамадан өтуші оқытушысы; Севастьянов Л.В. хирургиялық аурулар кафедрасының тағылымдамадан өтуші оқытушысы; Смағұлова У. хирургиялық аурулар кафедрасының тағылымдамадан өтуші оқытушысы; Дарыбаев Д.М. хирургиялық аурулар кафедрасының тағылымдамадан өтуші оқытушысы; Аманкелді С.Б. хирургиялық аурулар кафедрасының тағылымдамадан өтуші оқытушысы; Тынышбекова А.С. хирургиялық аурулар кафедрасының тағылымдамадан өтуші оқытушысы; Шақыртылғандар: Ахметова С.Б., биомедицина кафедрасының профессоры, ғылыми комитет мүшесі; Лавриненко А.В. PhD, биомедицина кафедрасының қауымдастырылған профессоры, КеАҚ ҚМУ ҒЗЗ меңгерушісі	Есниязов Д.К. PhD, ассоциированный профессор кафедры хирургических болезней; Жанасова М.М. к.м.н., ассоциированный профессор кафедры хирургических болезней; Пак И.Л. PhD, ассоциированный профессор кафедры хирургических болезней; Султанбекова А.А. PhD, ассоциированный профессор кафедры хирургических болезней; Степаненко Г.А. к.м.н., ассоциированный профессор кафедры хирургических болезней; Ташметов Э.Р. PhD, ассоциированный профессор кафедры хирургических болезней; Темирбеков Т.З. ассистент-профессора кафедры хирургических болезней; Тишкамбаев Е.Б. ассистент-профессора кафедры хирургических болезней; Феоктистов В.А. ассистент-профессора кафедры хирургических болезней; Балыкбаева А.М. ассистент-профессора кафедры хирургических болезней; Косилова Е.Ю. преподаватель-стажер кафедры хирургических болезней; Севастьянов Л.В. преподаватель-стажер кафедры хирургических болезней; Смагулова У. преподаватель-стажер кафедры хирургических болезней; Дарыбаев Д.М. преподаватель-стажер кафедры хирургических болезней; Аманкелді С.Б. преподаватель-стажер кафедры хирургических болезней; Тынышбекова А.С. преподаватель-стажер кафедры хирургических болезней; Приглашенные: Ахметова С.Б., профессор кафедры биомедицины, член научного комитета; Лавриненко А.В., PhD, ассоциированный профессор кафедры биомедицины, заведующая НИЛ НАО КМУ
---	---

Амирханова Ж.Т. PhD, биомедицина кафедрасының қауымдастырылған профессоры Кабдуова А.К. биомедицина кафедрасының ассистент-профессоры Николаева А.Б. биомедицина кафедрасының ассистент-профессоры Бейсембаева Гульнара Амиргалыевна м.ғ.к., жоғары санатты дәрігер, Қарағанды қ. «Облыстық клиникалық ауруханасының» орталықтандырылған медициналық зертханасының меңгерушісі Кафедра қызметкерлері, докторанттар, шақырылған қонақтар - барлығы 50 адам. КҮН ТӘРТІБІ: Рашова Мадина Ганикызының 8D10100 «Медицина» мамандығы бойынша философия докторы (PhD) дәрежесін алу үшін ұсынылған «<i>In vivo</i> жағдайындағы созылмалы остеомиелит үлгісінде наноцеллюлоза негізіндегі антибиотик қосылған биокөмбітті қолданудың тиімділігі» тақырыбындағы диссертациялық жұмысын апробациялау. Ғылыми кеңесшілер: КеАҚ «Қарағанды медицина университетінің» хирургиялық аурулар кафедрасының меңгерушісі, медицина ғылымдарының докторы Тулеубаев Берик Еркебуланович КеАҚ «Қарағанды медицина университетінің» биомедицина кафедрасының профессоры, медицина ғылымдарының кандидаты Ахметова Сауле Балтабаевна КеАҚ «Қарағанды медицина университетінің» патологоанатомиялық бөлімінің меңгерушісі, PhD Камышанский Евгений Константинович Шетелдік ғылыми кеңесші: Физикалық және коллоидтық химия кафедрасының меңгерушісі, профессор, "И. М. Губкин атындағы Ресей мемлекеттік мұнай және газ университеті (Ұлттық Зерттеу Университеті)" Жоғары білім берудің федералды мемлекеттік автономды білім беру мекемесі, Мәскеу қ. Винокуров Владимир Арнольдович Рецензенттер:	Амирханова Ж.Т., PhD, ассоциированный профессор кафедры биомедицины Кабдуова А.К., ассистент-профессора кафедры биомедицины Николаева А.Б., ассистент-профессора кафедры биомедицины Бейсембаева Гульнара Амиргалыевна к.м.н., врач высшей категории, заведующая централизованной медицинской лабораторией КГП «Областная клиническая больница» г. Караганды Сотрудники кафедры, докторанты, приглашенные гости, всего 50 человек. ПОВЕСТКА ДНЯ: Апробация диссертационной работы Рашовой Мадины Ганикызы на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 8D10100 «Эффективность применения биокөмбіта на основе наноцеллюлозы с антибиотиком в модели хронического остеомиелита <i>in vivo</i>» Научные консультанты: заведующий кафедрой хирургических болезней НАО «Карагандинский медицинский университет», доктор медицинских наук Тулеубаев Берик Еркебуланович профессор кафедры биомедицины НАО «Карагандинский медицинский университет», к. м. н. Ахметова Сауле Балтабаевна заведующий патологоанатомическим блоком клиники НАО «Карагандинский медицинский университет», PhD Камышанский Евгений Константинович Зарубежный научный консультант: 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 Винокуров Владимир Арнольдович Рецензенты:
--	---

Аманова Дана Ерлановна PhD докторы, КеАҚ ҚМУ хирургиялық аурулар кафедрасының қауымдастырылған профессоры.

Бейсембаева Гульнара Амиргалыевна м.ғ.к., жоғары санатты дәрігер, Қарағанды қ. «Облыстық клиникалық ауруханасының» орталықтандырылған медициналық зертханасының меңгерушісі

ТЫҢДАЛДЫ:

Философия докторы (PhD) дәрежесіне ізденуші Рашова Мадина Ганиқызы «*In vivo* жағдайындағы созылмалы остеомиелит үлгісінде наноцеллюлоза негізіндегі антибиотик қосылған биокөмбітті қолданудың тиімділігі» тақырыбында диссертациялық жұмыс ұсынды

Қойылған сұрақтар мен ескертулер:

Степаненко Г.А.:

- Бұл наноцеллюлозаны біреу қолданды ма, әлде бұл жаңа биокөмбіт пе?
- Бұрын уыттылық зерттелген бе?

Жауаптары:

- Бұл биокөмбіттер Мәскеудегі Ресей мемлекеттік мұнай және газ университетінің Физикалық және коллоидтық химия кафедрасында синтезделіп, ұсынылды және бізге клиникаға дейінгі сынақтар үшін берілді. Осы уақытқа дейін ол еш жерде қолданылмаған.
- Биокөмбіттің уыттылығы осы жұмыста алғаш рет зерттелді; мұндай зерттеулер бұрын жүргізілмеген.

