

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора Цыбикова Намжила Нанзатовича на диссертационную работу Бардоновой Людмилы Андреевны на тему «Роль изменения морфофункциональной характеристики клеток межпозвонкового диска и продукции ими межклеточного матрикса под влиянием цитокинов в патогенезе дегенерации межпозвонкового диска», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности:

14.03.03 – Патологическая физиология

Актуальность темы выполненной работы

Дегенеративно-дистрофические изменения межпозвонкового диска (МПД) являются отражением сложных, многофакторных структурных и метаболических процессов, конечным итогом которых становятся утрата механических свойств МПД и нестабильность позвоночно-двигательного сегмента. Клинически эти изменения манифестируют болями в спине, которые являются частой причиной обращения за медицинской помощью, госпитализации, хирургических вмешательств, временной потери трудоспособности (Kadow T. et al., 2015). Несмотря на высокую социально-экономическую значимость и длительную историю исследований дегенеративно-дистрофических изменений МПД, этиология и патогенез этих изменений изучены недостаточно (Ruiz-Fernández C. et al., 2019). Более того, существующие подходы к лечению боли в спине, как хирургические, так и консервативные, направлены на устранение симптомов, мало влияя на течение основного процесса. В связи с этим, перспективным направлением исследований в этой области является поиск патогенетически обоснованных подходов к регенерации МПД. Диссертационная работа Л.А. Бардоновой посвящена актуальной задаче патологической физиологии – исследованию изменения морфофункциональной характеристики клеток неповрежденных и

дегенерированных МПД под воздействием провоспалительных цитокинов и костных морфогенетических факторов роста в эксперименте для определения механизмов патогенеза дегенерации МПД, а также обоснования принципов профилактики и коррекции данного состояния.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность результатов проведенных автором исследований и обоснованность представленных положений, выводов и рекомендаций не вызывает сомнений. Цель и задачи работы сформулированы грамотно и корректно. Автором подробно изложены материалы и методы исследования, в том числе использованы адекватные методы статистической обработки полученных данных. Таким образом, следует отметить высокий уровень методических подходов, которые позволили получить результаты, имеющие высокую степень достоверности и научной значимости. Научные положения, выводы и практические рекомендации работы соответствуют поставленной цели и задачам диссертации и основаны на полученных результатах. Иллюстративный материал качественный и достаточный.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций

Отраженная в литературном обзоре теоретическая проработка проблемы, а также применение комплексных современных методов исследования позволили автору получить результаты, обладающие несомненной научной новизной. Она заключается в том, что автором впервые установлена связь между диффузионным транспортом воды и растворенных в ней веществ и микроструктурной организацией внеклеточного матрикса МПД человека; показаны различия в катаболической и анаболической активности клеток неповрежденного и дегенерированного МПД как под влиянием провоспалительных цитокинов, так и под влиянием костных морфогенетических белков-2, -7 и -14. Сформулированные выводы развивают современные представления о влиянии микроструктуры и клеточного состава

различных отделов МПД на показатели нутритивного транспорта, а также изменения морфофункциональной характеристики клеток межпозвонкового диска и продукции ими межклеточного матрикса под влиянием провоспалительных цитокинов и костных морфогенетических белков. Автором разработаны концептуальные схемы патогенеза дегенерации МПД и его саногенеза с использованием костных морфогенетических белков. Таким образом, полученные результаты раскрывают некоторые звенья патогенеза дегенерации МПД и позволяют целенаправленно влиять на механизмы саногенеза при его репарации.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликовано 19 научных работ, из которых 8 – в рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК Минобрнауки России. Опубликованные работы полностью отражают содержание, основные результаты, положения и выводы диссертационного исследования и соответствуют требованиям, предъявляемым к публикации основных научных результатов диссертации, предусмотренных «Положением о присуждении ученых степеней».

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, недостатки работы

Структура диссертационной работы традиционна, включает 138 страниц печатного текста, состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов и списка использованной литературы, включающего 254 источника, в том числе 20 на русском и 234 на иностранных языках. Работа иллюстрирована 5 таблицами и 34 рисунками и схемами.

В главе 1 – «Обзор литературы» – автор излагает современные представления об особенностях структуры и биологии МПД, особенностях энергетического и пластического обмена, патогенезе дегенерации МПД, в том числе роли провоспалительных цитокинов как повреждающего фактора, а также подходах к регенерации МПД и перспективах применения для этого костных

морфогенетических белков, относящихся к надсемейству трансформирующего фактора роста- β . Таким образом, литературный обзор позволяет четко определить значимость данного исследования, решение ранее неизученных моментов данной проблемы регенерации МПД и четко обосновать сформулированные цель и задачи исследования.

