

**АНАЛИТИЧЕСКАЯ СПРАВКА**  
**о выполнении государственного задания на осуществление**  
**научных исследований и разработок ФГБУ «Новосибирский**  
**научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии**  
**им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России в 2017 году**

В 2017 году выполнялось всего 11 НИР, утвержденных МЗ РФ, как Государственное задание. Из них прикладных – 10 НИР, экспериментальных разработок – 1 НИР. Кроме того, сотрудниками института выполняются 19 квалификационных и 6 поисковых НИР.

В итоге в 2017 г. сотрудниками института опубликовано:

- 99 статей в рейтинговых журналах;
- 1 монография;
- 13 клинических рекомендаций для врачей;
- 1 учебное пособие;
- 1 сборник материалов конференций.

Кроме того, получено 11 патентов на изобретения; подготовлено 14 заявок на изобретения; изготовлено 7 экспериментальных образцов медицинских изделий; защищено 7 диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

**Основные результаты научных исследований и разработок в 2017 году по темам НИР государственного задания (из 11 НИР завершено – 9, пролонгировано – 2)**

**1. Разработка керамического эндопротеза коленного сустава** (инвазивные технологии, регенеративные технологии) – прикладная НИР. Отв. исполнитель – проф. В.М. Прохоренко (номер госрегистрации – **115071510018**).

Объект исследования: больные с заболеваниями и повреждениями коленного сустава, эндопротезы коленного сустава с инструментарием для их имплантации (разных производителей).

Цель работы: разработка отечественного эндопротеза коленного сустава с износостойчивой парой трения.

В процессе работы проводился анализ существующих типов протезов коленного сустава для выяснения причин раннего износа пары трения, формировался дизайн для снижения износа, изготовление прототипов из разных материалов для изучения их износостойчивости, изготовлен экспериментальный образец.

В результате исследования впервые в России был создан отечественный эндопротез коленного сустава с износостойчивой парой трения (модельный ряд эндопротезов: по 6 типоразмеров бедренного и тиббиального компонентов, а также 18 типоразмеров вкладышей из сверхвысокомолекулярного полиэтилена; инструментарий для имплантации).

Степень внедрения: этап изготовления экспериментальных образцов.

Эффективность эндопротеза определяется характеристиками его дизайна и степенью износостойчивой пары трения.

Эндопротез коленного сустава с износостойчивой парой трения может применяться в специализированных травматолого-ортопедических центрах для лечения больных с патологией коленного сустава.

**2. Разработка керамических имплантатов-эндофиксаторов для передней стабилизации и реконструкции позвоночника** (инвазивные технологии, регенеративные технологии) – прикладная НИР. Отв. исполнитель – д.м.н. В.В. Рерих (номер госрегистрации – **115071510019**).

Объект исследования: экспериментальные животные (мини-свиньи), биоманикены, пациенты с профильной патологией.

Цель работы: улучшение результатов лечения пациентов с заболеваниями и повреждениями субаксиального уровня шейного отдела позвоночника путем

использования разработанных имплантатов, обладающих оптимальными фиксирующими и остеоинтеграционными свойствами.

В процессе работы проводились экспериментальные исследования: моделирование вентрального спондилодеза на лабораторных животных (минипиги) с использованием керамических имплантатов-эндофиксаторов для передней стабилизации и реконструкции позвоночника.

В результате исследования впервые созданы экспериментальные образцы имплантатов, имплантируемых систем, их элементов и покрытие с применением нанотехнологий и наноматериалов на основе оксидов алюминия и циркония, гидроксипатита для хирургического лечения заболеваний и повреждений позвоночника.

Степень внедрения – разработка экспериментальных образцов медицинских изделий.

Использование предложенных биокерамических имплантатов позволит усовершенствовать визуализацию (при помощи лучевой диагностики) репаративных процессов в поврежденном спинном мозге у пациентов с ПСМТ, что представляет собой актуальную проблему спинальной хирургии.

