

## ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук професора  
Масної Зоряни Зеновіївни на дисертаційну роботу Коренькова Олексія  
Володимировича «Порівняльний морфологічний аналіз динаміки загоєння  
дефекту діафізу довгої кістки скелета при імплантації в його порожнину  
кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів», подану до захисту у  
спеціалізовану вчену раду Д 55.051.05 при Сумському державному  
університеті МОН України на здобуття наукового ступеня доктора медичних  
наук за спеціальністю 14.03.01 – нормальна анатомія

### **1. Актуальність обраної теми**

Дисертаційна робота Коренькова Олексія Володимировича «Порівняльний морфологічний аналіз динаміки загоєння дефекту діафізу довгої кістки скелета при імплантації в його порожнину кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів» є оригінальною морфологічною роботою, яка відповідає потребам сучасної практичної медицини, зокрема – травматології, і має соціальне спрямування, оскільки вже впродовж тривалого часу інвалідність, пов'язана з травмами опорно-рухового апарату стабільно посідає одне з чільних місць в нозологічній структурі первинної інвалідності в Україні. Тому пошук ефективних засобів і методів кісткової пластики з метою оптимізації репаративного остеогенезу є однією з актуальних проблем сучасної травматології і ортопедії. У клінічну практику активно впроваджуються численні нові остеопластичні матеріали, які являють собою різні форми кісткового колагену, глікозаміногліканів, гідроксилapatиту, трикальційфосфату і їх комбінацій. Для лікування кісткових дефектів невеликих розмірів найчастіше використовують кальцій-фосфатні остеопластичні матеріали, які згідно з даними наукової літератури демонструють свою ефективність, виключно біосумісність і безпеку. Проте очевидно, що для об'єктивної характеристики динаміки швидкості резорбції

імплантатів, новоутворення структур регенерату і їх механічних властивостей необхідні експериментальні моделі кісткового дефекту, на яких за стандартних, однакових умов можна було б вивчати і порівнювати між собою остеопластичні матеріали і їх вплив на репаративний остеогенез. Саме тому актуальною та науково обґрунтованою є виконана О. В. Кореньковим дисертаційна робота, присвячена з'ясуванню морфологічних характеристик і рейтингу показників динаміки регенераторного процесу експериментального дефекту діяфізу довгої кістки скелета залежно від імплантації в його порожнину різних кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів, що використовуються для протезування кісткових дефектів у сучасній травматології.

## **2. Зв'язок теми дисертації з державними або галузевими науковими програмами**

Дисертація виконана у відповідності до плану наукових досліджень Сумського державного університету і є складовою частиною науково-дослідної теми кафедри морфології «Закономірності вікових і конституціональних морфологічних перетворень внутрішніх органів і кісткової системи за умов впливу ендо- і екзогенних чинників і шляхи їх корекції» (№ держреєстрації 0113U001347). Автор є співвиконавцем даної теми.

## **3. Новизна проведеного дослідження та одержаних результатів**

Робота містить елементи новизни, оскільки автором вперше на підставі даних комплексно проведених досліджень з використанням лабораторних експериментальних тварин та із застосуванням сучасних морфологічних методів з'ясовано особливості морфологічних характеристик і рейтингу показників динаміки регенераторного процесу експериментального дефекту діяфізу довгої кістки скелета залежно від імплантації в його порожнину різних кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів, що використовуються для протезування кісткових дефектів у сучасній травматології.

Автором вперше встановлені і порівняні мікроскопічні, денситометричні, морфометричні, рентгенологічні, механічні показники динаміки регенераторного процесу експериментального дефекту компактної речовини кістки залежно від імплантації в його порожнину різних за складом, походженням, виробником, формою випуску кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів.

Уперше встановлено, що  $\beta$ -ТКФ-б ( $\beta$ -трикальційфосфат ( $\beta$ -ТКФ) у формі блока (б)) у ділянці дефекту забезпечує специфічність геометричної форми кісткової тканини регенерату.

Уперше продемонстровано растрово-електронно-мікроскопічну будову клітинних елементів кісткової тканини регенерату, що сформувалася в умовах знаходження в порожнині дефекту кістки кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів.

