

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук профессора Ткаченко Александра Николаевича на диссертационную работу Петуховой Вероники Витальевны по теме: «Ингибирование остеорезорбции при хирургическом лечении экспериментального туберкулезного остита», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.9 – Хирургия и 3.3.3 – Патологическая физиология (медицинские науки) в диссертационном совете 21.1.065.01 при федеральном государственном бюджетном учреждении «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Актуальность темы исследования

Хирургическое лечение является частью комплексного лечения костно-суставного туберкулеза и включает резекцию и санацию патологических костных очагов. В течении более чем 20 лет для замещения образовавшихся костных дефектов используется костная пластика.

Одной из проблем, связанных с отдаленными последствиями деструктивного туберкулезного процесса являются неполное восстановление костной ткани в зоне резекции и резорбция костных имплантатов. Сохранение заполненных рубцом остаточных костных полостей приводит к развитию поздних деформаций, особенно при локализации вблизи крупных суставов, что в свою очередь требует повторных оперативных вмешательств, включая эндопротезирование и несет значительную финансовую нагрузку на здравоохранение.

Как один из вариантов регуляции восстановления костной ткани рассматривается действие препаратов, обладающих селективными остеотропными свойствами, в т.ч. бисфосфонатов, активно используемых при остеопорозе различного генеза. За счет ингибирования остеокластов препараты этой группы увеличивают минеральную плотность костной ткани, широко используются при системных процессах. Эффективность бисфосфонатов с целью восстановления костной ткани в зоне оперативного вмешательства не изучена, однако, положительное их влияние на снижение остеопороза считается



доказанной. Тем актуальнее и современнее исследование, направленное на изучение влияния локального действия бисфосфонатов на костную ткань в зоне оперативного вмешательства, а также процессов адаптации имплантата.

Научная новизна исследования

Экспериментальной разработан метод стимулирования остеорегенерации при хирургическом лечении туберкулезного остита путем системного применения бисфосфонатов, изучена эффективность метода. Оценен процесс послеоперационной адаптации костного имплантата, в т.ч. на фоне применения бисфосфонатов как на фоне специфической терапии, так и при ее отсутствии.

Научно-практическая значимость

Теоретическая значимость диссертационного исследования обусловлена получением новых данных о процессах остеогенерации при использовании оригинальных методологических подходов к исследованию проблем оптимизации восстановления костной ткани после оперативного лечения экспериментального туберкулезного остита. Применение бисфосфонатов с этой целью предложено впервые, доказана их безопасность и эффективность, совместимость со специфической противотуберкулезной терапией. Полученные экспериментальные данные могут быть основой практического использования методики как для расширения экспериментальных исследований, так и для перспективной клинической имплементации метода.

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

Обоснованность научных положений и выводов диссертации подтверждается научной методологией исследования, четким планированием, выполнением и анализом данных эксперимента. С учетом ограничений исследований на животных, полученные данные могут рассматриваться как достоверные с учетом применения комплекса биохимических,

морфологических, морфометрических иммунологических, молекулярно-генетических методов, соответствующих целям и задачам исследования.

Структура и содержание работы

Диссертация написана в традиционной форме и состоит из введения, трех глав, отражающих собственные результаты, заключения, выводов, перспектив дальнейшей разработки темы. Работа изложена на 149 страницах, содержит 3 таблицы и 67 рисунков. Список литературы включает 152 источника, в том числе 46 отечественных и 106 зарубежных.

Первая глава (обзор литературы) анализирует современные и классические данные о проблематике темы исследования, в т.ч. костно-суставном туберкулез и дифференцируемых с ним заболеваниях, методах регуляции восстановления костной ткани после радикального хирургического лечения, механизмах действия бисфосфонатов и возможностях их использования при различной патологии.