Исследование пролонгировано на 2018 г.

**3. Молекулярно-генетические факторы дифференцировки клеток хондрогенного ряда и производных нервного гребня и их роль в патогенезе идиопатического сколиоза. Коррекция ортопедической патологии методом клеточной и тканевой инженерии (в эксперименте)** (регенеративные технологии) – прикладная НИР. Отв. исполнитель – проф. А.М. Зайдман (номер госрегистрации – **115071510020**).

Объектом исследования являются экспериментальные животные (мини-свиньи, крысы); культура клеток; трансплантаты.

Цель работы: на основе исследования молекулярных механизмов нарушения процессов клеточной дифференцировки хондроцитов пластинок роста тел позвонков установить этиологию идиопатического сколиоза. На основе полученных данных обосновать методы ранней диагностики, прогноз прогрессирования деформации позвоночника и разработать методы коррекции путем клеточной и тканевой инженерии (в эксперименте).

Впервые методом Real-time PCR исследована экспрессия 17 генов кандидатов в хондробластах пластинок роста тел позвонков больных идиопатическим сколиозом. Впервые исследован гено-фенотип клеток пластинок роста тел позвонков больных идиопатическим сколиозом III-IV степени. Впервые в мире установлена роль клеток нервного гребня в этиологии и патогенезе деформации позвоночника при идиопатическом сколиозе.

Впервые создан трехмерный остеотрансплантат на основе хондротрансплантата и исследованы регенераторные потенции этих конструкций в эксперименте.

Степень внедрения: разработан экспериментальный образец трехмерного остеотрансплантата и обоснована его эффективность.

Эффективность: регенерация костной ткани происходит ангиогенным первичным остеогенезом на основе остеотрансплантата; иммунотолерантность остеотрансплантата позволяет использовать его при ксенотрансплантации.

**4. Комбинированная иммунотерапия злокачественных глиом головного мозга** (онкология, иммунология) – прикладная НИР. Отв. Исполнители: проф. В.В.Ступак, проф. Е.Р.Черных (Номер госрегистрации – **115071510021**).

Объект исследования: больные злокачественными супратенториальными глиомами.

Цель работы – оценить результаты комбинированного лечения больных злокачественными глиомами головного мозга с применением иммунотерапевтических подходов.

Научно-исследовательская работа запланирована на период 2015-2017 годы (тема продлена на 2018 г.).

На основе полученных ранее результатов применения комбинированной иммунотерапии в комплексном лечении больных злокачественными глиомами в 2016 году был сформирован дополнительный протокол лечения, позволяющий проводить иммунотерапию больным, без забора собственного антигенного (опухолевого) материала. Протокол реализуется с использованием аллоантигенов (пулированных антигенов), полученных от других больных со злокачественными глиомами. По данному протоколу за весь период выполнения НИР был пролечен 21 больной и еще 25 – по применяемому ранее, с использованием аутоантигена. В группу сравнения было рекрутировано 45 пациентов с аналогичной патологией, получавших лечение в клинике без применения комбинированной иммунотерапии.

За период наблюдения была отмечена хорошая переносимость лечения по обоим протоколам. Побочных эффектов не наблюдалось.

**5. Разработка персонализированных имплантатов из биосовместимого полимерного материала на основе метода трехмерного моделирования (3D) и печати для проведения реконструктивных операций на костях лицевого и мозгового отделов черепа** (регенеративная медицина, инвазивные технологии, инновационные фундаментальные технологии в медицине) – прикладная НИР. Отв. исполнитель – проф. В.В.Ступак (Номер госрегистрации – **115071510022**).

Объектом исследования являются больные с дефектами костей мозгового отдела черепа (n=50), которым проведены реконструктивные вмешательства с использованием персонализированных имплантатов, изготовленных методом 3D моделирования и печати.