Уперше встановлено рейтинг з найбільшої швидкості резорбції остеопластичного матеріалу і його заміни кістковою тканиною регенерату, рейтинг за кількістю сполучної тканини регенерату в експериментальному дефекті діафізу довгої кістки скелета, а також рейтинги абсолютної оптичної щільності, мікротвердості і модуля Юнга впродовж різних термінів експерименту.

Автором роботи вперше встановлено, що ПГА-г (природний гідроксилапатит (ПГА) з губчастої речовини трубчастої кістки корів у формі гранул (г)) забезпечує високі та стабільні денситометричні, механічні властивості ділянки дефекту компактної кісткової тканини з відсутністю достовірних ознак його резорбції, а СГА- $\beta$ -ТКФ-НМП-п (біфазний кальцій-фосфатний матеріал з синтетичного гідроксилапатиту (СГА),  $\beta$ -трикальційфосфату ( $\beta$ -ТКФ) і N-метил-2-піролідону (НМП) у формі пасти (п)), Кол-СГА-Г-г (біокомпозитний кальцій-фосфатний матеріал на основі колагену (Кол) 1-го типу зі шкіри великої рогатої худоби, синтетичного гідроксилапатиту (СГА) та гентаміцину сульфату (Г) у формі гранул (г)),  $\beta$ -ТКФ-б сприяють повному відновленню абсолютної оптичної щільності,

мікротвердості та жорсткості травмованої кістки за 4 місяці з одночасною відсутністю в цей термін повного відновлення початкової форми кістки.

Автором вперше доведено, що за 4 місяці експерименту відбувається повне відновлення денситометричних і механічних показників, а також початкової геометричної форми травмованої стегнової кістки з імплантованим  $\beta$ -ТКФ-г ( $\beta$ -трикальційфосфат ( $\beta$ -ТКФ) у формі гранул (г)).

Уперше 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 значення результатів дослідження**

Результати, отримані автором у ході виконання дисертаційного дослідження, впроваджені в наукову роботу та навчальний 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.

#### **5. Практичне значення результатів дослідження**

Отримані в результаті проведених досліджень дані мають практичне значення, оскільки вони дозволили провести порівняння морфологічних характеристики і встановити рейтинг денситометричних, морфометричних,

механічних показників динаміки регенераторного процесу експериментального дефекту діяфізу довгої кістки скелета в залежності від імплантації в його порожнину різних за походженням, складом, виробником і формою випуску кальцій-фосфатних матеріалів. Отримані автором дослідження нові експериментальні дані є морфологічною основою для прогнозування впливу кальцій-фосфатних матеріалів на динаміку загоєння дефекту компактної кісткової тканини, що може бути використано в травматології як теоретичне підґрунтя для оптимального вибору кальцій-фосфатного остеопластичного матеріалу для пластики дефектів діяфізу довгої кістки скелета. Експериментально доведено, що різна швидкість резорбції кальцій-фосфатних матеріалів та їх вплив на швидкість утворення, дозрівання, денситометричні і механічні показники тканинспецифічних структур регенерату впливають на вибір кожного з досліджуваних матеріалів для пластики дефектів компактної кісткової тканини залежно від вимог конкретної клінічної ситуації.

#### **6. Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків та рекомендацій, сформульованих в дисертації**

Робота викладена на 376 сторінках друкованого тексту, із яких 265 сторінок складає основний текст дисертації. У відповідності до основних вимог ДАК України, робота складається з вступу, аналітичного огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, розділу результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що містить 249 найменувань і додатків. Робота ілюстрована 3 таблицями та 181 рисунком.

Достовірність результатів дослідження визначається правильним вибором методології, використанням методів математичної статистики для обробки матеріалу. Практично виключена можливість технічних помилок завдяки використанню сучасних методик дослідження, застосуванню обчислювальної техніки для статистичної обробки, достатньої кількості

матеріалу. Наукові положення, висновки і рекомендації повністю достовірні та витікають з отриманих результатів дослідження.

