



Федеральное государственное бюджетное
научное учреждение
«Центральный научно-исследовательский
институт туберкулеза»
Яузская аллея, д. 2, Москва, 107564
тел.: (499) 785-90-19, (499) 785-91-36
факс: (499) 785-91-08
e-mail: cniit@ctri.ru сайт: www.critub.ru

УТВЕРЖДАЮ

Директор федерального
государственного бюджетного
научного учреждения «Центральный
научно-исследовательский институт
туберкулеза»,
член-корреспондент РАН,
д.м.н., профессор

А.Э. Эргешов



май 2023 г.

от 25.05.2023

№ 01-02-469

на № _____

от _____

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»
о научно-практической ценности диссертационной работы
Петуховой Вероники Витальевны на тему «Ингибирование
остеорезорбции при хирургическом лечении экспериментального
туберкулезного остита», представленной к публичной защите на соискание
ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.9.
Хирургия и 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки)

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа В.В. Петуховой посвящена одному из новых методов управляемого воздействия на восстановление костной ткани после хирургического лечения туберкулезного остита.

Несмотря на относительно низкую частоту костного туберкулеза, тяжесть связанной с ним деструкции и инвалидизации пациентов

подчеркивает клинико-социальную значимость заболевания, стимулирует поиск комплексных методов его лечения и профилактики тяжелых ортопедических последствий и осложнений. Один из таких методов - проведение костной пластики на этапе оперативного лечения костного туберкулеза с использованием материалов, которые обладают остеоиндуктивными, остеокондуктивными и остеогенными свойствами. Несмотря на то, что наилучшими пластическими свойствами обладают костные аутотрансплантаты, их использование всегда связано с увеличением продолжительности операции, кровопотерей, потенциальными осложнениями со стороны донорской зоны и невозможностью применения при дефиците костной массы.

Сочетание препаратов с остеоиндуктивными и остеокондуктивными свойствами является оптимальным вариантом для аллогенных костных имплантатов. Однако подавляющее большинство таких имплантатов на этапах адаптации и перестройки может быть подвержено естественному лизису, а также потере свойств на фоне исходного воспалительного процесса. Другие методы направленной остеорегенерации при оперативном лечении туберкулезного остита в настоящее время не разработаны.

С другой стороны, множество современных публикаций подтверждает эффективность использования бисфосфонатов для регуляции процессов остеорегенерации при остеопорозе и других состояниях, а также их противовоспалительный эффект. Применение этих препаратов для регуляции процессов остеорегенерации может быть эффективным методом локального действия на остеопороз в зоне резекции при хирургическом лечении костного туберкулеза, однако механизмы их влияния на регенерацию костной ткани при оперативном лечении туберкулезного остита достаточно не изучены. Именно поэтому проведение экспериментального исследования является актуальным и необходимо как для более полного понимания проблем репаративной остеологии в целом, так и во фтизиоosteологии – в частности.

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

Диссертация содержит научные положения, которые логически обоснованы и последовательно реализуются на основе комплексного анализа экспериментальных данных. Результаты исследования достоверны благодаря применению научно-обоснованной методологии планирования и выполнения эксперимента, достаточного количества лабораторных и инструментальных исследований, а также корректному применению адекватных решаемым задачам статистических методов. Последовательно решаемые в диссертации задачи четко сформулированы, что повышает достоверность результатов и сделанных на их основе выводов и определения перспектив дальнейших исследований в этой области.

Связь темы выполненной работы с планами соответствующих отраслей науки

Тема выполненной диссертационной работы «Ингибирование остеорезорбции при хирургическом лечении экспериментального туберкулезного остита» имеет прямую связь с современными планами развития медицины, а также таких ее научных специальностей, как «Патологическая физиология» и «Хирургия»:

экспериментальное обоснование возможности направленного воздействия на механизмы остеорегенерации создает основу для дальнейших клинических исследований в этой области;

результаты работы позволяют оптимизировать восстановление костной ткани после хирургического лечения туберкулезного остита. При клиническом применении это может сократить сроки реабилитации таких пациентов, что является важным медицинским и социально-экономическим аспектом;

анализ механизмов направленной ингибиции остеорезорбции играет важную роль в понимании процессов неоостеогенеза и регенерации костной ткани, что имеет большое значение для развития новых методов лечения различных заболеваний костей, в т.ч. в условиях хирургии инфекционных поражений костей;

диссертация содержит значимый вклад в развитие теоретических основ патологической физиологии, исследуя механизмы остеорезорбции и регенерации костной ткани на клеточном уровне.

