

ВІДГУК

офіційного опонента, завідувача кафедри анатомії людини імені М.Г. Туркевича ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України, доктора медичних наук, професора Кривецького Віктора Васильовича на дисертаційну роботу Коренькова Олексія Володимировича **«Порівняльний морфологічний аналіз динаміки загоєння дефекту діяфізу довгої кістки скелета при імплантації в його порожнину кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів»**, подану до захисту в спеціалізовану вчену раду Д 55.051.05 при Сумському державному університеті на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.01 – нормальна анатомія

1. Актуальність обраної теми дисертації

Через свою подібність за хімічною будовою до кісткової тканини та інертність до біологічних тканин кальцій-фосфатні матеріали дуже широко використовуються для заміщення втраченої кісткової тканини. Деякі кальцій-фосфатні матеріали мають синтетичну природу, яка гарантує безпеку в практичному застосуванні, запобігає ризику зараження інфекційними захворюваннями, а клінічні випробування демонструють виняткову біосумісність таких матеріалів. При цьому слід зазначити, що стандартного остеопластичного матеріалу, який був би оптимальним для всіх клінічних випадків, не існує. Навпаки, різні ситуації вимагають суто диференційованого підходу, а його вибір зумовлюється багатьма факторами, у тому числі ерудицією, досвідом та інтуїцією хірурга. У наш час медична наука має значний обсяг знань, що дозволяє реально керувати процесом регенерації кісткової тканини. Однак позитивний клінічний результат може бути досягнений тільки за адекватного вибору остеопластичного матеріалу залежно від конкретної клінічної ситуації і неухильному дотриманні вимог технологій його застосування. В історії імплантології були сутички щодо морфологічних понять і конструкцій імплантатів. Деякі лікарі стали інженерами і технологами,

а фахівці з маркетингу – морфологами, створивши імплантати які заздалегідь будуть остеоінтегрованими. На жаль, частина лікарів цьому вірили, забувши, що остеоінтеграція – це безпосередній контакт між поверхнею імплантату і кістковою тканиною, який встановлюється після завершення структурної перебудови кістки, а не до операції. Відповідно при виборі біоматеріалу для кісткової пластики лікарю доцільно не покладатися на рекламні повідомлення, а керуватися своїми об'єктивними можливостями, морфологічними, клінічними та іншими критеріями вибору, які отримані під час незалежних експертних оцінок. Безплідні дискусії про те, який імплантат краще замінити спокійною і цілеспрямованою роботою, спрямовано на пошук оптимальних рішень у різних ситуаціях, яка повинна бути заснована на встановлених фундаментальних знаннях морфології, біології і фізіології. На сьогодні існує велика кількість комерційних кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів, однак не завжди у науковій літературі є інформація щодо їх впливу на динаміку загоєння дефектів існуючих різновидів кісток скелета (трубчасті, губчасті, плоскі, змішані), особливо з урахуванням комп'ютерно-томографічної оцінки загоєння дефекту, якісної електронно-мікроскопічної будови, механічних, денситометричних характеристик тканиноспецифічних структур регенерату, які утворилися в умовах перебування в порожнині дефекту кальцій-фосфатних матеріалів. Наведені показники є важливими, сучасними і, звичайно, можуть слугувати морфологічним підґрунтям для прогнозування впливу остеопластичних матеріалів на загоєння кісткових дефектів. При цьому слід зазначити, що якщо для певної групи кальцій-фосфатних матеріалів така інформація існує, то вона отримана в експериментах на щелепах, плоских, губчастих кістках і одночасно відсутня щодо компактною кістковою тканини. Крім того, у науковій літературі немає досліджень порівняльного впливу різноманітних за виробником, геометричною формою і мікроскопічною структурою кальцій-фосфатних матеріалів на динаміку загоєння дефекту діафізу довгої трубчастої кістки скелета і, як наслідок, відсутнє морфологічне

підґрунтя для оптимального вибору остеопластичного матеріалу для лікування дефектів компактної кісткової тканини.

Таким чином, актуальність дисертаційної роботи Коренькова О. В. не викликає жодних сумнівів, оскільки вона спрямована саме на встановлення морфологічних характеристик і рейтингу денситометричних, морфометричних, механічних показників динаміки регенераторного процесу експериментального дефекту саме компактної кісткової тканини (діафізу довгої трубчастої кістки скелета) залежно від імплантації в його порожнину кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів, які використовуються для протезування дефектів кісток у сучасній травматології і різняться між собою за походженням, складом, виробником і формою випуску.

2. Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами

Подана дисертаційна робота має тісний зв'язок з планом наукових досліджень кафедри морфології Сумського державного університету «Закономірності вікових і конституціональних морфологічних перетворень внутрішніх органів і кісткової системи за умов впливу ендо- і екзогенних чинників і шляхи їх корекції» (№ держреєстрації 0113U001347).

3. Новизна основних наукових положень, висновків, практичних рекомендацій, а також проведених наукових досліджень та одержаних результатів

Наукова новизна полягає в тому, що вперше були встановлені і порівняні мікроскопічні, денситометричні, морфометричні, рентгенологічні, механічні показники динаміки регенераторного процесу експериментального дефекту діафізу довгої трубчастої кістки скелета залежно від імплантації в його порожнину різних за складом, походженням, виробником, формою випуску кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів. Доведена можливість ПГА-г (природний гідроксилапатит (ПГА) з губчастої речовини трубчастої кістки корів у формі гранул (г)) сприяти перебудові кісткової тканини дистального

відділу прилеглої до ділянки його імплантації материнської кістки за типом «ефекту стресового зміщення». Встановлено, що β -ТКФ-б (β -трикальційфосфат (β -ТКФ) у формі блока (б)) у ділянці дефекту забезпечує специфічність геометричної форми кісткової тканини регенерату. Уперше продемонстрована растрово-електронно-мікроскопічна будова клітинних елементів кісткової тканини регенерату, що сформувалася в умовах перебування в порожнині дефекту діафізу довгої трубчастої кістки кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів. Новими є дані щодо динаміки роздрібнення кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів тканинспецифічними структурами регенерату в дефекті компактної кісткової тканини. Уперше встановлений рейтинг з найбільшої швидкості резорбції остеопластичного матеріалу і його заміни кістковою тканиною регенерату, який очолює ділянка з імплантованим Кол-СГА-Г-г (біокомпозитним кальцій-фосфатним матеріалом на основі колагену (Кол) 1-го типу зі шкіри великої рогатої худоби, синтетичного гідроксилапатиту (СГА) та гентаміцину сульфату (Г) у формі гранул (г)), а потім β -ТКФ-б з β -ТКФ-г (β -трикальційфосфату (β -ТКФ) у формі гранул (г)), СГА- β -ТКФ-НМП-п (біфазний кальцій-фосфатного матеріалу з синтетичного гідроксилапатиту (СГА), β -трикальційфосфату (β -ТКФ) і N-метил-2-піролідону (НМП) у формі пасти (п)) і ПГА-г. Доведено, що геометрична форма β -трикальційфосфату суттєво не впливає на швидкість його резорбції і заміну кістковою тканиною регенерату в дефекті діафізу довгої кістки скелета. Встановлений, що рейтинг за кількістю сполучної тканини регенерату (від найменшої до найбільшої) в експериментальному дефекті діафізу довгої кістки скелета на 15-ту добу експерименту очолюють ділянки з імплантованими Кол-СГА-Г-г, β -ТКФ-г, β -ТКФ-б, ПГА-г, а потім СГА- β -ТКФ-НМП-п, а на 30-ту добу – Кол-СГА-Г-г з β -ТКФ-г, ПГА-г з β -ТКФ-б і СГА- β -ТКФ-НМП-п. Експериментально встановлено, що абсолютна оптична щільність, мікротвердість і модуль Юнга ділянки імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п, Кол-СГА-Г-г і β -ТКФ-б на 15-ту добу експерименту не досягають аналогічних

показників материнської кістки, а ділянки імплантації β -ТКФ-г і ПГА-г значно їх перевищують. Уперше виявлено, що в рейтингу від найменшої до найбільшої абсолютної оптичної щільності, мікротвердості і модуля Юнга на 15–30-ту добу займає ділянки імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п, Кол-СГА-Г-г, β -ТКФ-б, β -ТКФ-г, ПГА-г, на 60-ту добу – ділянки імплантації β -ТКФ-б, β -ТКФ-г, СГА- β -ТКФ-НМП-п, Кол-СГА-Г-г, ПГА-г, а на 120-ту добу експерименту найбільші досліджувані денситометричні і механічні показники спостерігаються у ділянці імплантації ПГА-г, а у ділянках імплантації β -ТКФ-б, β -ТКФ-г, СГА- β -ТКФ-НМП-п і Кол-СГА-Г-г вони суттєвої різниці не мають. Уперше встановлено, що ПГА-г забезпечує високі та стабільні денситометричні, механічні властивості ділянки дефекту компактною кістковою тканиною з відсутністю достовірних ознак його резорбції, а СГА- β -ТКФ-НМП-п, Кол-СГА-Г-г, β -ТКФ-б сприяють повному відновленню абсолютної оптичної щільності, мікротвердості та жорсткості травмованої кістки за 4 місяці з одночасною відсутністю у цей термін повного відновлення початкової форми кістки. Доведено, що за 4 місяці експерименту відбувається повне відновлення денситометричних і механічних показників, а також початкової геометричної форми травмованої стегнової кістки з імпантованим β -ТКФ-г. Експериментально доведено, що на 120-ту добу експерименту репаративний остеогенез у ділянці імплантації всіх досліджуваних кальцій-фосфатних матеріалів зупиняється на стадії ремоделювання кісткової тканини регенерату.

4. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

Автор порівняв морфологічні характеристики і встановив рейтинг денситометричних, морфометричних, механічних показників динаміки регенераторного процесу експериментального дефекту діяфізу довгої трубчастої кістки скелета залежно від імплантації в його порожнину різних за походженням, складом, виробником і формою випуску кальцій-фосфатних матеріалів. Нові експериментальні дані є морфологічною основою для прогнозування впливу кальцій-фосфатних матеріалів на динаміку загоєння

дефекту компактної кісткової тканини. Останнє може бути використано в травматології як теоретичне підґрунтя для оптимального вибору кальцій-фосфатного остеопластичного матеріалу для пластики дефектів діяфізу довгої трубчастої кістки скелета. Дисертантом доведено, що різна швидкість резорбції кальцій-фосфатних матеріалів та їх вплив на швидкість утворення, дозрівання, денситометричні і механічні показники тканиноспецифічних структур регенерату впливають на вибір кожного з досліджуваних матеріалів для пластики дефектів компактної кісткової тканини залежно від вимог конкретної клінічної ситуації. Оскільки швидкість резорбції у таких препаратів, як Кол-СГА-Г-г, β -ТКФ-б і β -ТКФ-г найбільша, то їх доцільно використовувати в тих випадках, коли клінічна ситуація не потребує їх тривалого перебування в ділянці дефекту і, навпаки, якщо препарати СГА- β -ТКФ-НМП-п і ПГА-г мають тривалий термін біодеградації, то їх доцільно використовувати в тих випадках, коли необхідно більш тривалий час зберігати об'єм втраченої кісткової тканини.

Результати досліджень впроваджені у науково-педагогічний процес ряду кафедр вищих навчальних закладів України.

5. Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Дослідження Коренькова О. В. виконано на високому методичному рівні з використанням комплексу сучасних морфологічних методів, за допомогою яких встановлені морфологічні характеристики і рейтинг показників динаміки регенераторного процесу експериментального дефекту діяфізу довгої трубчастої кістки скелета залежно від імплантації в його порожнину різних кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів, що використовуються для протезування кісткових дефектів у сучасній травматології. Основні наукові положення, висновки і практичні рекомендації, які сформульовані в дисертації, випливають з одержаних результатів, є достатньо обґрунтованими і відповідають поставленій меті і завданням дослідження. Дисертаційне

дослідження виконано на достатній для повноцінного статистичного аналізу кількості біологічного матеріалу (на 408 білих лабораторних щурах-самцях, які мали однаковий вік (8-місячний) і однакову вагу (250 ± 10 грамів)), а використаний метод статистичної обробки цифрових показників адекватний, проведений у повному обсязі, отримані результати сумнівів не викликають.

6. Характеристика розділів роботи, структура та обсяг дисертації

Дисертація написана з урахуванням нових вимог (згідно з наказом № 40 Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017) і починається з анотації, яка подана державною та англійською мовами. В анотації стисло представлені основні результати дослідження із зазначенням наукової новизни та практичного значення. Обсяг анотації становить 0,2 авторських аркуша. Наприкінці анотації наведені ключові слова, які відповідають основному змісту наукової праці, відображують тематику дослідження і можуть забезпечити тематичний пошук дисертаційної роботи. Після ключових слів наведений список публікацій здобувача за темою дисертації, де перераховані наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації що засвідчують апробацію її матеріалів. Дисертація написана на 376 сторінках друкованого тексту (основний обсяг 265 сторінок, 11 авторських аркушів), українською мовою. Робота має 3 таблиці і проілюстрована 181 рисунком, які разом становлять 21 повну сторінку. Після кожного розділу дисертації наведений бібліографічний список використаної літератури з загальною кількістю 249 літературних джерел, які оформлені за загальним положенням та правилами складання бібліографічного посилання ДСТУ 8302:2015. У кінці дисертації є 3 додатки: Додаток 1 містить дані варіаційно-статистичної обробки абсолютної оптичної щільності ділянки дефекту і прилеглої до неї материнської кістки, відносної площі (%) остеопластичних матеріалів і тканинних структур регенерату в дефекті діяфізу стегнових кісток щурів, а також результатів динамічного мікроіндентування ділянки дефекту і прилеглої до неї материнської кістки. У додатку 2 поданий список публікацій здобувача