Цель работы – разработка образцов персонализированных имплантатов из биосовместимого полимерного материала для восстановления утраченной структуры костей черепа на основе методов трехмерного компьютерного моделирования с применением методов 3D-печати.

В результате исследования создана системная технология разработки и производства индивидуального имплантата для проведения реконструктивных операций на костях лицевого и мозгового отделов черепа из биосовместимых материалов, которая объединяет все стадии производства имплантата в единый цикл, начиная от разработки 3D-модели, заканчивая непосредственным созданием персонализированного имплантата методом трёхмерной печати.

В процессе выполнения исследования (в период 2016-2017 гг.) стала доступна более современная технология трёхмерной печати, с помощью которой появилась возможность изготавливать имплантат, минуя какие-либо промежуточные продукты. В итоге выполнен весь объём клинической части: проведено 50 запланированных вмешательств у больных с дефектами костей черепа. Исходя из технологий, освещаемых на нейрохирургических конференциях и научных изданиях, указанные вмешательства с применением титановых имплантатов, полученных методом трёхмерной печати в Российской Федерации применяются только в Новосибирском НИИТО.

Степень внедрения – технология внедрена в клиническую практику на базе ФГБУ «Новосибирский НИИТО им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России.

В ходе создания изделий не требуются какие-либо промежуточные продукты (пресс-формы, анатомические модели). Не требуется утилизация промежуточных продуктов. При глобальном внедрении данной технологии полностью отпадёт необходимость создания стандартных титановых заготовок, т.е. для каждого больного с дефектом костей черепа будет производиться изделие индивидуально.

Предложенная технология позволит укоротить производственный цикл создания необходимых имплантатов и реализовать концепцию персонализированного оказания помощи больным с дефектами костей черепа.

Технология может быть рекомендована к внедрению в широкую нейрохирургическую практику.

**6. Создание тест-системы на основе ДНК-микрочипа для выявления генетической предрасположенности к заболеваниям сколиозами различной этиологии** (онкология, профилактическая среда, инновационные фундаментальные технологии в медицине) – прикладная НИР. Отв. исполнители: проф. М.В.Михайловский, к.б.н. С.Б. Кузнецов (номер госрегистрации – **115071510023**).

Объектами исследования являются: пациенты с диагностированными сколиозами различных форм из отделения детской и подростковой вертебрологии ФГБУ «ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России и из специализированной школы-интерната №133 для детей, больных сколиозом (г. Новосибирск), а также их ближайшие родственники (родители, братья или сестры) – всего 100 образцов; литературные и геномные базы данных (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>; <http://omim.org>; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>; <http://www.1000genomes.org>).

Цель исследования: разработка тест-системы на основе ДНК-микрочиповой технологии для выявления генетической предрасположенности к идиопатическим сколиозам.

Исследование проводилось по двум основным направлениям:

1) создание экспериментального образца ДНК-микрочипа для выявления генетической предрасположенности к идиопатическим и врожденным сколиозам – поиск по литературным источникам генетических маркеров сколиоза, анализ таких маркеров и обоснование их включения в разработку, порядок размещения маркеров на микрочипе, подбор позитивных и негативных контрольных маркеров, отработка протоколов печати микрочипов, отработка протоколов анализа геномов с помощью микрочипов, создание алгоритма интерпретации результатов такого анализа;

2) формирование групп пациентов с различными формами сколиоза, сбор генетического материала от пациентов и, при возможности, сбор материала от их прямых родственников, особенно, если у них был диагностирован сколиоз.

