

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Дмитрия Александровича Маланина на диссертацию Юлии Романовны Гончарук «Оптическая спектроскопия в диагностике интраартикулярных повреждений коленного сустава» представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.8. Травматология и ортопедия, 1.5.22. Клеточная биология.

### **Актуальность избранной темы**

Остеоартрит (ОА) является наиболее распространенным заболеванием суставов. Современные методы лечения ОА в основном носят паллиативный характер и используются до тех пор, пока не произойдет глубокое повреждение суставного хряща и не появятся необратимые морфологические изменения в тканях сустава. Наличие последних во многих случаях ставит под сомнение функциональную полноценность сустава и возможность сохранения его как органа. Решение этой чрезвычайно сложной проблемы лежит в плоскости создания эффективных методов диагностики и мониторинга прогрессирования ОА на ранних стадиях заболевания, когда лекарственные препараты или биологические агенты демонстрируют наибольшую эффективность.

В настоящее время клиническая диагностика и мониторинг ОА в основном опираются на результаты физикального обследования, данные лучевых методов, а также показатели ряда традиционных лабораторных тестов. К сожалению, их возможности выявления ранних стадий ОА далеко не совершенны поскольку лишь косвенным образом могут оценивать процессы, происходящие на клеточном и молекулярном уровнях.

Среди ряда существующих физических методов, которые могли бы оказаться полезными для диагностики ранних стадий ОА с перспективой применения в условиях реальной клинической практики соискатель совершенно справедливо выделила спектроскопию диффузного отражения.

Этот метод в отдельных исследованиях уже показал высокую чувствительность и способность к определению участков сниженной жизнеспособности различных тканей сустава по оптическим параметрам, а также границ патологически измененного суставного хряща. Вполне логично, что целью представленного диссертационного исследования стало более глубокое изучение возможностей метода спектроскопии диффузного отражения и улучшение с его помощью диагностики патологических изменений внутрисуставных тканей коленного сустава.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Работа выполнена на репрезентативной выборке (получено более 600 спектров). Представлены результаты, полученные с использованием современных методов исследования, при обработке данных применены адекватные подходы и методы статистического анализа.

Положения, выносимые на защиту, научно обоснованы. Корректно сформулированные цель и задачи, а также проработанный дизайн исследования позволяют считать доказанными основные положения диссертации и полностью согласиться с содержащимися в работе выводами и рекомендациями, соответствующими уровню кандидатской диссертации.

### **Достоверность и новизна исследования, полученных результатов**

Представленная научная работа демонстрирует результаты применения новой современной методики, которая на сегодняшний момент практически не имеет аналогов и может оказаться очень перспективным методом для использования в реконструктивной хирургии суставов.

Соискателем разработана и успешно применена в клинической практике методика интраоперационной диагностики состояния внутрисуставных тканей коленного сустава на основе использования оптической спектроскопии. Определены количественные характеристики патологических

изменений внутрисуставных тканей, создан классификатор, в основу которого легли значения оптических параметров.

Наряду с этим, был разработан приемо-передающий зонд для внутрисуставного проведения оптических волокон и техника интраоперационной диагностики с его использованием. Проведенная статистическая обработка большого объема данных исследования подтверждает достоверность полученных результатов.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Разработанный лечебно-диагностический алгоритм повышает точность интраоперационной диагностики патологии коленного сустава на основании данных спектроскопического исследования, тем самым способствуя выбору оптимальной тактики хирургического лечения и, в конечном итоге, улучшению его результатов.

Рекомендации, сформулированные на основании результатов, полученных соискателем, могут быть использованы в практическом здравоохранении.

### **Оценка структуры и содержания диссертации**

В структуре работы сохранен классический принцип изложения. Она состоит из введения, 5 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Объем диссертации составляет 166 страниц стандартного текста, иллюстрированного 51 рисунком и 11 таблицами. Список литературы, содержащий 298 источников, включая 44 отечественных и 254 зарубежных авторов.

Во **введении** на основе современных научных источников убедительно обоснована актуальность исследования, приведены его цель и задачи, уровень которых соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Четко, кратко и доступно сформулированы научная новизна, практическая значимость работы, а также основные положения, выносимые на защиту. Перечень выступлений соискателя на различных конференциях

говорит о том, что результаты исследования неоднократно доложены и обсуждены специалистами.

В главе 1 («Обзор литературы») представлены работы отечественных и зарубежных исследователей, посвященных фундаментальным вопросам развития остеоартрита, связанные с патогенезом заболевания, морфологическими изменениями, происходящими в тканях суставов. Особое внимание уделено анатомическому строению суставного гиалинового хряща и субхондральной кости, в том числе на молекулярном уровне, а также физиологическим механизмам взаимодействия между этими тесно связанными структурами синовиального сустава.