Дослідження проведене на достатній для отримання достовірних результатів, кількості матеріалу – 408 білих лабораторних щурах-самцях, які мали однаковий вік (8 місяців), однакову вагу ( $250 \pm 10$  грамів), перебували в однакових умовах віварію. Усі процедури були виконані відповідно до чинних нормативних документів і схвалені комісією з питань дотримання біоетики при проведенні експериментальних та клінічних досліджень Медичного інституту Сумського державного університету (протокол № 2/2 від 26.02.2016). Експериментальних тварин було поділено на 6 груп – 5 експериментальних (по 72 тварини, яким здійснювали імплантацію в порожнину кісткового дефекту різних остеопластичних матеріалів) і 1 контрольна (48 тварин) Для імплантації використовували  $\beta$ -трикальційфосфат у формі блоку ( $\beta$ -ТКФ-б); біокомпозитний кальцій-фосфатний матеріал на основі колагену 1-го типу зі шкіри великої рогатої худоби, синтетичного наноструктурованого гідроксилапатиту та гентаміцину сульфату у формі гранул (Кол-СГА-Г-г); трикальційфосфат у формі гранул ( $\beta$ -ТКФ-г); природний гідроксилапатит з губчастої речовини трубчастої кістки корів у формі гранул (ПГА-г) та біфазний кальцій-фосфатний матеріал з синтетичного гідроксилапатиту,  $\beta$ -трикальційфосфату і N-метил-2-піролідону у формі пасти (СГА- $\beta$ -ТКФ-НМП-п).

У ході виконання роботи використано широкий комплекс сучасних методів дослідження: растрова електронна і світлова мікроскопія – для оцінки якісної мікроскопічної характеристики сформованих тканинспецифічних структур регенерату, характеру їх взаємодії з імплантованими матеріалами і оцінки стану структури прилеглої до місця їх імплантації материнської кістки; морфометричний – для визначення виразності формування тканинспецифічних структур регенерату, встановлення факту і динаміки швидкості біодеградації кальцій-фосфатних матеріалів; комп'ютерно-томографічний – для визначення рентгенологічної

картини динаміки загоєння експериментального дефекту компактної кісткової тканини, резорбції кальцій-фосфатних матеріалів, їх заміни тканинспецифічними структурами регенерату, кількісної оцінки оптичної щільності ділянки імплантації і прилеглої до неї материнської кістки; динамічне мікроіндентування – для визначення мікротвердості та жорсткості ділянки імплантації кальцій-фосфатних матеріалів і прилеглої до неї материнської кістки; статистичний – для об'єктивного визначення відмінностей отриманих кількісних даних.

Великий за об'ємом ілюстративний матеріал наочно візуалізує отримані автором результати проведених досліджень. Приведені в роботі 181 рисунок і 3 таблиці підтверджують і обґрунтовують висловлені основні положення та висновки. Кількісна обробка отриманих даних проведена з використанням загальноновизнаних методів, що забезпечило достовірність результатів дослідження.

#### **Огляд результатів та висновків дисертації, аналіз дисертації за розділами:**

У вступі на 10 сторінках висвітлено актуальність обраного напрямку досліджень, визначено суть існуючої проблеми, чітко сформульовано мету і завдання, визначено предмет та об'єкт дослідження, підкреслено нові положення, теоретичне та практичне значення отриманих результатів.

Для досягнення мети визначено сім конкретних завдань, наведено перелік методів дослідження. Показано зв'язок роботи з науково-дослідною темою 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).

В «Огляді літератури» на 44 сторінках здобувач засвідчив наявність у науковій літературі даних про різні види остеопластичних матеріалів та їх застосування в кістково-пластичній хірургії, способи оптимізації репаративного остеогенезу за допомогою кальцій-фосфатних

остеопластичних матеріалів та методи ремоделювання кісткової тканини. В цьому розділі, який складається з чотирьох підрозділів, подано аналітичний огляд наукової літератури за темою дослідження, ретельно описано новітні погляди на проблему відновлення цілісності та функціональних можливостей кісткової тканини в сучасній травматології, переваги та недоліки різних остеопластичних матеріалів, а також окреслено і ті аспекти проблеми, які висвітлені в науковій літературі фрагментарно і потребують подальших глибоких досліджень.