В результате проведенного исследования впервые в России создан экспериментальный образец тест-системы в виде ДНК-микрочипа для выявления генетической предрасположенности к идиопатическому сколиозу; разработаны протоколы для производства и процессинга микрочипов; адаптировано программное обеспечение для анализа сканов микрочипов от компании «Agilent» под формат созданного ДНК-микрочипа. Также, были сформированы группы пациентов с различными формами сколиоза, собран биологический материал от них и их ближайших родственников (100 образцов) для анализа их геномов и выявления у них мутаций, отобранных нами на промежуточных этапах исследования, как маркеров заболевания. Из собранных образцов выделена геномная ДНК, из части образцов ДНК приготовлены меченные флуоресцентным красителем зонды, и ДНК этих образцов проанализированы с помощью созданного микрочипа.

Показана возможность анализировать геномы пациентов с помощью созданного ДНК-микрочипа, показана возможность идентифицировать точечные мутации (однонуклеотидные полиморфные локусы) и определять статус (гомо- и гетерозиготный) носителей таких мутаций.

Степень внедрения: изготовление экспериментального образца ДНК-микрочипа для выявления генетической предрасположенности к идиопатическому сколиозу.

Созданный ДНК-микрочип позволит надежно выявлять в геномах молекулярные маркеры предрасположенности к заболеванию идиопатическим сколиозом и маркеры прогрессирования этого заболевания.

**7. Создание корректирующей ортопедической обуви для лечения спастических деформаций стоп в комплексном лечении детей с детским церебральным параличом** (педиатрия) – прикладная НИР. Отв. исполнитель – к.м.н. Д.В. Рыжиков (номер госрегистрации – **115071510024**).

Объектом исследования являются больные детским церебральным параличом (ДЦП) со спастической эквино-плано-вальгусной деформацией стоп (всего 369 патологических стоп у 205 детей).

Цель работы: разработка ортеза – сложной ортопедической обуви для коррекции спастических двигательных установок и деформаций стоп у детей с ДЦП.

В результате проведения комплексного исследования деформаций стоп у детей со спастическими формами ДЦП был разработан экспериментальный образец сложной ортопедической корригирующей обуви.

Внедрение в практику предложенной сложной ортопедической корригирующей обуви позволит получать корригирующий эффект консервативными методами лечения спастических установок и деформаций стоп у детей с ДЦП. Применение сложной ортопедической обуви у детей с ДЦП на ранних этапах формирования эквино-плано-вальгусной деформации стоп позволит значительно сократить количество последующих корригирующих дорогостоящих хирургических вмешательств и послеоперационной реабилитации, чем и обусловлен социально-экономический эффект проводимых исследований.

**8. Применение биополимерных биodeградируемых гидрогелевых носителей и сорбентов для нейтрализации параимплантной патогенной микробиоты на поверхности имплантируемых устройств и систем** (инвазивные технологии, микробиология, профилактическая среда /критические технологии) – прикладная НИР. Отв. исполнитель – д.м.н. В.В. Павлов (номер госрегистрации – **115071510025**).

В ходе выполнения работ был синтезирован политриметиленкарбонат с линейной и разветвленной структурой, с молекулярными массами 28 и 108 кДа соответственно, подтвержденными методом ядерно-магниторезонансной спектроскопии. Метод синтеза описан в патенте РФ №2497818 «Способ получения триметиленкарбоната».

Вышеуказанный гель при инкубации при температуре +37°C продемонстрировал возможность эмиссии бактериофага в среду с достижением роста титра бактериофага на четыре порядка от исходных величин уже на первые сутки после инкубации, тогда как концентрация бактериального тест-штамма при этом снизилась, что свидетельствовало в пользу подавления роста тест-штамма за счет массивной репликации бактериофагов, сопровождающейся лизированием бактерий. Тем самым была подтверждена возможность транспорта бактериофагов, интегрированных в биodeградируемый гидрогель, с достижением бактериофагом концентраций, обеспечивающих снижение титра тест-штамма *S. aureus* в условиях эксперимента *in vitro*.