Соискателю удалось в полной мере отразить те сложности и противоречия, которые существуют в вопросах диагностики ОА на ранних стадиях развития заболевания. Своевременное выявление последних все еще остается ограниченным объективными возможностями современных инструментальных и лабораторных методов исследования, что позволяет говорить об упущенных преимуществах раннего начала патогенетической терапии заболевания. Наряду с этим, дается сравнительная характеристика классификаций повреждений суставного хряща и субхондральной кости, которые разработаны применительно к определенным методам исследования и их разрешающей способности. Повышение последней до оценки изменений заинтересованных тканей на молекулярном уровне представляется соискателю в использовании возможностей спектроскопии тканей, а именно метода спектроскопии диффузного рассеяния света (ДРС) или диффузного отражения. Проведенные экспериментальные исследования показали высокий потенциал этого метода в определении начальных патологических изменений суставного хряща и субхондральной кости, однако применение ДРС *in vivo* остается малоизученным вопросом как с методологической точки зрения, так и с позиций оценки и интерпретации полученных данных. Последнее обстоятельство определило актуальность выбранной темы диссертационного исследования.

Хотелось бы также отметить, что глава «Обзор литературы» написана хорошим литературным языком, читается с интересом и отражает информированность соискателя в изучаемой проблеме.

В главе 2 ("Материал и методы исследования") описан дизайн диссертационного исследования (проспективное нерандомизированное пилотное исследование), которое было разделено на 2 этапа – экспериментальный и клинический. Приведенная в главе подробная схема дизайна исследования понятна и не вызывает возражений.

Экспериментальная часть работы была выполнена на 38 костно-хрящевых эксплантах с I-IV степенями повреждений суставного хряща по классификации ICRS, полученных из утильного материала в ходе выполнения тотального эндопротезирования у 11 пациентов с верифицированным остеоартритом коленного сустава III-IV стадий по классификации Kellgren–Lawrence.

Состояние тканей эксплантов было изучено с помощью спектроскопии диффузного отражения и микроскопии гистологических препаратов с последующей корреляцией полученных данных каждого из методов исследования.

Клиническая часть заключалась в интраоперационном применении спектроскопии диффузного отражения с целью измерения оптических параметров и оценки поврежденного суставного хряща у 10 пациентов с остеоартритом коленного сустава I-IV стадий и отдельными формами внутрисуставной патологии (повреждения менисков, нестабильность, синовит и др.), которые послужили основанием для выполнения артроскопического вмешательства на коленном суставе.

В конце главы приведены сведения о методах статистической обработки данных.

Следует отметить, что предложенный соискателем дизайн исследования, экспериментальная модель, а также методы экспериментального и клинического исследований, включая статистическую

обработку полученных результатов, полностью соответствовали поставленным задачам и позволяли решать их на современном уровне.

В главе 3 («Исследование эксплантов суставных поверхностей коленного сустава (первый этап)») представлено описание экспериментального этапа работы.

Подробно описана техника взятия материала и методика работы с эксплантами, представлен ход выполнения измерений оптических параметров методом диффузного рассеяния света и механических параметров методом индентирования. Механические измерения с помощью индентора были выполнены после регистрации спектров диффузного отражения. Оценивались такие механические параметры как модуль Юнга, время вязкоупругой релаксации и толщина хряща.

Для изучения особенностей распространения света в биологических тканях соискателем был использован метод моделирования Монте-Карло в двухслойной модели, имитирующей суставной хрящ и субхондральную кость. Результаты этого эксперимента позволили установить зависимость спектральных параметров от содержания воды и изменений структуры коллагеновых волокон, которые могут привести к увеличению коэффициента светорассеяния. Кроме этого, в ходе моделирования были рассчитаны эффективные спектры поглощения для схемы регистрации с расстоянием между волокнами источника и детектора 2,5 мм. По ходу изложения материала представлены подробные расчеты всех показателей.

Выявление высокой степени корреляции между оптическими и механическими показателями для I-IV степеней повреждения суставного хряща по классификации ICRS и указанными показателями для субхондральной кости обосновали создание классификация степени поражения суставного хряща коленного сустава на основе полученных значений оптических параметров. Подобным образом был проведен корреляционный анализ взаимосвязи между степенями поражения хряща по классификации OARSI с фотографиями, подробным описанием

гистологических препаратов и рядом оптических параметров ( $I_{OH}$ ,  $I_{CH}$ ,  $k$ ,  $C$ ), положенных в основу разработанной соискателем классификации.

Полученные в ходе комплексной экспериментальной работы результаты полностью подтвердили возможность исследования состояния суставного хряща и субхондральной кости с помощью спектроскопии диффузного отражения.

В главе 4 («Интраоперационное измерение оптических параметров суставного хряща (второй этап)») приведено описание разработанного приемно-передающего зонда для внутрисуставного проведения оптических волокон, методика и результаты интраоперационной диагностики с применением спектроскопии диффузного отражения.