У другому розділі «Матеріали і методи дослідження» (19 сторінок) подано характеристику вивчених об'єктів та детально описано алгоритм застосованих методів дослідження – растрової електронної і світлової мікроскопії; морфометричного; комп'ютерно-томографічного; динамічного мікроіндентування та статистичного методу. Розділ ілюстровано таблицею та 15 рисунками.

Результати власних досліджень описано в третьому розділі (162 стор.), що складається з двох підрозділів.

У першому підрозділі (19 стор.) викладено результати вивчення особливостей перебігу загоєння експериментального дефекту діафізу стегнової кістки під кров'яним згустком (контрольна група тварин). Підрозділ ілюстровано 15 рисунками.

Другий підрозділ, присвячений вивченню динаміки змін морфологічних показників загоєння кісткового дефекту в умовах імплантованого в його порожнину різних кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів, своєю чергою, складається з п'яти частин, відповідно до п'яти форм досліджуваних імплантів.

Перша частина другого підрозділу викладена на 29 сторінках та містить дані щодо особливостей загоєння кісткового дефекту після імплантації в його порожнину  $\beta$ -трикальційфосфату у формі блока. Текст ілюстровано 26 рисунками.



У наступній частині, викладеній на 29 сторінках та ілюстрованій 28 рисунками, подано результати вивчення процесів загоєння кісткового дефекту після імплантації в його порожнину біокомпозитного кальцій-фосфатного матеріалу на основі колагену 1-го типу зі шкіри великої рогатої худоби, синтетичного гідроксилапатиту та гентаміцину сульфату у формі гранул.

Третя частина другого підрозділу (28 стор.) присвячена вивченню перебігу загоєння кісткового дефекту після імплантації в його порожнину  $\beta$ -трикальційфосфату у формі гранул, ілюстрована 27 рисунками.

Четверта частина (28 стор.) ілюстрована 24 рисунками, містить результати вивчення особливостей загоєння кісткового дефекту після імплантації в його порожнину природного гідроксилапатиту з губчастої речовини трубчастої кістки корів у формі гранул.

Дослідженню особливостей перебігу процесів загоєння кісткового дефекту після імплантації в його порожнину біфазного кальцій-фосфатного матеріалу з синтетичного гідроксилапатиту,  $\beta$ -трикальційфосфату і N-метил-2-піролідону у формі пасти присвячена п'ята частина другого підрозділу результатів власних досліджень, викладена на 28 сторінках та ілюстрована 25 рисунками.

У першому підрозділі та у всіх частинах другого підрозділу подано результати вивчення гістологічних препаратів, електронних сканограм, комп'ютерних томограм, а також даних динамічного мікроіндентування ділянок імплантації на 15-ту, 30-ту, 60-ту та 120-ту добу експерименту. Завершується кожна частина детальними висновками про особливості загоєння дірчастого дефекту діяфізу стегнової кістки шура після імплантації в його порожнину досліджуваних матеріалів, встановлені за допомогою мікроскопічного, морфометричного, комп'ютерно-томографічного і механічного методів.

Розділ завершується переліком наукових публікацій, в яких викладено результати власних досліджень автора.

Розділ «Аналіз та обговорення результатів дослідження» викладений на 46 сторінках. В цьому розділі автором узагальнено проаналізовано та підсумовано власні результати, що були отримані в процесі виконання роботи, а також проведено їх порівняння з даними фахової літератури. Розділ ілюстровано 21 рисунком

Дев'ять висновків повністю відповідають поставленим меті та завданням і узагальнюють інформацію, одержану автором в результаті проведених досліджень та опрацювання і аналізу отриманих даних.

Чотири практичні рекомендації логічно випливають з результатів проведеного дослідження і є важливими для клінічної травматології.

Бібліографічний список використаної літератури подано в кінці кожного розділу роботи. Назагал автором опрацьовано 249 літературних джерел.