Шакеев К. Т.:

- Заттың уыттылығы қалай және неліктен анықталды?

Жауап:

- Уыттылық сынағы Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеесына сәйкес міндетті қауіпсіздік критерийі болып табылады, сондықтан негізгі міндет - жалпы уыттылықты зерттеу және кейіннен оның әлеуетін көрсететін қолдану орнында қолдану. Уыттылықтың бірінші критерийі - жануарлардың өлімі. Бұл зерттеуде өлімге әкелетін нәтижелер болған жоқ. Әрі қарай, біз бірқатар гематологиялық, клиникалық және гистологиялық параметрлерді қарастырамыз және оларды жалпы уыттылықты бағалау үшін қолданамыз.

Аманова Дана Ерлановна PhD, ассоциированный профессор кафедры хирургических болезней НАО КМУ

Бейсембаева Гульнара Амиргалыевна к.м.н., врач высшей категории, заведующая централизованной медицинской лабораторией КГП «Областная клиническая больница» г. Караганды

СЛУШАЛИ:

Соискателя степени доктора философии (PhD) Рашову Мадину Ганиқызы, которая представила диссертационную работу на тему «Эффективность применения биокөмбіта на основе наноцеллюлозы с антибиотиком в модели хронического остеомиелита *in vivo*»

Заданные вопросы и замечания:

Степаненко Г.А.:

- Данную наноцеллюлозу кто-нибудь использовал или это новый биокөмбіт?
- Изучалась ли токсичность ранее?

Ответы:

- Данные биокөмбіты были синтезированы и представлены кафедрой физической и коллоидной химии в городе Москва, в Российском государственном университете нефти и газа, и предоставлены были нам для доклинической апробации. До этого момента нигде она не использовалась.
- Токсичность биокөмбіта изучена впервые в данной работе, ранее таких исследований не проводилось.

Шакеев К. Т.:

- Как и зачем определяли токсичность вещества?

Ответ:

- Исследование токсичности является обязательным критерием безопасности согласно Государственной Фармакопее РК, поэтому первоочередной задачей является исследование общей токсичности с дальнейшим применением его в точке приложения, где он покажет свой потенциал. Первый критерий токсичности – это гибель животных. В данном исследовании летальных исходов не было. Далее мы смотрим ряд гематологических, клинических, гистологических параметров и по ним оцениваем общую токсичность.

- Сіз жануарлар өлмеді деп айтасыз. Бірақ әдебиетке сәйкес, наноцеллюлозаны қолданудан жануарлардың өлімі сипатталған жағдайлар болды ма?

Жауап:

- Әдебиеттерге сәйкес, кейбір наноцеллюлоза негізіндегі өнімдердің пневмоуыттылығы бар екені белгілі, дегенмен бұл заттың химиялық құрылымына байланысты. Біздің зерттеуімізде наноцеллюлоза негізіндегі биокөмпозитті интрамедулярлық имплантациялау кезінде жалпы уыттылықтың жоқтығы туралы хабарлаймыз.

- Антибиотиктің мөлшері қалай есептелді??

Жауап:

- Бастапқыда гентамициннің *S. aureus* мұражай штаммына (ATCC 6538) қарсы ең төменгі тежегіш концентрациясы 2 мкг/мл деп анықталды, бұл European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing комитетінің деректеріне (2 мг/л) сәйкес келеді. 4% гентамицин ерітіндісі қолданылды (1 мл-ге 40 мг зат). $V = 2 \text{ мг} : 40 \text{ мг/мл} = 0,05 \text{ мл}$. Осылайша, 0,007 г НФЦ (НФЦ-нің бір окшауланған «бірлігінің» орташа салмағы) сіңіру үшін 0,05 мл 4% гентамицин қолданылды. Бақылау тобында антибиотиктің дәл осындай дозасы қолданылды.

- Антибиотиктердің бөлінуі зерттелді ме? Гентамициннің улы әсері болды ма?

Жауап:

- Антибиотиктердің бөлінуі жоғары өнімді сұйық хроматографияны қолдана отырып, гентамицинді сандық анықтау арқылы *in vitro* агарда және *in vivo* жағдайларында зерттелді. Препараттың фармакокинетикалық зерттеулері жүргізілген жоқ. Біз гентамицинді рұқсат етілген ең жоғары терапиялық шектер шегінде қолдандық, сондықтан препараттың нефро- және отоуыттылығын жоққа шығарамыз. Доза вируленттілік және патогенділік факторларына бай стафилококк тудыратын инфекциялық процесспен анықталады.

Ташметов Э.Р.:

- Антибиотиктердің бөліну кинетикасы зерттелді ме? Неліктен гентамицин таңдалды?

- Вы говорите, что животные не умирали. А были ли случаи по данным литературы, где описываются случаи гибели животных от применения наноцеллюлозы?

Ответ:

- Известно, что некоторые средства на основе наноцеллюлозы, по данным литературы, обладают пневмотоксичностью, однако, это зависит от химической структуры самого вещества. В нашем исследовании мы говорим об отсутствии общей токсичности при интрамедуллярной имплантации биокөмпозита на основе наноцеллюлозы.

- Как осуществляли расчет дозы антибиотика?

Ответ:

- В начале была определена минимальная ингибирующая концентрация гентамицина в отношении музейного штамма *S. aureus* (ATCC 6538), которая составила 2 мкг/мл, что согласуется данными European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (2 мг/л). Использовали 4 % раствор гентамицина (40 мг вещества на 1 мл). $V = 2 \text{ мг} : 40 \text{ мг/мл} = 0,05 \text{ мл}$. Таким образом, для импрегнации 0,007 гр НФЦ (средний вес одной изолированной «единицы» НФЦ) использовали 0,05 мл 4% гентамицина. В контрольной группе использовалась та же дозировка антибиотика.

- Изучалось ли высвобождение антибиотика? Не оказывал ли гентамицин токсическое действие?

Ответ:

- Высвобождение антибиотика изучалось *in vitro* в агаре и *in vivo* с количественным определением гентамицина с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии. Изучение фармакокинетики препарата не проводилось. Мы применяли гентамицин в максимально допустимых терапевтических пределах, поэтому исключаем нефро- и ототоксичность препарата. Дозировка обусловлена инфекционным процессом, вызванным стафилококком, богатым факторами вирулентности и патогенности.

Ташметов Э.Р.:

- Изучалась ли кинетика высвобождения антибиотика? Чем обусловлен выбор гентамицина?

Жауаптары:

- Бұл зерттеуде босату кинетикасы зерттелмеген, себебі бұл бірқатар қиындықтармен байланысты: егеуқұйрықтың қан көлемі 15 мл, ал хроматография үшін кемінде 1 мл қажет; осындай бірнеше жинау қажет, және мұндай процедуралар анестезиямен орындалады; анестезиясыз жануардың құйрығын кесу керек.

Іріңді ортопедиялық бөлімнің антибиограмма деректеріне сәйкес, клиникалық штаммдар гентамицинге сезімталдығын сақтап қалды, ол сонымен қатар ыстыққа төзімді және Гр+/- флорасына қарсы тиімді.

