

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук Потаповой Оксаны Валентиновны на диссертационную работу Жукова Дмитрия Викторовича: «Структурно-функциональное исследование костной ткани и внутренних органов при коррекции антиоксидантами синдрома имплантации костного цемента (экспериментально-клиническое исследование), представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 1.5.22 - клеточная биология и 3.1.8 - травматология и ортопедия

Актуальность темы диссертационного исследования. Исследование Жукова Д.В. рассматривает актуальную проблему реабилитации пациентов с заболеваниями и травмами суставов. В современном мире в условиях урбанизации, техногенных катастроф, возрастания численности и старения населения значительно увеличивается число людей с нарушениями и болезнями костно-мышечной системы.

Сегодня основным методом лечения пациентов с травмами и заболеваниями крупных суставов остается цементное эндопротезирование на основе метилметакрилата, мономер которого крайне токсичен для тканей и клеток организма, прежде всего клеток легких, сердца, печени и почек. Структурно-функциональные изменения в жизненно важных органах приводят к тяжелому течению послеоперационного периода и включены в «синдром имплантации костного цемента», который проявляется как местными, так и более опасными общими изменениями в организме. Имеющиеся литературные данные не позволяют сформировать достаточно адекватное представление о характере и патогенетической значимости нарушений гемостаза при развитии синдрома имплантации костного цемента, что препятствует разработке адекватных способов их ранней диагностики, профилактики и коррекции.

В диссертации Д.В. Жукова с помощью ретроспективного анализа систематизированы структура осложнений и особенности их проявлений у пациентов с цементным эндопротезированием тазобедренного и коленного суставов в зависимости от вида остеоартроза, возраста пациента, сопутствующей патологии, что позволило в эксперименте разработать способы коррекции, снижающие тяжесть местных и общих внутриорганных осложнений. С использованием морфологического и иммуногистохимического методов

исследования автором подробно в динамике изучены морфофункциональные изменения во внутренних органах при внутрикостном применении костного цемента. Автором раскрыты патогенетические аспекты протективного действия препаратов с антиоксидантными свойствами (Мексидола, Тиофана-М) на регенераторный потенциал паренхиматозных и мезенхимальных клеток организма, их роль в коррекции послеоперационных осложнений на местном и общеорганном уровне.

Таким образом, сопутствующие цементному эндопротезированию трудности планирования и ведения пациентов, отсутствие систематизированных сведений о нарушениях гемостаза и соматических внутриорганных осложнений в интра- и послеоперационных периодах, методологического обоснования их профилактики и коррекции определило актуальность работы Жукова Д.В., фундаментальную и практическую значимость полученных результатов.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. В основу клинической части диссертации Жукова Д.В. положен ретроспективный анализ историй болезни пациентов с цементным эндопротезированием из архивов Новосибирского научно-исследовательского института травматологии и ортопедии им. Я. Л. Цивьяна и Государственной Новосибирской областной клинической больницы. Проведенное комплексное морфологическое исследование выполнено на базе Новосибирского государственного медицинского университета в соответствии с принципами проведения медицинских исследований, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

В работе изучены процессы репаративной регенерации костной ткани до и после цементного эндопротезирования. Систематизированы висцеральные осложнения, сроки и особенности их манифестации у пациентов с цементным эндопротезированием тазобедренного и коленного суставов. Это позволило автору выбрать адекватную поставленным целям и задачам экспериментальную модель, на основе которой выполнено комплексное клинико-морфологическое исследование с применением световой микроскопии, иммуногистохимического и статистического анализа. Применение комплексной, в т.ч. морфометрической оценки альтеративных проявлений в органах и тканях, наряду с изучением

пролиферативных изменений во внутренних органах животных с цементным эндопротезированием позволяет определить наиболее критические временные показатели их возникновения, обоснованно подходить к выбору способов медикаментозной коррекции, снижающий негативные местные и внутриорганные осложнения.