Работа может стать основой для дальнейших исследований в области патологической физиологии и других смежных научных областей. Результаты исследования могут быть использованы для оптимизации восстановления костной ткани после хирургического лечения инфекционных очаговых поражений скелета как туберкулезной этиологии, чему непосредственно посвящена диссертация, так и других инфекционно-воспалительных заболеваниях, в т.ч. неспецифических остеомиелитов.

Научная новизна

Предложен новый метод стимулирования остеорегенерации при хирургическом лечении экспериментального туберкулезного остита, основанный на анализе и подтвержденный объективными лучевыми и морфометрическими данными.

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

Впервые проанализирован процесс послеоперационной адаптации костного пластического материала с остеоиндуктивными свойствами на фоне применения бисфосфонатов, а также изучено послеоперационное течение туберкулезного остита на фоне применения бисфосфонатов при отсутствии специфической терапии.

Теоретическая и практическая значимость

Рецензируемое диссертационное исследование имеет высокую научно-практическую значимость благодаря использованию новых методологических подходов к изучению вопросов оптимизации восстановления костной ткани после оперативного лечения туберкулезного остита. Его теоретическая ценность заключается в предложении использования селективно тормозящих остеорезорбцию препаратов для улучшения процессов остеорегенерации в условиях хирургического лечения костного туберкулеза, а также доказательстве их эффективности и безопасности при сочетании с противотуберкулезной терапией. Практическая значимость исследования заключается в воспроизводимости предложенного метода в будущих экспериментальных исследованиях с целью более полноценного восстановления костной ткани, благодаря чему потенциально возможно снижение частоты неблагоприятных исходов туберкулезного остита.

Достоверность и обоснованность научных положений, результатов, выводов и рекомендаций

Обоснованность научных положений и достоверность полученных результатов обеспечена достаточным количеством экспериментального материала (21 опыт). Объективность оценки полученных данных определяется высоким методологическим уровнем работы, применением современных методов лучевого, биохимического, морфологического и морфометрического анализа, корректным использованием адекватных поставленным задачам математических методов. Выводы и рекомендации являются логичной и корректной интерпретацией полученных результатов в контексте актуальной научной проблематики.

Общая характеристика диссертации

Диссертация написана в традиционной форме и состоит из введения, трех глав, непосредственно отражающих результаты исследования,

заклучения, выводов, перспектив дальнейшей разработки темы исследования. Работа изложена на 149 страницах, содержит 3 таблицы и 67 рисунков.

Во введении представлены актуальность исследования, степень разработанности темы, цель, задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, положения, выносимые на защиту, сведения об апробации работы, публикациях по теме исследования и личном вкладе автора.

Глава 1 (обзор научной литературы) отражает современные данные отечественных и зарубежных источников, касающиеся рассматриваемой проблемы. Материал построен от общего к частному, включая оценку роли туберкулезной инфекции в патологии скелета, методы восстановления костной ткани после хирургического лечения туберкулезного остита, а также информацию о бисфосфонатах и их применении в современном здравоохранении.

Глава 2 содержит описание материалов и методов исследования. В исследование включен 21 половозрелый кролик-самец породы «Советская шиншилла». В процессе исследования выделены 6 контрольных точек, использованы лабораторные (иммунологические, молекулярно-генетические, биохимические (оценка маркеров остеосинтеза и остеолизиса), морфологические, в т.ч. морфометрические, инструментальные (лучевые, хирургические) методы, а также современные аналитические и статистические методы научного анализа. Для создания модели туберкулезного остита в медиальной мышечке правой бедренной кости (исходная точка эксперимента) использован запатентованный ранее группой авторов воспроизводимый метод (диссертант не является его разработчиком) локального заражения штаммом микобактерий с известной лекарственной чувствительностью с определением исходных показателей массы тела кроликов и забора периферической крови. В последующих контрольных точках проводился контроль эффективности модели заражения

методом кожных проб, 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, 3 и 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 клиничко-лабораторных показателей, а также выведение животных из эксперимента в количестве 50% и 100% соответственно.

В третьей главе представлены результаты работы, которые включают подробный анализ применяемых методов с последующим определением взаимосвязей и корреляций полученных данных. Оценка физического состояния животных показала удовлетворительные показатели у всех кроликов, за исключением одного кролика контрольной группы, у которого обнаружена генерализованная туберкулезная инфекция. У всех животных была зарегистрирована специфическая сенсibilизация, а также не обнаружено побочных реакций на введение медикаментов.

