ВІДЗИВ

офіційного опонента доктора медичних наук, завідувача кафедри патологічної анатомії з секційним курсом ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України професора Старченка Івана Івановича 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 в 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 теми дисертації

В сучасних умовах, в травматологічній практиці значна кількість оперативних втручань виконується з використанням кістково-пластичних матеріалів. Під час подібних операцій у лікаря майже завжди може виникає питання, як обрати той чи інший препарат для лікування втраченої або зруйнованої кісткової тканини. При цьому, доволі часто доводиться стикатися з численними повідомленнями і публікаціями рекламного характеру, значна кількість яких перешкоджає об'єктивній оцінці позитивних і негативних властивостей якого-небудь препарату або методу.

На жаль, часом традиційні способи лікування, які давно довели свою ефективність, виявляються незаслужено відсунуті на другий план, а остеопластичні матеріали нового покоління, що володіють певними реальними перевагами, недостатньо широко впроваджуються в клінічну практику, у той час як вирішальним чинником стає агресивність маркетингових програм тих чи інших фірм. Як наслідок, є очевидна нестача незалежних експертних оцінок, з яких можна було б почерпнути реальні відомості «за» і «проти» про той чи інший кістково-пластичний препарат, перш ніж застосовувати його в конкретній клінічній ситуації. При цьому можна зазначити, що морфологічні характеристики впливу остеопластичних матеріалів на загоєння кісткових

дефектів по праву можуть займати одні з передових позицій подібних експертиз.

До основних морфологічних критеріїв оцінки кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів можна віднести такі, як безпеку і біосумісність, характер взаємодії з тканинами регенерату, вплив на механічні, денситометричні характеристики формуючого регенерату кістки, а також динаміку, швидкість резорбції у ділянці дефекту і заміщення кістковою тканиною регенерату. При цьому слід зазначити, що наукові праці, які присвячені дослідженню динаміки резорбції та заміщенню кістковою тканиною регенерату одних з найвідоміших кальцій-фосфатних матеріалів, таких, як β-трикальційфосфат, природний гідроксилапатит, β-трикальційфосфат/гідроксилапатит, колаген/гідроксилапатит, базуються лише на поодиноких морфометричних дослідженнях. Останні були проведені в експериментах на губчастих кістках та кістах черепа, і для деяких комерційних препаратів зовсім не проводились на компактній кістковій тканині. Крім того, за даними наукової літератури, кальцій-фосфатні матеріали здатні піддатися повній резорбції і заміщенню кістковою тканиною, але час, за який це відбувається, дуже варіабельний і становить від декількох місяців до декількох років. Така розбіжність даних може створювати для лікаря-практика певні труднощі, оскільки він не до кінця може зрозуміти, який час кальцій-фосфатний матеріал може утримувати стабільність об'єму дефекту і за який час він буде замінений кістковою тканиною регенерату. Також зазначу, що успішне лікування дефектів кісток вважається не тільки при повному відновленні структури, але й механічних характеристик ушкодженої кістки. Однак наявні у науковій літературі дані про твердість і жорсткість ділянок імплантації кальцій-фосфатних матеріалів здебільшого отримані в експериментах на кістках черепа та губчастих кістках і в один термін спостереження. При цьому інформація про вплив деяких комерційних кальцій-фосфатних матеріалів на показники твердості і жорсткості сформованого регенерату у науковій літературі зовсім відсутня, а для інших препаратів установлені механічні показники мають значну розбіжність. Інформація щодо порівняльного впливу різноманітних за

складом, походженням, виробником і геометричною формою кальцій-фосфатних препаратів на динаміку загоєння дефекту компактної кісткової тканини і на динаміку змін його механічних, денситометричних характеристик у науковій літературі також відсутня.

Таким чином, з огляду на викладене вище виконані автором дослідження слід вважати актуальними та такими що направлені на вирішення завдань як практичної охорони здоров'я, так і теоретичної медицини.

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

Дисертація виконана згідно з планом науково-дослідних робіт Сумського державного університету і є самостійним фрагментом науково-дослідної теми: «Закономірності вікових і конституціональних морфологічних перетворень внутрішніх органів і кісткової системи за умов впливу ендо- і екзогенних чинників і шляхи їх корекції» (№ держреєстрації 0113U001347). Тему дисертації було затверджено вченою радою Сумського державного університету (витяг з протоколу засідання № 5 від 11.02.2016 року) та експертною проблемною комісією МОЗ та НАМН України «Морфологія людини» (витяг з протоколу засідання № 12/1 від 13.12.2016 року).

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

Дисертантом вперше, в експерименті, проведено дослідження динаміки регенераторного процесу експериментального дефекту діафізу довгої кістки скелета, установлено порівняльний вплив на цей процес 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».

Установлено, що β-ТКФ-б (β-трикальційфосфат (β-ТКФ) у формі блока (б)) у ділянці дефекту забезпечує специфічність геометричної форми кісткової тканини регенерату.