Аскаров М. С.:

- Жануарда созылмалы остеомиелиттің дамығаны қалай анықталды? Процестің созылмалы түрге өткенін не көрсетеді? Неліктен бұл күндер шығару үшін таңдалды?

Жауаптары:

- Созылмалы остеомиелитті модельдеу Қазақстан Республикасы Әділет министрлігінің 2020 жылғы 11 желтоқсандағы №13857 авторлық құқықпен қорғалатын объектілерге құқықтардың мемлекеттік тізіліміне ақпарат енгізу туралы «Секвестрдің қатысуымен диафизар аймағының созылмалы локализацияланған остеомиелитін модельдеу әдісі» туралы куәлігінің деректері бойынша жүргізілді. Хирургиялық аурулар кафедрасында жүргізілген бұрынғы зерттеулерге сәйкес, бұл әдісті қолданған кезде 14-ші күні созылмалы остеомиелит дамитыны және диагноздың гистологиялық және рентгенологиялық расталуы дәлелденген. Морфометриялық тұрғыдан егеуқұйрықтар мен қояндардың сүйек тіндері бірдей. Жыланкөздердің, секвестрлердің және өлі кеңістіктің пайда болуы процестің созылмалы екенін көрсетеді.

Остеомиелитті емдеу кезінде тәжірибелік жануарларды 14, 28 және 42-ші күндері эксперименттен шығару сүйек тінінің патогенезіне және репаративті остеогенездің стандартты фазаларына байланысты. Бұл мерзімдер қабынудың негізгі кезеңдерін, зақымдануды тазартуды, регенерацияның басталуын және сүйек сүйелінің пайда болуын көрсетеді. Екінші аптаның соңында қабынудың жедел кезеңі басылады.

Ответы:

- Кинетика высвобождения в данном исследовании не изучалась, поскольку это сопряжено с рядом трудностей: ОЦК крысы составляет 15 мл, для хроматографии требуется минимум 1 мл; таких заборов нужно производить несколько, подобные процедуры осуществляются под наркозом; без наркоза требуется перерезания хвоста животного.

По данным антибиотикограмм с отделения гнойной ортопедии у клинических штаммов чувствительность к гентамицину сохранена, также является он является термостабильным, эффективен в отношении Гр+/- флоры.

Аскаров М. С.:

- Как определяли, что у животного развился хронический остеомиелит? Что свидетельствует о хронизации процесса? Почему для выведения выбраны данные сроки?

Ответы:

- 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». Согласно предыдущим исследованиям, проведенным на кафедре хирургических болезней, доказано, что на 14 сутки при использовании данного способа развивается хронический остеомиелит с гистолого-рентгенологической верификацией диагноза. Морфометрически костная ткань крыс и кроликов не различается. О хронизации процесса свидетельствует образование свищей, секвестров, мертвого пространства. Выведение экспериментальных животных на 14-е, 28-е и 42-е сутки при лечении остеомиелита обусловлено патогенезом костной ткани и стандартными фазами репаративного остеогенеза. Эти сроки отражают ключевые этапы воспаления, очищения очага, начала регенерации и формирования костной мозоли. К концу второй недели острая стадия воспаления стихает. Происходит отторжение некротизированных тканей, рассасывание экссудата и формирование первичных

Некротикалық тіннің ажырауы, экссудаттың резорбциясы және сүйектің қалпына келуінің бастапқы белгілерінің (грануляциялық тін) пайда болуы байқалады. 28-ші күні ұсынылған емдеу әдісінің тиімділігі гистологиялық және рентгенологиялық тұрғыдан бағаланады. 42-ші күнге қарай минералдану аяқталады, сүйек тінінің дифференциациясы және регенерацияның құрылымдық қайта құрылуы жүреді.

Аманова Д. Е.:

- Неліктен уыттылықты зерттеу үшін жалпы және биохимиялық қан анализінің барлық параметрлері пайдаланылды?

Жауап:

- Біз барлық мүмкін зертханалық арсеналды пайдаландық, себебі уыттылық бұрын зерттелмеген, сондықтан басымдық уыттылықтың көріністерін жіберіп алмау болды. Сондай-ақ, биохимиялық талдау параметрлері организмдегі метаболикалық процестердің күйін көрсетеді.

- Егеуқұйрықтарға арналған ЖҚА мен биохимиялық көрсеткіштердің нормаларын білесіз бе?

Жауап:

- Иә, алынған нәтижелерді түсіндіру егеуқұйрықтарға арналған физиологиялық нормаларды ескере отырып бағаланды.

- Нейтрофилдердегі улы түйіршіктілік зерттелді ме?

Жауап:

- Эвтаназия жасамас бұрын, лейкоциттердің формуласын есептеу және жағындылардың морфологиялық сипаттамасын жасау үшін қан алынды. Болашақта бұл кезеңді аяқтау жоспарлануда.

- Неліктен соншама көп мүшелер алынды?

Жауап:

- Медициналық құрылғылардың жалпы уытты әсерін зерттеудің мемлекеттік стандартына сәйкес, бұл мүшелер уыттылықты зерттеуге арналған бірінші ретті мүшелер болып табылады және ағзадағы негізгі зат алмасу процестерін көрсетеді.

признаков костного восстановления (грануляционной ткани). На 28-й день гистологически и рентгенологически оценивают, насколько эффективно работает предложенный метод лечения. К 42 суткам завершается минерализация, происходит дифференцировка костной ткани и структурная перестройка регенерата.

Аманова Д. Е.:

- Почему для исследования токсичности использовались все параметры общего и биохимического анализа крови?

Ответ:

- Мы использовали весь возможный лабораторный арсенал, поскольку токсичность ранее не была изучена, поэтому приоритетной задачей являлось не пропустить проявления токсичности. Также параметры биохимического анализа отражают состояние обменных процессов в организме.

-Знаете ли Вы нормы ОАК и биохимии для крыс?

Ответ:

-Да, интерпретация полученных результатов оценена с учетом физиологических норм именно для крыс.

-Изучалась ли токсическая зернистость нейтрофилов?

Ответ:

- Перед эвтаназией производился забор крови для подсчета лейкоформулы и морфологического описания мазков. В последующем планируется данный этап доделать.

-Зачем осуществлялся забор стольких органов?

Ответ:

-Согласно ГОСТу об изучении общетоксического действия медицинских изделий, данные органы являются органами первого порядка для изучения токсичности и отражают основные обменные процессы в организме.

- Егер босап шығуы зерттелмеген болса, онда затты антибиотикті жергілікті енгізу үшін қолдануға болады деп айта алмайсыз.

Жауап:

- Антибиотиктің бөлінуі жоғары өнімді сұйық хроматографияны қолдана отырып, гентамицинді сандық анықтау арқылы *in vitro* агарда және *in vivo* жағдайларында зерттелді, сондықтан биоконкомпозит туралы антибиотикті жергілікті жеткізуге арналған зат ретінде айтуға болады. Егер біз бұл затты антибиотиктің біркелкі бақыланатын босатылуының құралы ретінде жариялаған болсақ, онда оның фармакокинетикасын зерттеу қажет болар еді.

- Ашық кеңістік сынағы нені көрсете алады?