Достоинством работы следует отметить изучение и анализ протективных механизмов препаратов с антиоксидантными свойствами на коррекцию клеточных повреждений внутренних органов при внутрикостном введении костного цемента.

Таким образом, проведенное комплексное клинико-морфологическое исследование с последующей морфометрической и статистической обработкой данных отвечает поставленным цели и задачам диссертационной работы. Хорошее владение методами исследования, понимание их возможностей и корректная трактовка позволили автору квалифицированно подойти к решению поставленных задач.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Достоверность и обоснованность результатов исследования обеспечена достаточным объемом клинических данных (3914 случаев) и экспериментальных животных (144 особи), корректным подбором объектов исследования, адекватностью поставленных задач, применением современных методов обработки данных, обсуждением результатов и аргументированных выводов исследования на научных конференциях и в рецензируемых публикациях.

Впервые в работе проанализирована структура осложнений у пациентов с цементным эндопротезированием тазобедренного и коленного суставов в зависимости от вида остеоартроза, возраста пациента, сопутствующей патологии. Показано, что минеральная плотность костной ткани (по Т-критерию) пациентов до и после операции снижена в ближайшем послеоперационном периоде (до 10 суток) как на оперированной конечности, так и на контралатеральной.

В эксперименте впервые показано, что внутрикостное применение костного цемента приводит к местному деструктивному повреждению костной ткани и токсическим поражениям внутренних органов неспецифического характера, манифестирующими в определенной временной последовательности, при этом

снижаются процессы репаративной регенерации и плотность костной ткани.

Впервые показано, что использование препаратов с антиоксидантными свойствами Мексидола и Тиофана-М у животных при применении костного цемента улучшает клинические показатели и корректирует морфофункциональные изменения внутренних органах (сердце, легких, почках, печени).

Впервые изучены и сформулированы патогенетические механизмы коррекции синдрома имплантации костного цемента антиоксидантными препаратами. Установлено, что при использовании производного янтарной кислоты (Мексидола), происходит активация процессов пролиферации клеток остеобластического ряда и новообразование сосудов. А при приеме синтетического фенольного серосодержащего антиоксиданта (Тиофана-М) его защитные свойства проявляются в местной противовоспалительной реакции, стимуляции апоптоза хрящевых клеток, активации процессов новообразования кости.

Впервые предложен алгоритм выбора медикаментозной коррекции синдрома имплантации костного цемента в зависимости от времени возникновения осложнений с поражением различных органов.

Значимость для науки и практики результатов диссертации соискателя и возможность конкретных путей их использования. В диссертационной работе Жукова Д.В. по данным комплексного клинико-морфологического исследования с применением методов морфометрии с последующей статистической обработкой результатов показано, что все изменения, которые возникали в висцеральных органах животных в эксперименте, имели практически полное совпадение по времени манифестации соматических осложнений у человека. Это позволяет утверждать, что все выявленные проявления являются звеньями одного процесса, а именно синдрома имплантации костного мозга.

Результаты исследования комплексного ответа и компенсаторно-приспособительных реакций организма уточняют патогенез осложнений при цементном эндопротезировании и позволяют патогенетически обосновать методы их профилактики и коррекции.

Получены убедительные аргументы и дано патогенетическое обоснование эффективности антиоксидантов (Мексидола, Тиофана-М) для профилактики и лечения внутриорганных нарушений при цементном эндопротезировании, что

существенно сокращает время пребывания пациентов в стационаре.

Диссертационное исследование Жукова Д.В. имеют фундаментальное и практическое значение. Результаты исследования внедрены в лекционные курсы кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии им. проф. М. Я. Субботина, кафедры

травматологии и ортопедии, кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; в курс лекций для ординаторов ФГБУ «Новосибирский научноисследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я. Л. Цивьяна» Минздрава России.