Было проведено комплексное изучение изменения маркеров остеорегенерации. При этом выраженность процессов остеосинтеза оценивалась по активности фермента щелочной фосфатазы, по концентрации альбумина и остеокальцина в сыворотке крови. Состояние процессов остеолизиса оценивалось по уровню β -Crosslaps, RANKL и склеростина. Статистически достоверные различия лабораторных показателей на этапах эксперимента выявлены для уровня склеростина.

Анализ лучевых данных показал сохранение имплантата с прорастанием его костными балками в 85,7 - 100% препаратов в группах кроликов, получавших бисфосфонаты. По данным полуколичественной шкалы, разработанной для определения признаков остеорегенерации и

остеолизиса, обнаружено снижение признаков остеолизиса в группах 2 и 4 в динамике опыта. Максимальные значения остеорегенерации и минимальные значения остеолизиса в контрольной точке 6 определены в группе 4. Результаты морфологического и морфометрического исследования позволяют сделать вывод о более продолжительном индуцированном остеогенезе при применении бисфосфонатов (группы 3 и 4), а также об отсутствии влияния бисфосфонатов на частоту обнаружения очагов специфического воспаления в препаратах на этапах выведения из эксперимента.

В заключении подведены итоги работы. Выводы обоснованы результатами проведенного исследования и соответствуют поставленным задачам.

Принципиальных замечаний и вопросов при ознакомлении с диссертацией В.В. Петуховой не возникло.

Автореферат четко структурирован и в полной мере отражает содержание диссертации. Принципиальных замечаний к автореферату нет.

По материалам диссертации опубликовано 5 печатных работ, из них 4 - в рецензируемых научных изданиях из Перечня ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, рекомендованных для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук. Получено решение о выдаче патента (14.02.2023 г.) «Способ стимулирования остеорегенерации после оперативного лечения туберкулезного остита в эксперименте» (заявка 2022134076 от 22.12.2022 г.).

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты и выводы диссертационного исследования целесообразно использовать в преподавании и научной работе на кафедрах хирургии и патологической физиологии медицинских вузов, применять в экспериментальных исследованиях научно-исследовательских институтов.

К моменту защиты диссертации ее основные результаты внедрены в образовательную деятельность ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, используются в дополнительных профессиональных образовательных программах повышения квалификации по специальностям «Хирургия» и «Травматология и ортопедия», а также в учебном процессе кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии ФГБОУ ВО СПб ГПМУ Минздрава России.

Заключение

Диссертационная работа В.В. Петуховой «Ингибирование остеорезорбции при хирургическом лечении экспериментального туберкулезного остита», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.9. Хирургия и 3.3.3. Патологическая физиология, выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора А.Ю. Мушкина, доктора медицинских наук, профессора М.М. Костика является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи, а именно разработка способа оптимизации восстановления костной ткани после хирургического лечения туберкулезного остита, что позволяет снизить остеорезорбцию, ускорить процесс остеогенеза и улучшить результаты хирургического лечения. Работа имеет значение для развития хирургии, а также для развития патологической физиологии в области теоретических основ остеорегенерации.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости представленная работа соответствует критериям п.п. 9 и 10 «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 достоин присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.9. Хирургия и 3.3.3. Патологическая физиология.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании ученого совета федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» при участии сотрудников отдела патоморфологии, клеточной биологии и биохимии, и хирургического отдела, протокол № 4 от 23.05.2023 г.

«23» май 2023 г.

Ведущий научный сотрудник

отдела хирургии ФГБНУ «ЦНИИТ»,

доктор медицинских наук

107564, Российская Федерация,
г. Москва, Яузская аллея, д.2
+7(499) 785-91-96
khomenkov@mail.ru

Владимир Александрович Хоменко

Зав. отделом патоморфологии,

клеточной биологии и биохимии ФГБНУ «ЦНИИТ»,

доктор медицинских наук, профессор

107564, Российская Федерация,
г. Москва, Яузская аллея, д.2
+7(499) 748-30-23
rizvan0403@yandex.ru

Ризван Юсифович Абдуллаев

Подпись В.А. д.м.н. Хоменко заверяю

Подпись Р.Ю. д.м.н. Абдуллаева заверяю

Ученый секретарь Ученого совета
ФГБНУ «ЦНИИТ», к.п.н.



Н.В. Золотова