Жауап:

- Ашық кеңістік сынағы жануарлардың мінез-құлық реакцияларын бағалау үшін қолданылды. Заттардың үлкен өлшемнен наноөлшемге ауысқан кезде цитокин дауылы құбылысымен қабынуды тудыруы мүмкін екені белгілі. Бұл сынақ жануардың бағдары мен қозғалыс белсенділігін бағалаудың объективті әдісі болып табылады және жалпы ұйыттылықты бағалау үшін қажет.

- Дене салмағы не үшін өлшенді?

Жауап:

- Дене салмағы - ажырамас көрсеткіш. Салмақ өлшеу жалпы жағдайды, физиологиялық өсуді және метабаликалық процестерді жанама бағалау мақсатында жүргізілді.

- Менің ойымша, зерттеу дизайнында бос ақауы бар тағы бір зерттеу тобы жетпейді.

Жауап:

- Ғылыми зерттеулерге сәйкес, зерттеу топтарын жоспарлаған кезде бақылау үшін клиникалық әсері дәлелденген заттар қолданылады. Бұл жағдайда біз аутологиялық қан ұйындысын антибиотикпен бірге қолдандық, себебі ол клиникалық тәжірибеде созылмалы остеомиелитті емдеуде қолданылады. Біздің ойымызша, «бос ақау» тобы қажет емес, себебі жануардың ауыр

- Если высвобождение не изучалось, то Вы не можете сказать, что вещество может использоваться для локальной доставки антибиотика.

Ответ:

- Высвобождение антибиотика изучалось *in vitro* в агаре и *in vivo* с количественным определением гентамицина с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии, поэтому мы можем говорить о биоконкомпозите, как о веществе для локальной доставки антибиотика. Если бы мы заявили данное вещество как средство для равномерного контролируемого высвобождения антибиотика, тогда необходимо было изучение его фармакокинетики.

-Что может показать тест «открытое поле»?

Ответ:

-Тест открытое поле использовался для оценки поведенческих реакций животных. Известно, что при переходе веществ из крупных размеров в наноразмеры, они могут индуцировать воспаление с явлениями цитокинового шторма. Данный тест является объективным методом оценки ориентировочно-двигательной активности животного и необходим для оценки общей токсичности.

- Для чего измерялась масса тела?

Ответ:

-Масса тела является интегральным показателем. Взвешивание проводилось с целью оценки общего состояния, физиологического прироста, опосредованной оценки обменных процессов.

- В дизайне исследования, на мой взгляд, не хватает еще одной группы исследования с пустым дефектом.

Ответ:

-Согласно научным исследованиям, при планировании групп исследования для контроля используются вещества с доказанным клиническим эффектом. В данном случае мы применили аутологичный сгусток крови с антибиотиком, поскольку он используется в лечении хронического остеомиелита в клинической практике. Группа с «пустым дефектом», на наш взгляд, нецелесообразна, поскольку есть риск гибели

жұқпалы ауруды емдемесе өліп қалу қаупі жоғары.

КеАҚ ҚМУ хирургиялық аурулар кафедрасының қауымдастырылған профессоры, PhD **Д.Е. Аманованың** ресми рецензент ретіндегі сөзі:

1. М.Г. Рашованың диссертациясы травматологиядағы өзекті мәселеге - созылмалы остеомиелитті антибиотик тасымалдаушы ретінде наноцеллюлоза негізіндегі биокөмпозитті қолдана отырып емдеуге арналған. Бұл жұмыстың ғылыми және практикалық маңызы айқын, себебі ол үш маңызды бағытты біріктіреді: жергілікті бактерияға қарсы терапия, сүйек ақауларын толтыру және жаңа материалдың биоүйлесімділігін бағалау. Диссертация тақырыбы өзекті, әлеуметтік және клиникалық тұрғыдан маңызды зерттеу нысаны дұрыс таңдалған. Автор созылмалы остеомиелиттің күрделі медициналық және әлеуметтік мәселе болып қала беретінін сенімді түрде көрсетеді: ашық сынықтардан кейінгі аурушандық 5-30%-ға жетеді; мүгедектік 50-90%-ға жетеді; созылмалы остеомиелит кезінде қайталанулар 20-30%-ға жетеді; барлық операциялардың бестен бір бөлігі ампутациямен аяқталады. Автор созылмалы остеомиелитті емдеуде жергілікті антибиотик тасымалдаушылардың қажеттілігін дұрыс атап өткен, бірақ кіріспеде биофильмдердің тым көп сипаттамалары, токсиндердің тізімдері және балама материалдардың ұзақ сипаттамалары бар. Тұжырымдамаларды кеңінен ашып көрсетуден бас тартуға болады, тек неліктен бар материалдар жеткіліксіз, НЦ-ның қандай қасиеттері түбегейлі жаңа және т.б. назар аударылады.

2. Әрбір нәтиженің жарамдылық және сенімділік дәрежесі

1) Жұмыс гипотезасы «тиімділік» ұғымын – оның қалай өлшенетінін нақтылауды талап етеді? Бұл тұжырымдаманы қандай критерийлер көрсетеді?

2) Созылмалы остеомиелит үлгісі - «созылмалы остеомиелит» нозологиясының

животного без лечения серьезного инфекционного заболевания.

Выступление официального **рецензента Амановой Д. Е.**, PhD, ассоциированный профессор кафедры хирургических болезней НАО КМУ:

1. Диссертация Рашовой М.Г. посвящена актуальной проблеме травматологии - лечению хронического остеомиелита с применением биокөмпозита на основе наноцеллюлозы как носителя антибиотика. Работа имеет очевидную научную и практическую значимость, поскольку сочетает три важных направления: локальную антибактериальную терапию, заполнение костного дефекта и оценку биосовместимости нового материала. Тема диссертации актуальна, правильно выбран социально и клинически значимый объект исследования. Автор убедительно демонстрирует, что хронический остеомиелит остаётся тяжёлой медико-социальной проблемой: частота после открытых переломов достигает 5-30%; инвалидизация доходит до 50-90%; рецидивы при хроническом остеомиелите составляют 20-30%; 5я часть всех операций заканчивается ампутацией. Автор правильно подводит к необходимости локальных носителей антибиотиков в лечении хронического остеомиелита, однако во введении слишком много описаний биоплёнок, перечисления токсинов, длинных описаний альтернативных материалов. Можно воздержаться от широкого раскрытия понятий, остановившись только на том, почему существующие материалы недостаточны, какие свойства НЦ принципиально новые и т.д.

2. Степень обоснованности и достоверности каждого результата

1) Рабочая гипотеза требует уточнения понятия «эффективность» - в чем она измеряется? Какие критерии отражают это понятие?

2) Модель хронического остеомиелита - сама нозология «хронический остеомиелит»

өзі нақтылауды қажет етеді, себебі халықаралық стандарттарға сәйкес, бұл процестің созылмалылығы рентгенографияда остеосклероздың секвестрлері мен ошақтарының болуымен, диссертациялық зерттеуде көрсетілмеген тұрақты қабынудың болуымен көрінеді. Мүмкін, бұл жағдайда «инфицирленген сүйек ақауының үлгісі» терминін қолдану керек шығар. Таңдалған 14 күндік мерзім де нақтылауды қажет етеді - бұл мерзім сүйекте процестің созылмалы болуы үшін жеткілікті ме?