Во второй главе представлена характеристика материалов и методов исследования. Эксперимент проведен на 21 половозрелом кролике-самце породы «Советская шиншилла» с выделением 6 референтных точек. В работе используются лабораторные методы (иммунологические, молекулярно-генетические, биохимические, в т.ч. маркеры остеосинтеза и остеолизиса), морфологические и морфометрические исследования, современные варианты визуализации (КТ). Анализ материала проведен с использованием современных методов статистического анализа. Для создания модели туберкулезного остита (исходная точка эксперимента) использован патент №2421823 С1 РФ, обеспечивающий воспроизводимое локальное заражение лабораторным штаммом микобактерий туберкулеза с известной лекарственной чувствительностью. В последующих контрольных точках обеспечено выделение группы контроля заражения и рандомизация на три исследуемых группы, между которыми проводятся сравнительные исследования. Во всех группах проводится хирургическое лечение в объеме резекции (некрэктомии) с аллопластикой, в качестве медикаментозной терапии используются либо

изолированное проведение противотуберкулезной химиотерапии (исследуемая группа 2) и однократное введение бисфосфонатов (группа 4), либо сочетанное применение этих методов (группа 3) с выведением животных из эксперимента на сроках 3 и 6 мес. Для замещения операционного дефекта использован пластический материал, обладающий остеоиндуктивными свойствами (гранулы Osteoset®2DBM Pellets), в качестве парентерально вводимого бисфосфоната - препарат «Памидронат Медак» в дозировке 1 мг/кг.

В третьей главе представлены результаты исследования с анализом полученных результатов в соответствии с использованными лабораторными и лучевыми методиками исследования. На контрольной группе доказана эффективность заражения, в т.ч. путем выявления специфической сенсибилизация у всех животных. При проведении лабораторных исследований статистически доказаны различия уровня склеростина в разных группах. Путем морфологически и морфометрических исследований, а также цифровой обработки КТ доказано сохранение имплантата с прорастанием его костными балками в 85,7 - 100% препаратов в группах 3 и 4 (введение бисфосфонатов). По результатам разработанной полуколичественной шкалы оценены признаки остеорегенерации и остеолизиса, при этом максимальные значения остеорегенерации и минимальные – остеолизиса при анализе через 6 мес. определяются в группе 4, что позволяет сделать вывод о более продолжительном индуцированном остеогенезе при применении бисфосфонатов.

Автореферат полностью отражает основные результаты работы. По материалам диссертации опубликовано 5 печатных работ, в том числе 4 в журналах, рекомендованных ВАК РФ. Все публикации соответствуют теме диссертации и отражают ее основные результаты.

Корректно указаны перспективы дальнейших научных и клинических исследований в области селективного воздействия на процессы остеорегенерации.

Замечания к работе

Работа выполнена на высоком научном уровне, принципиальных замечаний нет. Цель работы четко сформулирована и в ходе исследования реализована. Для публичного обсуждения могут представлять интерес ответы на следующие вопросы:

1. Чем обусловлен выбор дозировки препарата Памидронат 1 мг/кг с его однократным применением?
2. Могут ли быть получены другие результаты в случае применения других дозировок или других препаратов той же группы?
3. Есть ли сведения о применении бисфосфонатов при негранулематозных инфекционно-воспалительных поражениях скелета?

Заключение

Диссертационная работа В.В.Петуховой «Ингибирование остеорезорбции при хирургическом лечении экспериментального туберкулезного остита», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям специальностям 3.1.9 – Хирургия и 3.3.3 – Патологическая физиология, 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 улучшить его результаты и имеет как практическое значение, так и вносит новые данные для теоретических основ, расширяя базовые понятия в области патогенеза туберкулезного остита.

Задачи, поставленные в работе, полностью решены, основные результаты работы опубликованы в печати.

По своей актуальности, научной новизне, объему проведенных исследований и научно-практической значимости диссертация В.В. Петуховой соответствует заявленным специальностям 3.1.9 – Хирургия и 3.3.3 – Патологическая физиология и 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, во всех последующих его редакциях, 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, профессор,
профессор кафедры травматологии,
ортопедии и ВПХ ФГБОУ ВО СЗГМУ
им. И.И.Мечникова Минздрава России

12.05.2023



Ткаченко А.Н.

Подпись д.м.н. А.Н. Ткаченко заверяю
Ученый секретарь ФГБОУ ВО СЗГМУ
им. И.И.Мечникова Минздрава России
Д.м.н. доцент

12.05.2023



Трофимов Е.А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д.41
altkachenko@mail.ru
+7(911)215-1972