

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук **Млявых Сергей Геннадьевича**
на диссертационное исследование **Животенко Александра Петровича**

«Профилактика послеоперационного эпидурального фиброз (клинико-экспериментальное исследование)»

представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по
специальности **3.1.10 – нейрохирургия**

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Иркутский научный центр хирургии и травматологии». Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор Сороковиков Владимир Алексеевич.

Актуальность темы исследования

Проблема послеоперационного эпидурального фиброза (ЭФ) крайне актуальна из-за его высокой распространенности, негативного влияния на результаты операций на позвоночнике с формированием хронического послеоперационного болевого синдрома и сложностей в диагностике. Факторами, определяющими эту актуальность, являются: высокая частота осложнений при ревизионной хирургии на фоне эпидурального фиброза с увеличением риска и объема интраоперационного кровотечения, повреждения ТМО и спинномозговых корешков, а также ограниченной эффективности существующих подходов к профилактике и лечению. Также актуальность проблемы подкрепляется увеличением количества операций на позвоночнике, вызванным ростом дегенеративно-дистрофических заболеваний, обусловленных увеличением продолжительности жизни и старением населения, а также неуклонным ростом ревизионных вмешательств, частота которых достигает 45%.

Исследования, посвященные ЭФ, который является давним препятствием в хирургии позвоночника, продолжаются уже почти пять десятилетий и вновь активизировались в последние годы, в то время как неудовлетворенная потребность в эффективных стратегиях профилактики его формирования

сохраняется. В качестве профилактических мер в доклинических условиях было испытано множество материалов и веществ, в основном направленных на ослабление выраженности местной воспалительной реакции тканей и/или создание физического барьера для сдерживания дуральной адгезии. Тем не менее лишь единичные из них дошли до стадии клинических испытаний, при этом ни одно из этих средств не смогло продемонстрировать надежный эффект.

Таким образом, продолжение разработки эффективных фармацевтических изделий для предотвращения рубцово-спаечного процесса на твердой мозговой оболочке является перспективным направлением как для дальнейших клинических исследований, так и для последующей юридической регистрации и промышленного выпуска, что крайне важно для улучшения результатов хирургического лечения пациентов с патологией позвоночника.

Учитывая вышеуказанное, работа А.П. Животенко, посвященная разработке и экспериментальной оценке новой фармацевтической композиции с блокатором р38 MAP киназы для профилактики эпидурального фиброза представляет научный и практический интерес для хирургов, занимающихся проблемами дегенеративной патологии позвоночника.

Научная новизна и практическая значимость

Соискателем разработана и экспериментально обоснована инновационная фармацевтическая композиция на основе блокатора р38 MAP-киназы для профилактики эпидурального фиброза на модели ламинэктомии (Патент РФ № 2796371). Впервые проведена сравнительная оценка эффективности разработанной композиции с известным противоспаечным гелем, подтвердившая ее превосходящие свойства.

Впервые в эксперименте детально изучены пространственно-временные изменения морфометрических параметров дурального мешка при формировании эпидурального фиброза в динамике заживления раны, а также продемонстрировано их значительное изменение при использовании разработанной методики профилактики рубцового эпидурита.

Получены принципиально новые данные, свидетельствующие о перспективности применения блокаторов p38 MAP-киназы для снижения негативного влияния формирующегося соединительнотканного рубца на твердую мозговую оболочку и деформацию дурального мешка при профилактике эпидурального фиброза. Экспериментально доказано, что применение разработанной фармацевтической композиции на основе блокатора p38 MAP-киназы позволяет существенно уменьшить деформацию дурального мешка, значительно снизить покрытие твердой мозговой оболочки соединительной тканью и адгезию спинномозговых корешков к твердой мозговой оболочке в зоне ламинэктомии.

Полнота изложения основных результатов диссертационной работы

Результаты диссертационной работы доложены на достаточно большом числе тематических Российских съездов и научно-практических конференций с международным участием. По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ в виде статей в тематических отечественных журналах и сборниках материалов отечественных и зарубежных конференций, из которых 11 опубликовано в изданиях, входящих в перечень рецензируемых научных изданиях ВАК, в том числе 7 статей в журналах, входящих в международную базу данных SCOPUS. Автором получен патент на изобретение РФ (№ 2796371).

Структура и содержание диссертации

Диссертация написана в классическом стиле, полностью соответствует требованиям ГОСТ Р 7.0.11-2011 и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, рекомендаций в практику, списков сокращений и литературы. Текст изложен на 138 страницах машинописного текста, содержит 39 рисунков и 14 таблиц, которые эффективно демонстрируют основные выводы и фактические данные, что делает работу полноценной и завершенной. Библиографический указатель содержит 227 источников, в том числе 186 - зарубежных.

Цель работы определена четко: повысить эффективность профилактики послеоперационного эпидурального фиброза посредством разработки новой

фармацевтической композиции в эксперименте. Для достижения цели поставлены конкретные задачи.