С практической точки зрения, данные, полученные автором, могут быть использованы врачами-травматологами для оценки соматического статуса пациента и его толерантности к оперативному лечению в период предоперационного планирования, а также при выборе препаратов и сроков медикаментозной поддержки. Предложенные препараты антиоксиданты Мексидол и Тиофан-М могут быть использованы для профилактики и лечения осложнений, возникающих при цементном эндопротезировании суставов у человека.

Структура и объем диссертации. Диссертация Жукова Дмитрия Викторовича написана в монографическом стиле, содержит все необходимые разделы: введение, обзор литературы, главы «Материалы и методы исследования», главы результатов собственных исследований, обсуждение результатов исследования, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы, список иллюстративных материалов и три приложения с описанием методики эндопротезирования тазобедренного сустава, клинических примеров, таблиц полученных данных.

Во введении хорошо показана актуальность проблемы. В соответствии с выбранной темой корректно сформулированы цель и задачи исследования. В разделе «Научная новизна» отражены новые теоретические и практические результаты работы, сформулирована их практическая значимость.

Обзор литературы подробный, написан логично, стилистически грамотно, хорошо структурирован с описанием и анализом клинических случаев, что свидетельствует о способности автора работать с научной литературой и является достоинством работы. Список литературы содержит 298 источника, из них - 183

отечественных, 115 - иностранных, большая часть из которых опубликованы за последние 10 лет.

Глава «Материал и методы исследования» написана полно и квалифицированно. Для выбора дизайна исследования Жуковым Д.В. ретроспективно проанализировано 3 914 историй болезни пациентов с цементным эндопротезированием из архивов Новосибирского научно-исследовательского института травматологии и ортопедии им. Я. Л. Цивьяна и Государственной Новосибирской областной клинической больницы. Это позволило автору грамотно и обоснованно подойти к разработке дизайна собственного исследования. Для достижения поставленной цели Дмитрием Викторовичем было выполнено комплексное клинико-морфологическое исследование с применением световой микроскопии, иммуногистохимического и морфометрического анализа препаратов сердца, легких, печени, почек от 144 животных (крыс-самцов линии Вистар). В первой серии эксперимента были изучены реакции органов и систем на внутрикостное введение метилметакрилата. Вторая серия эксперимента направлена на изучение особенностей реакции костной ткани, внутренних органов при введении костного цемента в условиях применения антиоксидантов. Показатели у животных отслеживались до операции, затем через 1-е, 3-и, 7-е и 30-е сутки. У пациентов фиксировали значения показателей до операции, затем через 1-е, 3-и, 7-е, 30-е и 60-е сутки.

В экспериментах были исследованы клеточные популяции костной ткани. Во внутренних органах (сердце, печень, почки, печень) были подсчитаны объемная плотность деструктивных изменений, объемная плотность воспалительных инфильтратов, объемная плотность некроза эндотелия сосудов. Для определения регенераторного потенциала и механизмов клеточной гибели клеток поврежденной кости и внутренних органов автор учитывал численную плотность клеток с экспрессией маркера пролиферации Ki-67, анти – и проапоптотических белков bcl-2 и p53. Для определения хондро-остеогенной ткани в костном регенерате автором использована полуколичественная оценка содержания коллагена I и II типов.

В клинической части методом денситометрии изучены показатели плотности кости исследуемого участка скелета. Для исследования динамики лабораторных

показателей крови у пациентов и животных использовали стандартные методы лабораторных исследований.

Для статистической обработки полученных данных для оценки межгрупповых различий средних величин при нормальном распределении применяли t-критерий Стьюдента.

Таким образом, работа реализована на достаточном объеме материала с использованием современных высокоинформативных методов, что позволило автору квалифицированно подойти к решению поставленных задач, что нашло отражение в восьми выводах и грамотно сформулированных практических рекомендациях.