3) Әдеби шолуда *S. aureus* биоүлбірлеріне көп көңіл бөлінеді, бірақ эксперименттік бөлімде биокомполиттің, әсіресе созылмалы остеомиелит кезіндегідей жетілген биоүлбірлер үшін биоүлбірге қарсы белсенділігі көрсетілмеген.

4) 3-7 күндері жарадан бөлініп шыққан сұйықтықта патогендік микрофлораның болмауы маңызды көрсеткіш болып табылады, бірақ созылмалы остеомиелит кезінде беткі жара емес, сүйек тінінен алынған дақылдардағы КТБ бактериялар саны маңызды; оларды негізгі және бақылау топтарында сандық тұрғыдан салыстыру керек; сонымен қатар антибиотикпен биокомполитті емдеуден және имплантациялаудан кейін сол сан сақталғанын нақтылау қажет. Үлгілердің айналасындағы тежелу аймақтары антибиотиктің материалдан шығып жатқанын көрсетеді, ал биоүлбірлерге ең көп көңіл бөлу керек, тұжырымдамалық алшақтық бар. Сонымен қатар, бактериялардың материалға адгезиясын зерттеу керек шығар? Гентамицин мен нистатинді бактерияға қарсы және зеңге қарсы терапия ретінде таңдаудың себебі неде?

5) Зерттеудің ең маңызды аспектісі - салыстыру топтарының аздығы. Тек 2 салыстыру тобы бар, екеуіне де биокомполиттерді қолданатын жануарлар кіреді - бір жағдайда наноцеллюлоза, екінші жағдайда аутогемологиялық қан. Жоғары сапалы, репрезентативті және ғылыми дәлелденген нәтижелерге қол жеткізу үшін биокомполитсіз, антибиотиктерді қолданбай, емделмей, тек сүйек ақауы болған жағдайда бақылау топтарын да қосу қажет. Нәтижесінде, оң әсер наноцеллюлозаның

требует уточнения, так как согласно мировым стандартам хронизацию данного процесса отражает наличие секвестров и очагов остеосклероза на рентгенографии, постоянного персистирующего воспаления, что в диссертационном исследовании не отражено. Возможно, в данном случае стоит применить термин «модель инфицированного костного дефекта». Также требует уточнения выбранные сроки 14 дней- достаточно ли этих сроков для хронизации процесса в кости?

3) В литературном обзоре большое внимание уделено биоплёнкам *S. aureus*, но в экспериментальной части фактически не показана антибиоплёночная активность биокомполита, в частности для зрелых биопленок как при хроническом остеомиелите.

4) Отсутствие патогенной микрофлоры в отделяемом из раны на 3-7 сутки важный показатель, но при хроническом остеомиелите имеет значение не сколько поверхностная рана, сколько количество бактерий в КОЕ в посевах из костной ткани, их необходимо количественно сравнить в основной и контрольной группах, также стоит уточнить сохранялось ли то же количество после лечения и имплантации биокомполита с антибиотиком. Зоны ингибирования вокруг образцов показывают, что антибиотик выходит из материала, когда наибольшее внимание все-таки должно быть уделено био пленкам, наблюдается некоторый концептуальный разрыв. Также, может быть, стоит изучить адгезию бактерий к материалу? Чем обусловлен выбор гентамицина и нистатина в качестве антибактериальной и противогрибковой терапии?

5) Самое критичное в работе - малое количество групп сравнения. Всего 2 группы сравнения причем оба включают в себя животных с использованием биокомполитов - в одном случае наноцеллюлозы, в другом аутогемологичной крови. Для получения качественных репрезентативных и научно доказанных результатов необходимо включить также группы контроля без биокомполита, без использования антибиотика, без лечения, просто костный дефект и т.д. В результате невозможно

өзіне байланысты ма, әлде тек антибиотикпен байланысты ма, және биокөмпозиттің қолданыстағы технологиялармен салыстырғанда артықшылықтары бар-жоғын анықтау мүмкін емес.

6) 3-ші тұжырым, «Биокөмпозит инфекцияланған тіндерге антибиотиктерді жергілікті жеткізу үшін пайдаланылуы мүмкін» ешқандай дәлелденбеген - тіндердегі антибиотик концентрациясын немесе босап шығу жылдамдығын зерттеу жоқ (мысалы, Руденко А.П. жұмысындағыдай), бұл бізге НЦ-ның тасымалдау механизмі ретіндегі қатысуын толық растауға мүмкіндік бермейді.

7) 1-позиция «Наноцеллюлоза негізіндегі биокөмпозит сүйек тініне имплантацияланған кезде улы емес материал болып табылады» - нейроуыттылық «Ашық кеңістік» сынағы арқылы зерттелді, бұл менің ойымша жарамсыз және қажетсіз және көмпозиттің нейроуыттылығын толық дәлелдемейді. Мұнда нейроуыттылықты диагностикалау үшін жануарларға осы тест қолданылатын дереккөзге сілтеме көрсету қажет. Тек автор куәлігіне сілтеме бар. Жұмыста ми мен бауырдың морфологиялық зерттеуінің тамаша үзіндісі бар, ол уыттылықтың дәлелі бола алады. Сондай-ақ, жүйелік уыттылықты зерттеген кезде жануарларға арналған жалпы қан анализі мен биохимия нормаларын көрсету қажет. Биохимиялық талдау қабыну цитокиндерін талдауды қамтымайды, ал макрофаг реакциясы (мысалы, уытты түйіршіктілік және т.б.) зерттелмеген. Анализаторлар үшін анықтамалық мәндерді көрсетіңіз. Дене салмағы да дәрінің уыттылығын объективті түрде көрсете алмайды, себебі ол көп факторлы көрсеткіш болып табылады.

8) Морфометриялық көрсеткіштердің анық емес тексерілген шкаласының морфологиялық нәтижелер бөлімінде нәтижелер сапалық сипатта болады, бұл қорытындыларды субъективті етеді. Имплантация материалы үшін капсуланың түзілуін, фиброз дәрежесін, тамырлануын

определить обусловлен ли положительный эффект самой наноцеллюлозой или связан он исключительно с антибиотиком, имеет ли биокөмпозит преимущества перед существующими технологиями?

6) Положение 3 «Биокөмпозит может использоваться в качестве локализованной доставки антибиотиков в инфицированные ткани» ничем не доказано - нет исследования концентрации антибиотика в тканях, скорости высвобождения (как например в работе Руденко А.П.), что не дает в полной мере утверждать об участии НЦ в качестве транспортного механизма.

7) Положение 1 «Биокөмпозит на основе наноцеллюлозы является нетоксичным материалом при имплантации в костную ткань» - нейротоксичность изучалась с помощью теста «Открытое поле», что на мой взгляд является невалидным и излишним и не доказывающим в полной мере нейротоксичность көмпозита. Здесь необходимо либо указание ссылки на источник, где данный тест используется на животных для диагностики нейротоксичности. Есть только ссылка на собственное авторское свидетельство. В работе есть прекрасный фрагмент морфологического исследования мозга и печени, что может выступать в качестве доказательства токсичности. Также при изучении системной токсичности- необходимо указание норм общего анализа крови и биохимии для животных. В биохимическом анализе отсутствует анализ воспалительных цитокинов, не изучена макрофагальная реакция (например, токсическая зернистость и т.д.). Указать референсные значения анализаторов. Показатель массы тела, также не может объективно указать на токсичность препарата, так как является мультифакторным индикатором.