#### **7. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті**

Матеріали дисертації достатньо висвітлені в авторефераті та 32 наукових працях (26 – одноосібних), з них – 7 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК України, 15 статей у закордонних фахових наукових виданнях, 14 з яких реферуються наукометричною базою Scopus, 10 робіт – у матеріалах з'їздів, конференцій. Аналіз опублікованих праць свідчить, що основні положення дисертації викладені в них повністю і не повторюються.

Автореферат оформлений відповідно до основних вимог ДАК України і цілком відображає структуру і зміст дисертаційної роботи.

#### **8. Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення**

Дисертація є самостійним завершеним науковим дослідженням, яке в цілому можна оцінити позитивно. Принципових недоліків щодо структури, змісту, оформлення, обсягу, науково-теоретичного та практичного значення,

висновків представлена дисертаційна робота немає, проте є окремі зауваження:

1. У тексті дисертації виявляються поодинокі стилістичні та друкарські помилки, не зовсім вдалі вислови (наприклад: «розсмоктування кістки» замість «резорбція кістки», «протягом» замість «впродовж» тощо).
2. Цифрові дані результатів власних досліджень доцільно було б максимально представити у таблицях або у графічному зображенні, не перевантажуючи цифрами текст, що значно полегшило б і зробило більш наочним їх аналіз.
3. При великій кількості цифрового матеріалу в тексті дисертації, у висновках фактичний цифровий матеріал не представлений і вони мають декларативний характер.

Необхідно підкреслити, що вказані вище зауваження не носять принципового характеру і не впливають на значимість отриманих дисертантом результатів.

Крім того хотілося б почути відповідь на наступні запитання:

1. Чому для дослідження Ви обрали саме таку групу остеопластичних матеріалів, а ділянкою експерименту – діяфіз довгої кістки скелета?
2. Крім виду остеопластичного матеріалу, які ще чинники впливають на перебіг посттравматичної регенерації кістки? Чи брали до уваги їх вплив у Вашому експерименті?

Разом з тим, зазначені зауваження і дискусійні питання не принижують цінності й вірогідності наукових результатів, отриманих автором.

#### **9. Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці**

Результати, отримані Олексієм Володимировичем Кореньковим під час виконання дисертаційної роботи «Порівняльний морфологічний аналіз

динаміки загоєння дефекту діафізу довгої кістки скелета при імплантації в його порожнину кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів» суттєво розширюють сучасні уявлення щодо морфологічних характеристик та динаміки регенераторного процесу експериментального дефекту кістки залежно від імплантації в його порожнину різних остеопластичних матеріалів.

Отримані автором нові, оригінальні дані доцільно впровадити в навчальний процес вищих медичних навчальних закладів країни під час читання лекцій та проведенні практичних занять на кафедрах нормальної та патологічної анатомії, гістології, радіології та травматології і використати для написання монографій, підручників, посібників із вищезазначених навчальних дисциплін.

#### **10. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам**

Побудова дисертації в цілому, послідовність викладення матеріалу, стиль написання дозволяють оцінити роботу як закінчену наукову працю, яка вирішує актуальну наукову проблему щодо з'ясування морфологічних характеристик і рейтингу показників динаміки регенераторного процесу експериментального дефекту діафізу довгої кістки скелета залежно від імплантації в його порожнину різних кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів, що використовуються для протезування кісткових дефектів у сучасній травматології. Актуальність теми, наукова новизна і обґрунтованість одержаних результатів дозволяють вважати, що дисертація Коренькова Олексія Володимировича «Порівняльний морфологічний аналіз динаміки загоєння дефекту діафізу довгої кістки скелета при імплантації в його порожнину кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів» повною мірою 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

присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю  
14.03.01 – нормальна анатомія.

Офіційний опонент  
завідувач кафедри  
оперативної хірургії з топографічною анатомією  
Львівського національного медичного університету  
імені Данила Галицького МОЗ України,  
доктор медичних наук, професор



З.З. Масна

Підпис професора З.З.Масної засвідчую

Вчений секретар  
Львівського національного медичного університету  
імені Данила Галицького МОЗ України



С.П.Ягело