

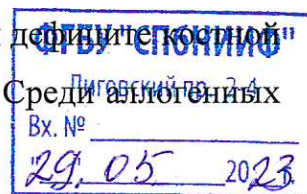
В диссертационный совет 21.1.065.01, созданный на
базе федерального государственного бюджетного
учреждения «Санкт-Петербургский научно-
исследовательский институт фтизиопульмонологии»
Министерства здравоохранения Российской
Федерации

**ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА
КИРИЛОВОЙ ИРИНЫ АНАТОЛЬЕВНЫ**

доктора медицинских наук, доцента, заместителя директора по научной работе
федерального государственного бюджетного учреждения «Новосибирский научно-
исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я. Л. Цивьяна»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
на диссертацию **Петуховой Вероники Витальевны** на тему
**«Ингибирование остеорезорбции при хирургическом лечении
экспериментального туберкулезного остита»**, представленную к защите на
соискание ученой степени кандидата медицинских наук по научным специальностям
3.1.9. – хирургия и 3.3.3. – патологическая физиология (медицинские науки)

Актуальность темы исследования

При невысокой абсолютной частоте костного туберкулеза, тяжесть отмечаемой при нем деструкции не только объясняет клинико-социальную актуальность проблемы, но и инициирует поиск методов его эффективного комплексного лечения, профилактики тяжелых ортопедических последствий и осложнений. Одним из таких методов является выполнение костной пластики на этапе хирургического лечения костного туберкулеза с использованием материалов с заданными остеоиндуктивными, остеокондуктивными и остеогенными свойствами. Максимальным количеством свойств, инициирующим все механизмы репаративной регенерации, обладают костные аутотрансплантаты. Однако, их забор всегда связан с увеличением продолжительности операции, кровопотери, потенциальными осложнениями со стороны донорской зоны, а также невозможен при дефиците костной массы, например, у пациентов с незавершенным костным ростом. Среди аутогенных



костно-пластических материалов лучшие результаты демонстрируют их комбинации с рекомбинантными или аутогенными факторами роста и аутогенными клетками. При этом на фоне исходно воспалительного процесса костно-пластические материалы на этапах адаптации и перестройки могут быть подвержены лизису и потере своих свойств. Другие методы направленной остеорегенерации после оперативного лечения туберкулезного остита в настоящее время не разработаны.

С другой стороны, большое количество отечественных и зарубежных публикаций с высоким уровнем доказательности подтверждает эффективность применения с целью регуляции процессов остеорегенерации препаратов группы бисфосфонатов: они активно применяются при остеопорозе различного генеза и других состояниях с целью увеличения минеральной плотности костной ткани, а также обладают выраженным противовоспалительным эффектом. Применение бисфосфонатов при состояниях, характеризующихся локальным остеопорозом, теоретически позволяет рассматривать их в качестве препаратов, эффективных для увеличения минеральной плотности костной ткани и в зоне резекции при хирургическом лечении туберкулезного очага. При этом, исследования, изучающие механизмы влияния бисфосфонатов на регенерацию костной ткани при оперативном лечении туберкулезного остита ранее не проводились, что обосновывает проведение именно экспериментального исследования и свидетельствуют о высокой актуальности рассматриваемой диссертационной работы, соответствующей современной проблематике медицинских исследований.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Достоверность полученных результатов

Обоснованность научных положений и выводов диссертации подтверждается логичной и последовательной аргументацией, вытекающей из подробного комплексного анализа экспериментальных данных. Достоверность результатов обусловлена достаточным количеством проведенных лабораторных (иммунологических, молекулярно-генетических, биохимических, морфологических, морфометрических) и инструментальных (лучевых, хирургических) методов

исследования, четким планированием, формированием дизайна исследования и формулировкой задач, корректным применением статистических методов.

Научная новизна исследования

Впервые в эксперименте на животных:

- изучена эффективность применения бисфосфонатов (на примере препарата памидроновой кислоты) для оптимизации остеорегенерации при радикальном удалении туберкулезного очага.

- оценен процесс послеоперационной адаптации костно-пластического материала, обладающего в т.ч. остеоиндуктивными свойствами, на фоне применения бисфосфонатов,

- изучено послеоперационное течение туберкулезного остита на фоне применения бисфосфонатов при отсутствии специфической терапии.

Автором предложен «Способ стимулирования остеорегенерации после оперативного лечения туберкулезного остита в эксперименте» (заявка 2022134076 от 22.12.2022).

Научно-практическая значимость

Теоретическая значимость диссертационного исследования В.В. Петуховой обусловлена использованием оригинальных методологических подходов к исследованию проблем оптимизации восстановления костной ткани после оперативного лечения экспериментального туберкулезного остита. Научная значимость заключается в том, что применение бисфосфонатов с данной целью предложено впервые, доказана их безопасность и эффективность, совместимость со специфической противотуберкулезной терапией. Практическая значимость заключается с одной стороны в воспроизводимости дизайна для последующих экспериментальных исследований, с другой - возможности применения метода в клинической практике.

Структура и содержание работы

Диссертация написана в традиционной форме и состоит из введения, трех глав, непосредственно отражающих результаты исследования, заключения, выводов, перспектив дальнейшей разработки темы исследования. Работа изложена на 149 страницах, содержит 3 таблицы и 67 рисунков. Список литературы включает 152 источника, в том числе 46 отечественных и 106 зарубежных. Тема диссертации соответствует пп.4 и 12 научных специальностей 3.1.9. – хирургия и 3.3.3. – патологическая физиология соответственно.