Оригинальный приемно-передаточный зонд, состоящий из 2 оптических волокон, предназначен для регистрации спектров диффузного рассеяния света в режиме реального времени во время выполнения артроскопических операций. Снятые спектроскопические показатели ( $I_{OH}$ ,  $I_{CH}$ ,  $k$ ,  $C$ ) обрабатываются с помощью модели машинного обучения (метод C-Support Vector Classification), а по результатам анализа диагностируется степень повреждения суставного хряща и субхондральной кости коленного сустава ткани по классификации ICRS.

В главе также представлена разработанная соискателем двухстадийная спектроскопическая классификация повреждений суставного хряща (хондромалиции), которая легко адаптируется с широко используемой в клинической практике классификацией ICRS и, как показано в работе, может дополнить описательную карту артроскопического обследования коленного сустава. Основным критерием предложенного классификатора является жизнеспособность суставного хряща, которая по объективным причинам не может быть отражена в классификации ICRS, но, конечном итоге, определяет дальнейшую «судьбу» хрящевых повреждений и более оптимальную тактику лечения. Поэтому разработанный соискателем лечебно-диагностический алгоритм, предусматривающий использование метода спектроскопии

диффузного отражения, как элемента диагностического этапа операции, несомненно, представляется актуальным и интересным.

Глава «Интраоперационное измерение...» завершается хорошо иллюстрированными клиническими примерами, которые наглядно демонстрируют диагностические возможности метода спектроскопии диффузного отражения и преимущества включения его в лечебно-диагностический алгоритм.

**Глава 5** («Обсуждение результатов исследования») посвящена сравнительному анализу полученных на экспериментальном и клиническом этапах результатов, их обобщению и обсуждению.

Материал главы существенно расширил представления о биофизических процессах в суставном хряще и феноменах, наблюдающихся при его спектроскопии.

Соискателю удалось обосновать «потенциал спектроскопической визуализации как многообещающего инструмента для интраоперационной диагностики внутрисуставной патологии», благодаря высокой чувствительности метода в выявлении повреждений тканей на их ранних стадиях.

Глава «Обсуждение результатов...» написана четко, обращает внимание логический подход к представлению и анализу полученных данных.

**В заключении** соискатель резюмирует содержание своей исследовательской работы, подводит её итоги и приходит к обоснованному выводу о перспективности применения метода спектроскопии диффузного отражения, позволяющего провести раннюю и точную диагностику повреждений суставного хряща, субхондральной кости, реализовать персонифицированный подход к лечению пациентов с заболеваниями и повреждениями суставов.

**Выводы и практические рекомендации** базируются на достоверных данных, подготовлены на основе решения поставленных в работе задач, представляют большой научный и практический интерес.



**Список литературы** составлен согласно требованиям ГОСТа «Библиографические ссылки, Библиографическое описание в прикнижных и пристатейных библиографических списках», достаточно полно отражает основные публикации, посвященные теме данного исследования. Большинство работ, включенных в данный список, являются актуальными и опубликованы в последние несколько лет.

### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Представленное диссертационное исследование филологически выверено, написано по традиционной схеме, структурных отступлений от требований к такого рода работам не имеет. Дизайн исследования, формирование и содержание его этапов, объем материала определены на высоком научно-методическом уровне. Цель и задачи сформулированы чётко и соответствуют уровню кандидатской диссертации. Выводы соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации написаны доступно и могут быть реализованы в практическом здравоохранении. Таким образом, поставленные задачи соискатель решил, цель достигнута, что позволяет сделать вывод о завершённости работы.

Работа, безусловно, имеет большое научное и практическое значение, так как решает важную и актуальную задачу травматологии и ортопедии – улучшение результатов лечения пациентов с заболеваниями и повреждениями коленного сустава. Замечаний по работе нет.

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Гончарук Юлии Романовны на тему: «Оптическая спектроскопия в диагностике интраартикулярных повреждений коленного сустава» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной для травматологии и ортопедии задачи по разработке нового метода ранней

диагностики патологических изменений внутрисуставных тканей с помощью оптической спектроскопии, что соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными приказом №1179 от 29.08.2023г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор Гончарук Юлия Романовна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальностям 3.1.8. Травматология и ортопедия, 1.5.22. Клеточная биология.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор  
(3.1.8. Травматология и ортопедия),  
заведующий кафедрой травматологии,  
ортопедии и военно-полевой хирургии  
ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

 Д.А. Маланин

Подпись д.м.н., профессора Маланина Д.А. заверяю.  
Ученый секретарь Ученого Совета  
ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

к.м.н., доцент





О.С. Емельянова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; адрес: 400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1; e-mail: [post@volgmed.ru](mailto:post@volgmed.ru); телефон: +7 (8442) 38-50-05.

« 18 » октября 2023 года