Во второй главе приводится информация о материалах и методах исследования. Данная глава содержит подробную характеристику исследованного клинического и аутопсийного материала, детально описывает методы исследования диффузионного транспорта и микроструктуры МПД, методы оценки влияния провоспалительных цитокинов и костных морфогенетических белков на клетки МПД и статистическую обработку результатов. В целом избранные методы исследования адекватны поставленным задачам и в отношении к исследованному материалу позволяют получить достоверные результаты.

Третья глава представляет собой описание результатов собственных наблюдений. В разделе 3.1 «Комплексный анализ диффузионного транспорта и микроструктуры межпозвонкового диска» автор выявляет особенности распределения коэффициента диффузионного транспорта воды и растворенных в ней веществ в различных отделах МПД – пульпозном ядре, фиброзном кольце, замыкательной пластинке, а также изучает связь между диффузионным транспортом и микроструктурной организацией внеклеточного матрикса МПД. На основе полученных результатов автор приходит к выводу о том, что применение метода диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии с определением коэффициента диффузионного транспорта позволило объективно охарактеризовать диффузию в МПД на тканевом уровне, которая коррелировала с ранними морфологическими и ультраструктурными признаками дегенеративно-дистрофического поражения МПД.

В разделе 3.2 «Исследование влияния провоспалительных цитокинов на клетки межпозвонкового диска» автор на *in vitro* модели, включающей сокультивирование клеток МПД в трехмерной культуре с активированными

клетками линии ТНР-1, установил потенциал значительного увеличения метаболизма клеток МПД в условиях достаточной доступности глюкозы путем активации гликолиза под действием провоспалительных цитокинов. Выявленное снижение уровня продукции ГАГ клетками МПД под воздействием провоспалительных цитокинов, по мнению автора, может вносить значительный вклад в изменение баланса синтеза и распада межклеточного матрикса и способствовать прогрессированию макроскопически наблюдаемых признаков дегенерации. На этой же *in vitro* модели автор аргументировано показывает, что провоспалительные цитокины вызывают выраженные морфологические изменения клеток МПД в трехмерной культуре, характерные дегенерированному МПД.

В разделе 3.3 «Исследование влияния костных морфогенетических белков-2, -7 и -14 на клетки межпозвонкового диска» автор приводит результаты, свидетельствующие об отсутствии влияния костных морфогенетических белков-7 и -14 на нутритивный статус клеток МПД, что в сочетании со стимулирующим эффектом в отношении недегенерированных клеток на синтез ГАГ, основного компонента межклеточного матрикса МПД, позволяет рассматривать костные морфогенетические белки как перспективную терапию на ранних стадиях дегенерации МПД или поддерживающую терапию совместно с имплантацией клеток.

Работу завершает заключение, в котором резюмированы полученные данные, а также представлены выводы. Предлагается концептуальная схема патогенеза дегенерации МПД, а также схема саногенеза дегенерации МПД с использованием костных морфогенетических белков. Семь представленных выводов полностью соответствуют задачам и цели исследования.

Список литературы подробно охватывает публикации по тематике исследования и свидетельствует о глубокой проработке и адекватном представлении автором современного состояния проблемы.

В автореферате полностью отражено основное содержание диссертации, актуальность, научная новизна работы, использованные материалы и методы, результаты исследований, выводы, а также приведен список публикаций.

Заключение

Диссертация Бардоновой Людмилы Андреевны на тему «Роль изменения морфофункциональной характеристики клеток межпозвонкового диска и продукции ими межклеточного матрикса под влиянием цитокинов в патогенезе дегенерации межпозвонкового диска», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.03.03 – патологическая физиология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи установления изменения морфофункциональной характеристики клеток неповрежденных и дегенерированных МПД под воздействием провоспалительных цитокинов и костных морфогенетических факторов роста в эксперименте для определения механизмов патогенеза дегенерации МПД. Диссертационная работа Бардоновой Людмилы Андреевны отвечает паспорту специальности 14.03.03 – патологическая физиология и соответствует п.9 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 №842, в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 №335, с изменениями Постановления Правительства № 1024 от 28.08.2017), а ее автор достоин искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой патологической физиологии
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Читинская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации



Цыбиков Намжил Намзатович

«30» октября 2019 г.

672000, г. Чита, ул. Горького 39А,
Телефон: +7(3022) 35-43-24,
E-mail: pochta@chitgma.ru

Подпись д.м.н., профессора Цыбикова Н.Н. заверяю:

«30» октября 2019 г.



*Начальник отдела кадров
ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава
России*


_____ Коржова Т.А.

Сведения об оппоненте:

Цыбиков Намжил Намзатович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России)