Имеющиеся у данной работы ограничения, в том числе связанные с длительным отсутствием изначально планируемого гелевого носителя на основе политриметиленкарбоната, не позволили решить целый ряд запланированных задач, связанных с приданием гелю противoadгезивных, терапевтических и остеорегенерирующих свойств; не был выбран оптимальный сорбент для сопряжения с гелевым носителем и не был сформирован терапевтический комплекс на их основе, а также не проведены эксперименты по моделированию применения такого комплекса в условиях *in vivo*. Данные задачи требуют пролонгации времени, необходимого на экспериментальные работы с материалами-носителями и последующую постановку вышеуказанных экспериментов в случае успеха синтеза геля на основе политриметиленкарбоната, в связи с чем исполнителями темы НИР была подана заявка о пролонгации исследования на новый период.

**9. Разработка модели специализированной вертебрологической помощи пациентам с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями поясничного отдела позвоночника** (инвазивные технологии) – прикладная НИР. Отв. исполнитель – д.м.н. А.В. Крутько (номер госрегистрации – **115071510026**).

Объектом исследования являются данные медицинской документации пациентов, оперированных по поводу дегенеративных поражений поясничного отдела позвоночника с применением предложенных или усовершенствованных хирургических технологий в период 2015-2017 гг.

Цель работы: разработать, научно обосновать, а также внедрить в клиническую практику модель специализированной минимально-инвазивной хирургической помощи больным дегенеративно-дистрофическими заболеваниями поясничного отдела позвоночника на основе применения новых медицинских технологий, лечебно-диагностических алгоритмов.

В результате исследования впервые предложена модель организации оказания специализированной минимально-инвазивной хирургической помощи пациентам с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями поясничного отдела позвоночника; разработаны (усовершенствованы) хирургические методики минимально-инвазивных декомпрессивно-стабилизирующих вмешательств и определены их преимущества перед традиционными открытыми вмешательствами.

Разработана модель организации медицинской помощи больным с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями поясничного отдела позвоночника, алгоритмы минимально-инвазивных технологий хирургического лечения пациентов с дегенеративной патологией поясничного отдела позвоночника.

Степень внедрения – разработанные новые технологии хирургического лечения пациентов с дегенеративными заболеваниями позвоночника применяются в отделении нейровертебрологии ФГБУ «ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России.

Получен социально-экономический эффект в результате снижения затрат на хирургическое лечение: уменьшение кровопотери, времени операции, анестезиологического сопровождения, снижения количества послеоперационных осложнений со стороны раны (прежде всего инфекционных), снижение послеоперационного койко-дня, ранняя (на день операции) активизация больного, уменьшение количества больных, вышедших на инвалидность, раннее возвращение к труду.

**10. Разработка медицинской технологии дистанционной двигательной реабилитации пациентов при патологиях опорно-двигательного аппарата и нервной системы** (инновационные фундаментальные технологии в медицине / критические технологии) – прикладная НИР. Отв. исполнитель – к.м.н. О.В. Шелякина (номер госрегистрации – **115071510027**).

Объект исследования: пациенты с нарушениями двигательных функций крупных суставов, связанных с патологией опорно-двигательного аппарата и нервной системы (n=340).

Цель работы: разработка медицинской технологии дистанционной двигательной реабилитации согласно индивидуальным особенностям пациентов при различных заболеваниях и травмах опорно-двигательного аппарата и нервной системы, включая разработку методик оценки реабилитационного потенциала пациентов для персонализированного подхода к формированию и реализации программ реабилитации и оценки эффективности реабилитационных процедур для повышения качества их проведения.

В результате исследования впервые в России создан аппаратно-программный комплекс (АПК) для пассивной механотерапии с функцией дистанционного мониторинга и управления «Пульсар-К», разработана технология дистанционной реабилитации с использованием персонифицированного подхода на основе АПК «Пульсар-К» и оценена ее эффективность.

Степень внедрения: получено регистрационное удостоверение.

Проведена клиническая апробация метода восстановления подвижности суставов нижних конечностей с применением АПК «Пульсар-К» в условиях дистанционного мониторинга. Пролечено 340 человек.