за темою дисертації, а також відомості про апробацію результатів дисертації із зазначенням назви конференції, конгресу, місця, дати проведення і форми участі. У додатку 3 наведені акти впровадження матеріалів докторської дисертації у науково-педагогічний процес на кафедрі патологічної анатомії Сумського державного університету, на кафедрах анатомії людини ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського», ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», Харківського національного медичного університету, Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, у лабораторії морфології сполучної тканини ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України», на кафедрі гістології та ембріології ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського», на кафедрах клінічної анатомії та оперативної хірургії ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова.

У вступі автор обґрунтовує актуальність обраної теми, зв'язок роботи із державними науковими програмами, ставить мету, завдання, визначає об'єкт і предмет дослідження, обирає методи дослідження. Також сформульована наукова новизна отриманих результатів, їх значення для теоретичної і практичної медицини, особистий внесок здобувача, апробація результатів і обсяг публікацій.

У першому розділі на 44 сторінках подається детальний аналітичний огляд літератури за темою дисертації. Проведений докладний аналіз літературних джерел за такими темами, як «ксено-, авто-, ало- і брето- матеріалів у кістково-пластичній хірургії», «використання біогенних і біосумісних остеопластичних матеріалів у кістково-пластичній хірургії», «оптимізація репаративного остеогенезу за допомогою кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів» і «ремоделювання кісткової тканини». Завершує

огляд літератури стислий узагальнювальний підсумок проведеного аналізу вітчизняної і зарубіжної літератури.

У другому розділі дисертації наведені матеріал і методи дослідження, достатні для вирішення поставлених завдань. Положення і висновки ґрунтуються на великому фактичному експериментальному матеріалі: експеримент проведений на 408 білих лабораторних щурах самцях. Кожна експериментальна група містить достатню кількість об'єктів для статистичного опрацювання результатів. Описані і продемонстровані якісні електронограми досліджуваних кальцій-фосфатних матеріалів на основі β -трикальційфосфату, колагену, синтетичного гідроксилапатиту та гентаміцину сульфату, природного гідроксилапатиту з депротейнізованої бичачої кістки, синтетичного гідроксилапатиту, β -трикальційфосфату і N-метил-2-піролідону. Використані методики сучасні та адекватні, повністю відповідають поставленим завданням.

У третьому розділі автор послідовно викладає «результати власних досліджень», описуючи всі досліджувані параметри динаміки загоєння експериментального дефекту діафізу стегнової кістки під кров'яним згустком і після імплантації кальцій-фосфатних матеріалів. Цей розділ дисертаційної роботи містить: мікрофото, на яких демонструється якісна мікроскопічна характеристика сформованих тканиноспецифічних структур регенерату, характеру їх взаємодії з досліджуваними кальцій-фосфатними матеріалами і стан структури прилеглої до місця їх імплантації материнської кістки; комп'ютерні томограми, на яких демонструється динаміка загоєння експериментального дефекту діафізу стегнової кістки і вплив на цей процес кальцій-фосфатних матеріалів; електронні сканограми клітинних елементів сполучної і кісткової тканини регенерату, які сформувалися в умовах перебування в порожнині дефекту діафізу стегнової кістки кальцій-фосфатних матеріалів. Крім того, у розділі «Результати власних досліджень» наводяться кількісні показники результатів динамічного мікроіндентування і денситометричного вимірювання ділянок імплантації досліджуваних кальцій-

фосфатних матеріалів і прилеглої до них материнської кістки. Після кожного підрозділу власних досліджень автор підбиває важливі підсумки.