8) В разделе морфологических результатов нетчеткой валидизированной шкалы морфометрических показателей, результаты носят больше качественный характер, что делает выводы больше субъективными. Для имплантационного материала возможно стоило оценить цитологически

және жасушалық инфильтрацияны цитологиялық тұрғыдан бағалау пайдалы болуы мүмкін еді - әдебиетке шолуда айтылғандай, «остеокондукция» ұғымын құрайды. Бұл еңбекте жеткілікті түрде сипатталмаған. Автор НЦ-ның «остеокондуктивті қасиеттері» терминін қолданады, бірақ шын мәнінде ангиогенезді бағаламай, тек сүйек өсуінің болуы көрсетілген.

9) Статистикалық әдістер бөлімі таралудың қалыптылығын көрсете отырып, қабылданған стандарттарға сәйкес толықтырылуы керек. Статистикалық критерийлерді таңдауды негіздеңіз. Сонымен қатар, бірнеше салыстыру жүргізген кезде, мысалы, 4-кестеде Бонферрони немесе Холм түзетуін қолданған жөн (тек ұсыныс ретінде). Барлық статистикалық маңыздылық деңгейлері көрсетілмеген; p деңгейі 0,05-тен аз болғанда, дәл мәнді көрсеткен дұрыс.

3. Диссертацияда тұжырымдалған ғылыми нәтижелердің жаңалық дәрежесі

Автор созылмалы остеомиелит үлгісіндегі наноцеллюлоза биокөмпозитінің алғашқы кешенді клиникаға дейінгі бағалауын жүргізді, оның ішінде жүйелік уыттылықты, микробиологиялық тиімділікті және репаративті остеогенездің морфологиялық ерекшеліктерін талдау болды. Диссертацияда созылмалы сүйек инфекциясы бойынша *in vivo* ұқсас зерттеулердің жоқтығы орынды түрде атап өтілген, бұл шынымен де ғылыми қызығушылық тудырады. Айта кету керек, жаңалық декларативті емес, эксперименталды түрде расталған. Автор тек *in vitro* бағалаумен шектелмей, жұмыстың құндылығын айтарлықтай арттыратын динамикалық бақылаумен толыққанды *in vivo* үлгісін енгізді. Соған қарамастан, алынған нәтижелердің жиынтығы диссертацияда травматология және ортопедия үшін теориялық және практикалық маңызы бар ғылыми жаңа ережелер бар деп санауға мүмкіндік береді.

4. Жиын шеңберінде алынған нәтижелердің ішкі бірлігін бағалау

Диссертациялық зерттеудің тұтастай алғанда ішкі бірлігін байқауға болады;

капсулообразование, степень фиброза, васкуляризацию, клеточную инфильтрацию-то, что как указано в литобзоре и составляет понятие «остеокондукции». В работе это описано недостаточно. Автор использует термин «остеокондуктивные свойства» НЦ, но фактически показано только наличие роста кости, без оценки ангиогенеза.

9) Раздел статистических методов необходимо дополнить согласно принятым стандартам с указанием нормальности распределения. Обосновать выбор статистических критериев. Также при множественном сравнении стоит применить поправку Бонферрони или Хольма (просто как пожелание), например в таблице 4. Не везде указаны уровни статистической значимости, при уровне p меньше 0.05 лучше указывать точное значение.

3. Степень новизны научных результатов, сформулированных в диссертации

Автором впервые проведена комплексная доклиническая оценка наноцеллюлозного биокөмпозита в модели хронического остеомиелита, включая анализ системной токсичности, микробиологической эффективности и морфологических особенностей репаративного остеогенеза. В диссертации обоснованно подчёркивается отсутствие аналогичных исследований *in vivo* для хронической костной инфекции, что действительно представляет научный интерес. Следует положительно отметить, что новизна носит не декларативный, а экспериментально подтверждённый характер. Автор не ограничился *in vitro* оценкой, а реализовал полноценную модель *in vivo* с динамическим наблюдением, что существенно повышает ценность работы. Тем не менее, совокупность полученных результатов позволяет считать, что диссертация содержит научно новые положения, обладающие теоретической и практической значимостью для травматологии и ортопедии.

4. Оценка внутреннего единства полученных результатов в рамках поставленных

Внутреннее единство диссертационного исследования в целом прослеживается, однако

дегенмен, егжей-тегжейлі талдау қойылған мақсаттар, эксперименттік дизайн, қолданылған әдістер және соңғы қорытындылар арасындағы кейбір әдіснамалық сәйкессіздіктерді анықтайды. Бұл кемшіліктер жұмыстың логикалық толықтығы дәрежесін төмендетеді және сыни талқылауды қажет етеді.

Наноцеллюлозаның рөлі толық анықталған жоқ. Нәтижелерден оң әсер наноцеллюлозаның өзінен бе, әлде антибиотиктің мұнда рөл атқаратыны белгісіз, себебі «биокөмпозитсіз антибиотиктің» салыстырмалы тобы жоқ. Қорытындылар алынған нәтижелерге қарағанда санаттық болып табылады. Автор созылмалы остеомиелитті емдеуде қолданудың жоғары тиімділігі мен болашағы, сондай-ақ қолдану мүмкіндігі туралы өте сенімді тұжырымдар жасайды. Дегенмен, диссертациялық зерттеу клиникаға дейінгі кезең болып табылады және бақылау кезеңі шектеулі. Осыған байланысты кейбір жерлерде қорытындылар алынған нақты деректерден асып түседі.

5. Алынған нәтижелердің практикалық және/немесе теориялық маңыздылығы және оларды енгізу бойынша ұсыныстар

Оң нәтижелерге қарамастан, зерттеу тек егеуқұйрықтардағы эксперименттік үлгіде жүргізілді. Сондықтан клиникалық қолдану мүмкіндігі туралы мәлімдемелер әлі ерте. Жұмыстың ең маңызды нәтижесі - наноцеллюлоза биокөмпозитінің антибиотиктерді жергілікті жеткізу және репаративті остеогенезді ынталандыру үшін әлеуетті платформа ретіндегі перспективасын көрсету.

6. Диссертацияның мазмұны мен дизайнындағы кемшіліктер:

11-беттегі диаграмма мен суретке 15-бетте қол қойылмаған, дереккөз де көрсетілуі керек.

Кейбір жерлерде қорытындылар алынған дәлелдер көлемінен асып түседі - биокөмпозиттің жоғары тиімділігі және оны созылмалы остеомиелитті емдеуде қолдану мүмкіндігі туралы тұжырымдар ерте болып

при детальном анализе выявляются некоторые методологические несоответствия между заявленными задачами, экспериментальным дизайном, используемыми методами и итоговыми выводами. Эти недостатки снижают степень логической завершенности работы и требуют критического обсуждения.