Полученные результаты могут быть использованы при независимой экспертизе результатов реабилитации и в качестве базы данных для дальнейших исследований в области восстановительной медицины.

**11. Разработка способа получения остеотрансплантата для ревизионного эндопротезирования тазобедренных суставов** (регенеративная медицина, инвазивные технологии) – экспериментальная разработка. Отв. исполнитель – д.м.н. И.А.Кирилова (Номер госрегистрации – **115071510028**).

Объектом исследования являются головки бедренных костей (ГБК), резецированные у пациентов при первичном эндопротезировании у живых доноров и приготовленные из них аллотрансплантаты для ревизионного эндопротезирования в травматологии и ортопедии.

Цель работы – разработать способ приготовления костного аллотрансплантата из резецированных ГБК при первичном эндопротезировании тазобедренных суставов от живых доноров для последующего ревизионного эндопротезирования пациентам в травматологии и ортопедии.

В процессе работы были изучены анатомо-функциональные свойства резецированных ГБК и разработаны технологические процессы приготовления аллотрансплантата. В результате исследований разработана новая технология приготовления остеотрансплантата для костной пластики из резецированных головок бедра, полученных при первичном эндопротезировании тазобедренных суставов.

### **Выводы**

Все основные задачи, запланированные на 2017 год, были выполнены.

Кроме того в Минздрав России были направлены предложения по формированию государственного задания на выполнение прикладных НИР по следующим 7 новым темам (и пролонгированию 2 текущих НИР) на период 2018-2020 годы:

1. Разработка и оптимизация высокотехнологичных методик проведения реконструктивных операций индивидуальными имплантатами при повреждениях и патологии различных отделов опорно-двигательного аппарата человека, с использованием возможностей современного программного обеспечения и методов 3D-печати.

2. Совершенствование диагностики и хирургического лечения больных с тяжелыми прогрессирующими деформациями позвоночника, прогнозирование эффективности комбинированных программ лечения.

3. Разработка и изучение полимерных биодеградируемых гелевых носителей, функционализированных остеорегенераторными и антибактериальными агентами.

4. Разработка импортозамещающих медицинских биорезорбируемых изделий для остеосинтеза и технологий хирургической коррекции деформаций и повреждений стоп и кистей различного генеза, переломов коротких трубчатых и губчатых костей, в том числе у пациентов детского возраста.

5. Разработка биомедицинских регенерирующих имплантатов для травматологии и ортопедии.

6. Разработка методологии реабилитации пациентов с травматическим и нетравматическим поражением спинного мозга с применением медицинского роботизированного комплекса с биосенсорным управлением при нарушениях локомоторных функций опорно-двигательного аппарата.

7. Разработка новых технологий оказания медицинской помощи и эффективных способов диагностики, лечения, реабилитации при политравме.

8. Разработка керамических имплантатов-эндофиксаторов для передней стабилизации и реконструкции позвоночника (пролонгирование еще на один год).

9. Комбинированная иммунотерапия злокачественных глиом головного мозга (продолгование еще на один год).

Таким образом, ключевыми направлениями дальнейшего развития Новосибирского НИИТО им. Я.Л. Цивьяна при сотрудничестве с Медицинским технопарком (ИМТЦ) являются:

- выполнение утвержденного государственного задания на осуществление научных исследований и разработок в период 2018-2020 гг.;

- внедрение модели использования технологических, финансовых и управленческих возможностей Медицинского технопарка как Регионального центра развития инновационных медицинских технологий;

- формирование специализированных целевых государственно-частных программ, направленных на финансирование инновационных продуктов и технологий, формирующихся в рамках инфраструктуры Медицинского технопарка, готовых к массовому внедрению.

Заместитель директора по научной работе,  
доктор медицинских наук

И.А. Кирилова

Ученый секретарь института,  
кандидат медицинских наук

А.Ф. Гусев