В первой главе представлен исторический обзор отечественных и зарубежных публикаций по проблеме послеоперационного эпидурального фиброза, освещены данные о медицинской и социальной значимости рассматриваемой патологии. Подавляющее большинство литературных источников опубликованы в период последних 20 лет. Автор обоснованно подчеркивает, что эпидуральный фиброз остаётся ключевой неразрешённой проблемой в хирургии позвоночника, провоцируя развитие синдрома неудачно оперированного позвоночника. Данное патологическое состояние сопровождается формированием хронического персистирующего болевого синдрома, повышением риска интраоперационных осложнений при ревизионных вмешательствах и снижением эффективности повторных операций. Основной стратегией профилактики фиброза наряду со снижением травматичности хирургических вмешательств традиционно выступает применение барьерных материалов (синтетические и биоактивные гели, мембраны), однако их клиническая эффективность остаётся ограниченной. В связи с этим акцент в разработке новых материалов смещается не на создание механических барьеров, а на подавление формирования соединительнотканного рубца в эпидуральной зоне в период послеоперационной регенерации. Литературный обзор также подтверждает критическую роль сигнальных путей MAP-киназ в регуляции репаративных процессов при хирургических манипуляциях на позвоночнике.

Принципиальных замечаний по главе нет.

В второй главе традиционно представлены материалы и методы клинического и экспериментального разделов диссертационного исследования с используемыми методами статистического анализа.

В ходе клинического этапа исследования проведен ретроспективный анализ двух групп пациентов с дегенеративной патологией поясничного отдела позвоночника: 144 повторно оперированных (2010-2020 гг.) и 153 первично оперированных (2015 г.) в клинике Иркутского научного центра хирургии и травматологии.

Из медицинской документации извлекались следующие данные: интраоперационные (наличие рубцово-спаечных изменений, повреждение ТМО, длительность, кровопотеря, вид доступа, использование транспедикулярной фиксации), клинико-anamнестические (пол, возраст, ИМТ, нозология, гемотрансфузия, причины ревизии раны) и МРТ-признаки повреждения ТМО в послеоперационном периоде. Основным акцентом в исследовании определялся факт выявления повреждения ТМО, который фиксировался интраоперационно, при ревизии раны или по данным послеоперационной МРТ. Подтвержденным считался случай, зафиксированный хотя бы на одном из этапов, и принимался за единицу повреждения.

Экспериментальный раздел исследования выполнен на 119 лабораторных крысах-самцах. Для изучения разработанной новой фармацевтической композиции, содержащей блокатор р38 MAP киназы, Александром Петровичем были сформированы 5 групп – интактных животных и четыре, которым проводилось хирургическое вмешательство в объёме ламинэктомии на уровне L_{VI}–S_I позвоночно-двигательного сегмента. Основной хирургической группе животных в зону ламинэктомии вводилась фармацевтическая композиция с блокатором р38 MAP киназы, а остальные три служили группами сравнения – контрольная группа без проведения профилактики эпидурального фиброза, группа с введением фармацевтической композиции без блокатора MAP-киназы и группа с введением известного зарегистрированного медицинского изделия Антиадгезин. Выведение животных из эксперимента осуществлялось с 3 по 28 сутки. Материал забирался «блок-резекцией» в зоне хирургического вмешательства с проведением фиксации и декальцинации. Полученный гистологический материал окрашивался гематоксилином и эозином. На гистологических срезах в зоне ламинэктомии изучалась деформация канала, ограниченная твердой мозговой оболочкой, а также оценивалась адгезия спинномозговых корешков к внутреннему листку ТМО и покрытие её с наружной стороны вновь сформированной соединительной тканью в зоне ламинэктомии.

Таким образом, клинический и экспериментальный этапы исследования выполнены по четко установленному дизайну, достаточному для получения

объективных результатов. Все этапы хирургической процедуры эксперимента и последующего гистологического исследования материала изложены доступно, соответствуют современным требованиям статистической обработки результатов.

Принципиальных замечаний по главе нет.

Третья глава посвящена ретроспективному анализу 297 пациентов, в ходе которого автор убедительно доказывает, что при повторных операциях на поясничном отделе позвоночника эпидуральный фиброз статистически значимо увеличивает риск повреждения твердой мозговой оболочки ($p < 0,001$), при этом частота повреждений ТМО выше в группе повторно оперированных (15,2% против 1,9%). Таким образом, практически девятикратное увеличение риска повреждения твердой мозговой оболочки при повторных хирургических вмешательствах подчеркивает необходимость интраоперационной профилактики эпидурального фиброза.

В данной главе автором представлено решение первой задачи исследования, существенных замечаний нет, при этом необходимо отметить подробное описание клинического случая с использованием всех наиболее доступных современных методов визуализации и их сравнительного обсуждения.