Не полностью раскрыта роль самой наноцеллюлозы. Из результатов неясно обусловлен ли положительный эффект именно наноцеллюлозой, или все-таки здесь роль играет антибиотик, поскольку отсутствует группа сравнения «антибиотик без биокөмпозита». В выводах наблюдается более высокая категоричность, чем позволяют полученные результаты. Автор делает достаточно сильные утверждения о высокой эффективности и перспективности применения, а также возможности использования в лечении хронического остеомиелита. Однако диссертационное исследование доклиническое, сроки наблюдения ограничены. Из-за этого выводы местами выходят за пределы фактически полученных данных.

5. Практическая и/или теоретическая значимость полученных результатов и рекомендации по их внедрению

Несмотря на позитивные результаты, исследование выполнено только на экспериментальной модели у крыс. Поэтому утверждения о возможности клинического применения пока преждевременны. Наиболее значимым результатом работы является демонстрация перспективности наноцеллюлозного биокөмпозита как потенциальной платформы для локальной доставки антибиотиков и стимуляции репаративного остеогенеза.

6. Недостатки по содержанию и оформлению диссертации:

Схема и рисунок на с.11, на с.15 не подписаны, также необходимо указать источник.

Выводы местами превышают объем полученных доказательств - формулировки о высокой эффективности биокөмпозита и возможности его применения в лечении хронического остеомиелита выглядят

көрінеді, себебі зерттеу клиникаға дейінгі болып табылады.

Қорытынды: Докторант М.Г. Рашованың диссертациясы өзекті және перспективалы эксперименттік зерттеу болып табылады, бірақ айтарлықтай әдіснамалық, статистикалық және аналитикалық қайта қарауды қажет етеді. Негізгі ескертулер микробиологиялық талдаудың жеткіліксіз тереңдігіне, нәтижелердің әлсіз сандық бағалауына, алынған кейбір нәтижелердің толық емес дәлелдеріне, салыстыру топтарының жеткіліксіз санына және қолданылған шкалалардың жарамдылығына қатысты, олар қазіргі кезеңде PhD диссертацияларына қойылатын талаптарға сәйкес келмейді және сондықтан қорғауға ұсынылмайды. Осы кемшіліктерді жою арқылы жұмысты ғылыми және диссертациялық тұрғыдан айтарлықтай нығайтуға болады.

Жауап:

- Терең талдауларыңыз бен ескертулеріңіз үшін рақмет. Диссертациялық жұмысты түзету кезінде барлық мәселелер ескеріледі.

М.ғ.к., жоғары санатты дәрігер, Қарағанды қ. «Облыстық клиникалық ауруханасының» орталықтандырылған медициналық зертханасының меңгерушісі **Г.А. Бейсембаеваның** ресми рецензент ретіндегі сөзі:

Алғаш рет созылмалы остеомиелиттің *in vivo* эксперименттік үлгісінде инфекцияланған сүйек ақауларын алмастыруда антибиотикпен бірге наноцеллюлоза негізіндегі биокөпозиттің тиімділігін кешенді бағалау жүргізілді. Өзірленген биокөпозитті қолдану қабыну процесінің ауырлығын төмендетуге, микробтық ластануды азайтуға және жетілген сүйек тінінің пайда болуымен репаративті остеогенезді белсендіруге көмектесетіні анықталды. Алғаш рет наноцеллюлоза матрицасының сүйек ақауларының қайта құрылуына, фиброзды-склеротикалық өзгерістердің азаюына және сүйек кемігінің құрылымдарының қалпына келуіне оң әсері көрсетілді.

Алынған нәтижелер ішкі бірлікке ие және қойылған зерттеу мақсаттарымен

преждевременными, так как исследование доклиническое.

Заключение: Диссертация докторанта Рашовой М. Г. представляет собой актуальное и перспективное экспериментальное исследование, однако требует существенной методологической, статистической и аналитической доработки. Основные замечания касаются недостаточной глубины микробиологического анализа, слабой количественной оценки результатов, неполной доказательности некоторых полученных результатов, недостаточного количества групп сравнения и валидности используемых шкал. На данном этапе требуется доработка, и затем может быть рекомендована к защите. При устранении указанных недостатков работа может быть существенно усилена как в научном, так и в диссертационном отношении.

Ответ:

- Благодарю Вас за глубокий анализ и замечания. Все пункты будут учтены при исправлении диссертационной работы.

Выступление **официального рецензента Бейсембаевой Г. А.**, к.м.н., врача высшей категории, заведующей централизованной медицинской лабораторией КГП «Областная клиническая больница» г. Караганды:

Впервые в экспериментальной модели хронического остеомиелита *in vivo* проведена комплексная оценка эффективности биокөпозита на основе наноцеллюлозы с антибиотиком при замещении инфицированных костных дефектов. Установлено, что применение разработанного биокөпозита способствует снижению выраженности воспалительного процесса, уменьшению микробной контаминации и активации репаративного остеогенеза с формированием более зрелой костной ткани. Впервые показано положительное влияние наноцеллюлозного матрикса на ремоделирование костного дефекта, снижение фиброзно-склеротических изменений и восстановление костномозговых структур.

Полученные результаты обладают внутренним единством и логически взаимосвязаны с поставленными задачами исследования. Проведенные

логикалық түрде өзара байланысты. Жүргізілген микробиологиялық, морфологиялық және гистологиялық зерттеулер бір-бірін толықтырады және созылмалы остеомиелит жағдайында *in vivo* жағдайында антибиотикпен бірге наноцеллюлоза негізіндегі биокөмпозитті қолданудың тиімділігін растайды. Микробтық ластанудың азаюы қабыну-деструктивті өзгерістердің ауырлығының төмендеуімен және репаративті остеогенездің белсенділігімен қатар жүрді, бұл алынған тәжірибелік деректердің сәйкестігін растайды. Нәтижелердің жиынтығы зерттеу мақсатына қол жеткізілгенін және тұжырымдалған қорытындылардың негізділігін көрсетеді.

Алынған нәтижелердің практикалық маңыздылығы созылмалы остеомиелитті жергілікті емдеу және жұқпалы сүйек ақауларын ауыстыру үшін антибиотикпен бірге наноцеллюлоза негізіндегі биокөмпозитті қолдану мүмкіндігін тәжірибелік негіздеуде жатыр. Материалдың белгіленген бактерияға қарсы және остеорегенеративті қасиеттері оны травматология мен ортопедияда қолданылатын жаңа биомедициналық жабындар мен остеопластикалық көмпозиттерді әзірлеу үшін перспективалы негіз ретінде қарастыруға мүмкіндік береді.

Диссертацияның құрылымы логикалық және ғылыми жұмыстың кезеңдерін дәйекті түрде көрсетеді. Материалдың ұсынылуы сауатты, ғылыми стильде сақталған және жоғары сапалы иллюстрациялық материалдармен сүйемелденген.

Жұмысқа ескертулер: ескертулер кеңес беру сипатында және зерттеудің жалпы ғылыми және практикалық маңыздылығына әсер етпейді.

Қорытынды:

- зерттеу дизайнына микробиологиялық кезеңді қосу;
- 7-суретте мүшелерді көрсетіңіз;
- 34-кесте бактерияға қарсы және саңырауқұлаққа қарсы белсенділікке бөлу;
- микроорганизмдерді MALDI идентификациясынан алынған нәтижелерді бөлек көрсетіңіз.