У четвертому розділі автор описує аналіз результатів проведеного дослідження, демонструє як спільні, так і відмінні риси динаміка загоєння дефекту діафізу стегнової кістки залежно від імплантованого в його порожнину кальцій-фосфатного матеріалу. Демонструє вплив досліджуваних кальцій-фосфатних матеріалів на рейтинг денситометричних, морфометричних, механічних показників динаміки регенераторного процесу, порівнює отримані дані з результатами інших дослідників, підкреслює нові дані одержані під час виконання дисертації, даючи їх практичну оцінку. Порівняльні цифрові показники демонструються у вигляді діаграм.

Висновки (у кількості дев'яти) логічні, послідовні, повністю відображають обсяг проведеного дослідження, відповідають поставленій меті і завданням дослідження, обґрунтовані і достовірні. Практичні рекомендації чіткі і підтверджені отриманими результатами.

7. Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті

Матеріали дисертації повністю висвітлені у наукових працях автора, загальна кількість яких складає 32 наукові роботи, зокрема 22 статті, з яких 7 статей – у наукових фахових виданнях України та 15 – у закордонних фахових виданнях, 14 з яких реферуються наукометричною базою Scopus, 10 тез опубліковано у матеріалах науково-практичних конференцій. Дисертант опублікував одноосібно 26 наукових робіт.

8. Ідентичність змісту автореферату й основних положень дисертації

Автореферат за своєю структурою відповідає встановленим вимогам щодо докторських дисертацій, його зміст у повному обсязі відображує основні наукові положення, викладені у дисертації. Висновки і практичні рекомендації ідентичні наведеним у тексті дисертації.

8. Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення

Позитивно оцінюючи роботу в цілому, слід відзначити певні недоліки:

1. В тексті дисертації трапляються поодинокі граматичні помилки та русизми.

2. У списку використаних джерел трапляються окремі неточності.

3. В авторефераті та дисертації Ви вживаєте термін довга кістка, потрібно уточнити довга трубчаста кістка, якою є стегова кістка, адже згідно класифікації довгими бувають і губчасті кістки.

4. Автореферат дещо перенасичений цифровим матеріалом та аббревіатурами скорочень, наприклад на стор. 15-16, що достатньо складно для сприйняття.

Перераховані у процесі рецензування роботи недоліки не мають принципового характеру і не впливають на достовірність основних результатів дослідження, висновків, рекомендацій, а отже не зменшують оригінальності, наукової новизни та теоретичного та практичного значення.

Аналіз роботи здобувача викликає запитання дискусійного характеру, які необхідно обговорити під час офіційного захисту:

1. У чому полягає єдність остеобластичного і остеокластичного диферонів?

2. Чи притаманні остеоіндуктивні властивості кальцій-фосфатній кераміці?

3. Чому Ви не продовжили подальше спостереження за загоєнням експериментального дефекту компактної кісткової тканини, а зупинилися лише на 4-му місяці?

9. Рекомендації щодо використання результатів дисертації в практиці

Рекомендації щодо використання здобутків дисертаційного дослідження в практиці витікають з одержаних автором результатів, отримані нові експериментальні дані є морфологічною основою для прогнозування впливу кальцій-фосфатних матеріалів на динаміку загоєння дефекту компактної кісткової тканини. Останнє може бути використано в травматології як

теоретичне підґрунтя для оптимального вибору кальцій-фосфатного остеопластичного матеріалу для пластики дефектів діяфізів довгих трубчастих кісток скелета.

10. Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам

Дисертація на тему «Порівняльний морфологічний аналіз динаміки загоєння дефекту діяфізу довгої кістки скелета при імплантації в його порожнину кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів» є самостійною завершеною науково-дослідною працею, яка містить вирішення актуальної наукової проблеми, присвяченої встановленню морфологічних характеристик і рейтингу денситометричних, морфометричних, механічних показників динаміки регенераторного процесу експериментального дефекту діяфізу довгої кістки скелета залежно від імплантації в його порожнину кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів, які використовуються для протезування дефектів кісток у сучасній травматології.

За своєю актуальністю, змістом, обсягом досліджень, науковим і практичним значенням дисертаційна робота відповідає вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів та присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 року № 567 щодо докторських дисертацій (зі змінами, затвердженими Постановою Кабінету Міністрів № 656 від 19.08.2015 р.), а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.01 – нормальна анатомія.

Офіційний опонент:
завідувач кафедри анатомії людини
імені М.Г. Туркевича
Вищого державного навчального закладу
України «Буковинський державний
медичний університет»,
доктор медичних наук, професор

В.В. Кривецький

Підпис доктора медичних наук
професора В.В. Кривецького
засвідчую
Вчений секретар



І.І. Павлунік