В четвертой главе представлены результаты экспериментального исследования, сравнивающего эффективность фармацевтической композиции с блокатором p38 MAP-киназы (разработанной) с контрольной группой, группой с композицией без блокатора и группой с "Антиадгезином". Автор демонстрирует преимущества разработанной композиции в виде снижения выраженности послеоперационной констрикции и деформации дурального мешка, покрытия ТМО соединительной тканью и адгезии спинномозговых корешков, вызванных эпидуральным фиброзом после ламинэктомии на протяжении 4 недель послеоперационных наблюдений за животными.

В данной главе автором представлено решение второй, третьей и четвертой задач исследования, существенных замечаний нет, однако следует отметить, что по данным некоторых научных исследований (Kemaloglu S. et al, Spinal Cord.

2003. Aug;41(8):427-31. doi: 10.1038/sj.sc.3101466; Sae-Jung S. et al, Spine. 2013;38(16): E985 E991. 10.1097/BRS.0b013e318297c795) эпидуральный фиброз при проведении эксперимента на лабораторных крысах может возникнуть через 6 и даже 8 недель после операции.

В заключении представлены всесторонние итоги исследования, детально описывающие решение каждой из сформулированных задач и анализируемые результаты, что позволяет оценить существенный вклад работы в хирургии дегенеративной патологии позвоночника. Основные главы оптимально и доказательно иллюстрированы. Обсуждение результатов обосновывает теоретическую и практическую значимость работы, определяя направления для дальнейших исследований.

Сформулированные основные выводы подчеркивают достижение цели и успешное решение всех задач, логично вытекают из изложенного материала и подтверждают положения, выносимые на защиту.

Практические рекомендации обладают потенциалом для широкого применения как в экспериментальной хирургии, так и в клинической практике.

Список литературы содержит достаточное количество основных публикаций российских и зарубежных авторов по исследуемой проблеме, свидетельствует о глубокой проработке вопросов, поднятых в диссертации.

Содержание автореферата

Автореферат также написан в классическом стиле, содержит основные направления научного исследования, методы исследования, отражает научную новизну и практическую значимость работы. В нем приведены основные научные положения, выводы и практические рекомендации. Представленное в автореферате описание результатов проведенного исследования полностью отражает требованиям к оформлению, предъявляемых ВАК.

Общая оценка диссертации: достоинства и недостатки в её оформлении и содержании

Диссертационное исследование написано литературным языком и имеет четкую структуру. В работе оптимально использованы наглядные иллюстрации,

диаграммы и таблицы, легко воспринимаемые целевой аудиторией. Статистический анализ подтверждает достоверность полученных результатов. Диссертация отличается высоким качеством, точностью и минимальным количеством грамматических ошибок. Принципиальных замечаний по представленной работе нет, а отдельные мелкие недостатки касаются, в основном, оформления и не уменьшают общую оценку выполненного исследования.

Вопросы по диссертационной работе:

1. Какова, по Вашему мнению, сравнительная ценность методов МРТ и КТ, выполненных с контрастным усилением, в диагностике эпидурального фиброза?
2. Возникали ли и какие варианты осложнений у животных в послеоперационном периоде эксперимента?
3. Известно, что одним из наиболее объективных признаков формирования послеоперационного фиброза является морфологическая градация фиброзных спаек. Почему в экспериментальной части исследования вы отказались от изучения плотности фибробластов и воспалительных клеток?

Поставленные вопросы не снижают актуальность и качество выполненной диссертации, а также не влияют на основные теоретические и практические результаты работы.

Заключение

Диссертация Животенко Александра Петровича «Профилактика послеоперационного эпидурального фиброза (клинико-экспериментальное исследование)», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.10 - нейрохирургия, является завершенным научно-квалификационным исследованием, в котором автором решена научная задача, имеющая важное значение для хирургии позвоночника. По своей актуальности, объёму выполненных исследований, методическому уровню и новизне полученных результатов диссертационная работа полностью

соответствует требованиям п.9, установленных «Положением о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013г. (в редакциях №1024 от 28.08.2017г., №1168 от 01.10.2018г., №751 от 26.05.2020 г, №426 от 20.03.2021 г), а ее автор, Животенко Александр Петрович, достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.10 — «нейрохирургия».

Официальный оппонент:

Профессор кафедры травматологии, ортопедии и нейрохирургии им. М.В. Колокольцева ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук

_____ Млявых Сергей Геннадьевич

Подпись профессора кафедры травматологии, ортопедии и нейрохирургии им. М.В. Колокольцева ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук Млявых Сергея Геннадьевича заверяю:



Ученый секретарь ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, доцента кафедры общей и клинической фармакологии, кандидат биологических наук

_____ Сорокина Юлия Андреевна

« 27 » 08 2025г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 603005, г. Нижний Новгород, площадь Минина и Пожарского, 10/1. тел: +7-8314-222-000, сайт www.pimunn.ru. e-mail rector@pimunn.ru