Первая глава (обзор литературы) подготовлена с использованием последних научных данных, полученных из современных отечественных и зарубежных источников научной литературы. Изложение материала соответствует переходу от общих положений к частным, что позволяет получить достаточное представление о научно-практической проблематике исследования, месте туберкулезной инфекции в структуре патологии скелета, методах регуляции восстановления костной ткани после хирургического лечения туберкулезного остита, а также об основных механизмах действия бисфосфонатов и возможностях их применения в условиях современного здравоохранения.

Во второй главе представлена характеристика материалов и методов исследования. В исследование включен 21 половозрелый кролик-самец породы «Советская шиншилла». В исследовании выделены 6 контрольных точек по срокам наблюдения. Использован внушительный арсенал методов исследования, включающий:

- лабораторные (иммунологические, молекулярно-генетические, биохимические, в том числе маркеры остеосинтеза и остеолизиса),
- морфологические, в т.ч. морфометрические,
- инструментальные (лучевые, хирургические),
- научные аналитические
- статистические.

Для создания модели туберкулезного остита в медиальной мышечке правой бедренной кости (исходная точка эксперимента) использован запатентованный ранее группой авторов воспроизводимый метод локального заражения штаммом

микобактерий с известной лекарственной чувствительностью с определением исходных показателей массы тела кроликов и периферической крови. В следующей контрольной точке выполнен контроль эффективности модели заражения методом кожных проб, а также рандомизация на четыре группы, в зависимости от объема последующего лечения, включая контроль заражения, при этом в группах 2 - 3 начата противотуберкулезная терапия по известной чувствительности штамма. Некресекуэстрэктомия деструктивного очага с замещением операционного дефекта гранулами имплантата Osteoset®2DBM Pellets выполнена в контрольной точке 3 в группах 2 - 4. Введение препарата «Памидроната Медак» выполнено в группах 3 - 4 через 10 дней после оперативного лечения в контрольной точке 4. Последующие две контрольные точки содержали определение контрольных клинико-лабораторных показателей, а также выведение из эксперимента 50% и 100% животных соответственно.

В третьей главе представлены результаты работы с подробным анализом каждого из применяемых методов и последующим определением взаимосвязей и корреляций полученных данных. Оценка физического состояния животных демонстрирует удовлетворительные показатели у всех кроликов, кроме кролика с развившейся генерализацией туберкулезной инфекции (контрольная группа), а также отсутствие побочных реакций на введение медикаментов. Специфическая сенсibilизация зарегистрирована у всех животных. Среди лабораторных показателей статистически достоверные различия получены для уровня склеростина. При анализе лучевых данных определяется сохранение имплантата с прорастанием его костными балками в 85,7 - 100% препаратов в группах кроликов, получавших бисфосфонаты. По результатам разработанной полуколичественной шкалы определения признаков остеорегенерации и остеолизиса – снижение признаков остеолизиса отмечено в группах 2 и 4 в динамике. В контрольной точке 6 в группе 4 определяются максимальные значения остеорегенерации и минимальные – остеолизиса. Представлены результаты морфологического и морфометрического исследования, анализ которых позволяет сделать вывод о более продолжительном индуцированном остеогенезе при применении бисфосфонатов в группах 3 и 4, а также об отсутствии влияния бисфосфонатов на частоту обнаружения очагов специфического воспаления в препаратах.

Заключение. Автор суммирует полученную информацию, выделяет наиболее важные моменты и даёт полное представление о проделанной работе. Выводы и практические рекомендации логически вытекают из результатов проведенных исследований, имеют научное обоснование, соответствуют поставленным задачам и отражают основные положения диссертации.

Содержание автореферата. Автореферат диссертации написан в полном соответствии с требованиями пункт 25 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г. и отражает основные положения диссертации.

Замечания и вопросы по диссертационной работе.

В целом, диссертационное исследование хорошо изложено, с научной точки зрения достаточно корректно, основные положения, выводы и практические рекомендации сформулированы чётко и отражают суть проведённого исследования. Замечаний принципиального характера по оформлению диссертации нет.

При прочтении диссертации возникли следующие вопросы:

Вопросы:

1. В экспериментальном исследовании отдано предпочтение костно-пластическому материалу с остеокондуктивными и остеоиндуктивными свойствами, применение КПМ с другими свойствами может повлиять на эффективность применения бисфосфонатов?
2. С чем связано отсутствие корреляции между частотой обнаружения участков специфического воспаления и отсутствием противотуберкулезной терапии?
3. Как оценивается выявление участков неспецифического воспаления вокруг гранул имплантата, коррелирует ли их площадь с другими данными?
4. Что Вы понимаете под термином «активные» остеоциты?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа **Петуховой Вероники Витальевны** «Ингибирование остеорезорбции при хирургическом лечении экспериментального туберкулезного остита», является завершённой научно-квалификационной работой, в которой содержится теоретическое обоснование использования бисфосфонатов для регуляции

процессов остеорегенерации при оперативном лечении экспериментального туберкулезного остита, имеющее существенное значение для развития хирургии и патологической физиологии.

По своей актуальности, научной новизне, объему проведенных исследований и научно-практической значимости, достоверности полученных данных диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.9. – Хирургия и 3.3.3. – Патологическая физиология.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук, доцент,
заместитель директора по научной работе

ФГБУ «ННИИТО им. Я.Л.Цивьяна»

Минздрава России

12.05.2023



 Кирилова Ирина Анатольевна

Подпись д.м.н.доцента Кириловой И.А. заверяю

Наталья Викторовна

ФГБУ «ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России

 Зорина Л.М.

2023 г.



Федеральное государственное бюджетное учреждение «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 630091, Новосибирск, ул. Фрунзе, 17

Тел.: +7 (383) 373-32-01

Эл.почта: niito@niito.ru

Сайт: www.niito.ru