Жоғарыда келтірілген пікірлер жұмыстың ғылыми және практикалық маңыздылығын

микробиологические, морфологические и гистологические исследования взаимно дополняют друг друга и подтверждают эффективность применения биокөмпозита на основе наноцеллюлозы с антибиотиком в условиях хронического остеомиелита *in vivo*. Снижение микробной контаминации сопровождалось уменьшением выраженности воспалительно-деструктивных изменений и активацией репаративного остеогенеза, что подтверждает согласованность полученных экспериментальных данных. Совокупность результатов свидетельствует о достижении цели исследования и обоснованности сформулированных выводов.

Практическая значимость полученных результатов заключается в экспериментальном обосновании возможности применения биокөмпозита на основе наноцеллюлозы с антибиотиком для локального лечения хронического остеомиелита и замещения инфицированных костных дефектов. Установленные антибактериальные и остеорегенераторные свойства материала позволяют рассматривать его как перспективную основу для разработки новых биомедицинских покрытий и остеопластических көмпозитов, применяемых в травматологии и ортопедии.

Структура диссертации логична и последовательно отражает этапы научной работы. Изложение материала грамотное, выдержано в научном стиле, сопровождается высоким качеством иллюстративного материала.

Замечания к работе: замечания носят рекомендательный характер и не влияют на общую научную и практическую значимость исследования.

Заключения:

- в дизайне исследования добавить микробиологический этап;
- на рисунке 7 обозначить органы;
- таблицу 34 разделить на антибактериальную и противогрибковую активность;
- отдельно предоставить результаты, полученные при MALDI-идентификации по микроорганизмам.

төмендетпейді. Мен бұл жұмысты қоғамдық қорғау үшін ұсынамын.

Ответ:

- Терең талдауларыңыз бен ескертулеріңіз үшін рақмет. Диссертациялық жұмысты түзету кезінде барлық мәселелер ескеріледі.

ТАЛҚЫЛАУ:

Ұсынылған жұмыс жоғары әдіснамалық деңгейде орындалған және өте өзекті мәселеге - созылмалы остеомиелитті емдеуге арналған.

Талқылауға қатысушылар антибиотикпен бірге наноцеллюлоза негізіндегі биокондитті қолдану созылмалы остеомиелит кезінде бақылау тобымен салыстырғанда репаративті процестің тиімдірек жүруіне ықпал ететінін атап өтті. Бақылаудың алғашқы кезеңдерінде қабыну-некротикалық өзгерістердің ауырлығының төмендеуі, некротикалық тін көлемінің және қабыну инфильтрациясының төмендеуі байқалды.

Антибиотиктің бөлінуін зерттеу туралы пікір қолдау тапты. Антибиотикті жергілікті түрде жеткізу туралы ережені қосымша нәтижелермен өзгерту немесе күшейту ұсынылды.

Дизайн ескертпелері: «биосәйкестік», «остеокондуктивтілік», «антибиотиктерді жергілікті жеткізу», «перспективалы материал» сөздерінің стилистикалық қайталанулары бар. Гистологиялық препараттардың микросуреттерінде бояу түрі, үлкейту, құрылымдардың сипаттамасы және белгіленуі көрсетілмейді. 22-беттегі 2-кесте артық, себебі мәтінде негізгі критерийлердің сипаттамасы бар. Мәтінде терминдерде сәйкессіздіктер бар: дизайнда 14, 28 және 42 күн көрсетілген, ал қорытындыда 48 күн көрсетілген. «S. Aureus» және «S. aureus» сөздердің жазылуы әртүрлі, сондай-ақ «НЦ», «НЦБ» және «биокондит» терминдерінің қолданылуы сәйкес келмейді. Терминологияны біріздендіру қажет.

Талқылаудың қорытындысы: Жұмыс жағымды әсер қалдырады, толық және әдістемелік тұрғыдан тексерілген. 3-положениені техникалық редакциялау және нақтылау қажеттілігіне қарамастан, диссертация созылмалы остеомиелитті емдеу

Указанные замечания не снижают научной и практической значимости работы. Рекомендую работу к публичной защите.

Ответ:

- Благодарю Вас за проделанную работу, детальный разбор и замечания. Все пункты будут исправлены.

ОБСУЖДЕНИЕ:

Представленная работа выполнена на высоком методическом уровне и посвящена крайне актуальной проблеме - лечению хронического остеомиелита.

Участники дискуссии отметили, что что применение биокондита на основе наноцеллюлозы с антибиотиком способствует более эффективному течению репаративного процесса при хроническом остеомиелите по сравнению с контрольной группой. Уже на ранних сроках наблюдения отмечалось уменьшение выраженности воспалительно-некротических изменений, снижение объема некротизированной ткани и воспалительной инфильтрации.

Поддержано замечание об изучении высвобождения антибиотика. Предложено изменить формулировку или усилить положение об локализованной доставке антибиотика дополнительными результатами.

Замечания по оформлению: имеются стилистические повторы слов «биосовместимость», «остеокондуктивность», «локальная доставка антибиотиков», «перспективный материал». В микрофотографиях гистологических препаратов не указаны тип окраски, увеличение, описание и обозначение структур. Таблица 2 на стр.22 лишняя, так как в тексте есть описание основных критериев. В тексте встречается несоответствие сроков в дизайне указаны 14,28 и 42 день, в заключении 48 сут. вариативное написание "S. Aureus и "S. aureus неоднородное использование терминов «НЦ», «НЦБ», «биокондит». Требуется унификация терминологии.

Заключение обсуждения: Работа

диссертация созылмалы остеомиелитті емдеу үшін жаңа заттарды қолдануды дамытуға айтарлықтай үлес қосады.

Дауыс беру нәтижелері:

келісеміз - 100%

қарсы - 0

қалыс қалды - 0.

ШЕШІМ:

8D10100 «Медицина» мамандығы бойынша философия докторы (PhD) дәрежесін алу үшін қоғамдық қорғауға арналған өтініш беруші М.Г. Рашованың «*In vivo* жағдайындағы созылмалы остеомиелит үлгісінде наноцеллюлоза негізіндегі антибиотик қосылған биокөмposитті қолданудың тиімділігі» жұмысы рецензенттердің ескертулеріне түзетулер енгізілгеннен кейін шартты түрде мақұлданды.

Төраға

Шакеев К.Т.

Хатшы

Кошанова А.А.

производит благоприятное впечатление, является завершенной и методически выверенной. Несмотря на необходимость технической правки и конкретизации 3 положения диссертация представляет собой серьезный вклад в развитие применения новых веществ для лечения хронического остеомиелита.

Результаты голосования:

за - 100%

против - 0

воздержались - 0.

РЕШЕНИЕ:

Условно допустить работу соискателя Рашовой М. Г. «Эффективность применения биокөмposита на основе наноцеллюлозы с антибиотиком в модели хронического остеомиелита *in vivo*» к публичной защите на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 8D10100 «Медицина» после исправлений замечаний рецензентов.

Председатель

Шакеев К. Т.

Секретарь

Кошанова А.А.