Главы собственных исследований и их обсуждение написаны по монографическому типу с глубоким анализом выявленных клинических проявлений у пациентов, функциональных и структурных изменений костной ткани и внутренних органов у исследуемых групп животных при коррекции антиоксидантами синдрома имплантации костного цемента. При этом, автор обсуждает механизмы повреждения клеток при введении костного цемента, а также патогенетическую роль антиоксидантных препаратов в коррекции данных повреждений.

Данные, полученные автором, четко выделены и представлены в 47 таблицах, иллюстрированы 236 рисунками, в том числе графиками, микрофотографиями исследуемых гистологических препаратов, рентгенограммами суставов.

В диссертации 3 положения, выносимые на защиту, обоснованы полученными результатами, выводы сформулированы корректно и отвечают поставленным задачам.

Материалы диссертации апробированы на всероссийских конференциях. Основные научные положения представлены в 26 печатных работах, в том числе 2 патента на изобретения, 11 статей опубликованы в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ, из них 2 статьи - в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus).

Автореферат соответствует содержанию диссертации и оформлен в соответствии с необходимыми требованиями.

Диссертационная работа Жукова Д.В. не вызывает принципиальных замечаний, но возник ряд дискуссионных вопросов:

1. Почему при выборе лабораторных показателей в клиническом разделе работы и у экспериментальных животных не анализировали показатели цитолиза тканей, такие как АЛТ, АСТ, ЛДГ, что могло позволить провести корреляцию между деструктивными изменениями в органах на гистологическом уровне и лабораторными показателями?

2. Для решения какой задачи использовано иммуногистохимическое исследование коллагенов I и II типов и их полуколичественная оценка?

3. Как автор расценивает повышение пролиферативной активности кардиомиоцитов с увеличением численной плотности Ki-67 – позитивных клеток? Известно, что терминально дифференцированные кардиомиоциты обладают крайне низкой способностью к митотическому делению и регенерация проявляется преимущественно гипертрофией клеток и кардиосклерозом, что хорошо показано на иллюстративном материале диссертационной работы.

4. Целесообразно ли применение препаратов Мексидол и Тиофан М в профилактических целях у пациентов с имплантацией костного цемента даже при отсутствии изменений лабораторных показателей и с сохранным соматическим статусом для предотвращения развития осложнений в последующие периоды после хирургического вмешательства?

Заключение о соответствии диссертации требованиям Положения о присуждении ученых степеней. Диссертация представляет собой завершенное оригинальное научное исследование, соответствующее паспорту специальностям 1.5.22 - клеточная биология и 3.1.8 - травматология и ортопедия.

Диссертационное исследование Жукова Дмитрия Викторовича: «Структурно-функциональное исследование костной ткани и внутренних органов при коррекции антиоксидантами синдрома имплантации костного цемента (экспериментально-клиническое исследование)», является самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение практической проблемы – улучшения

результатов цементного эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов путем разработки новых патогенетически обоснованных методик профилактики соматических осложнений. Полученные результаты имеют важное значение для патологической анатомии, клеточной биологии, цитологии, гистологии, травматологии и ортопедии.

Диссертационное исследование по актуальности, методическому уровню, научной новизне и практической значимости полученных результатов, обоснованности выводов и полноте их изложения отвечает требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» (утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук по специальностям: 1.5.22 - клеточная биология и 3.1.8 - травматология и ортопедия.

Официальный оппонент,
заведующий отделом патоморфологии
ООО «Медицинская лаборатория «Оптимум»,
доктор медицинских наук
(03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология)  О.В. Потапова

«28» апреля 2022г.

Потапова Оксана Валентиновна
Адрес: 354340 Российская Федерация
Краснодарский край, г. Сочи, ул. Старонасыпная, д. 22.
Телефоны: +7 (862) 291-87-88; +7(913)-925-15-65
e-mail: oxedmed@yandex.ru

Подпись д.м.н. Потаповой О.В. заверяю:

Начальник отдела кадров
ООО «Медицинская лаборатория
«Оптимум»

Подгорбунских Марина Рафаильевна

«28» апреля 2022г.