З використанням растрової електронної мікроскопії продемонстрована будова клітинних елементів кісткової тканини регенерату, що сформувалася в умовах знаходження в порожнині дефекту кістки кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів.

Установлена динаміка роздрібнення кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів тканиноспецифічними структурами регенерату в дефекті діафізу довгої кістки скелета.

Визначений рейтинг із найбільшої швидкості резорбції остеопластичного матеріалу і його заміни кістковою тканиною регенерату, який очолює ділянка з імплантованим 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)), а потім β-ТКФ-б з β-ТКФ-г (β-трикальційфосфат (β-ТКФ) у формі гранул (г)), СГА-β-ТКФ-NMП-п (біфазний кальцій-фосфатний матеріал з синтетичного гідроксилапатиту (СГА), β-трикальційфосфату (β-ТКФ) і N-метил-2-піролідону (NMП) 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.

Установлено, 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-NMП-п, а на 30-ту добу – Кол-СГА-Г-г з β-ТКФ-г, ПГА-г з β-ТКФ-б і СГА-β-ТКФ-NMП-п.

Експериментально встановлено, що абсолютна оптична щільність, мікротвердість і модуль Юнга ділянки імплантації СГА-β-ТКФ-NMП-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.

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-NMП-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-NMП-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-NMП-п і Кол-СГА-Г-г вони суттєвої різниці не мають.

Установлено, що ПГА-г забезпечує високі та стабільні денситометричні, механічні властивості ділянки дефекту компактної кісткової тканини з відсутністю достовірних ознак його резорбції, а СГА-β-ТКФ-NMП-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 імплантованим 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.

Відповідно наукові положення та висновки, які сформульовані на підставі проведеного дослідження та отриманих результатів, теж характеризуються науковою новизною.

4. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

Результати роботи 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 діафізу довгої кістки скелета. Дисертаційне дослідження довело, 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.

Результати досліджень упроваджені у науково-педагогічний процес на кафедрі патологічної анатомії, анатомії людини, гістології та ембріології, клінічної анатомії та оперативної хірургії низки вищих медичних навчальних закладів України, а також у лабораторії морфології сполучної тканини ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України».

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

Дисертаційна робота Коренькова О. В. виконана з використанням сучасних морфологічних методів досліджень на достатній для статистичного аналізу кількості експериментального матеріалу. Усі використані методики є загальновизнаними та такими, що знайшли використання у наукових дослідженнях медико-біологічного спрямування як в Україні так і за кордоном. Крім того, застосовані у роботі методики та експериментальна модель адекватні вирішенню завдань дисертації. З методичної точки зору, дисертація виконана правильно, а сформульовані автором положення, висновки і практичні рекомендації є логічним наслідком результатів власних досліджень. Статистичну обробку даних проведено в повному обсязі, їх вірогідність не викликає сумнівів.

6. Структура та обсяг дисертації

Дисертація написана державною мовою, побудована за стандартним зразком, за обсягом і змістом відповідає вимогам, що висуваються до

дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора наук. Дисертаційна робота складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалу і методів дослідження, результатів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, бібліографічного списку використаної літератури (249 літературних джерел) і трьох додатків. Дисертаційна робота викладена на 376 сторінках друкованого тексту (основний текс розміщений на 265 сторінках, 11 авторських аркушів), ілюстрована 181 рисунком, та 3 таблицями. Текс дисертації як за змістом, так і редакційно викладено та оформлено якісно. Назва роботи повністю відповідає меті та основному змісту дисертації. Викладення основних положень за стилем та термінологію заслуговує позитивної оцінки.

7. Характеристика розділів роботи

Згідно з наказом Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017 № 40 «Про затвердження вимог до оформлення дисертації» дисертаційна робота Коренькова О. В. починається з анотації, ключових слів і списку публікацій за темою дисертації, які написані державною та англійською мовами. В анотації стисло представлені основні результати дослідження із зазначенням наукової новизни і практичного значення.

У вступі, який викладений на 10 сторінках, дисертант обґрунтовує актуальність обраної теми, її зв'язок з науковою темою кафедри морфології Сумського державного університету, аргументовано визначає мету і завдання дослідження, наукову новизну і практичне значення отриманих результатів дослідження, наводить кількість наукових праць, у яких опубліковані основні наукові результати дисертації, і кількість наукових праць, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації.

Розділ «Огляд літератури» викладений на 44 сторінках, що становить 16,6 % від основного тексту дисертації. У першому, другому, третьому підрозділах автор наводить відомості про ксено-, авто-, ало- і брефоматеріали у кістково-пластичній хірургії, про використання біогенних і біосумісних остеопластичних матеріалів у кістково-пластичній хірургії, а також про

оптимізацію репаративного остеогенезу за допомогою кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів. У четвертому підрозділі дає характеристику процесу ремоделювання кісткової тканини і детально описує основні його складові. Усі підрозділи логічно пов'язані між собою і написані цікаво для читання.

У розділі «Матеріал і методи дослідження», який займає 19 сторінок, подано схему та дизайн експерименту, описані кальцій-фосфатні остеопластичні матеріали та методи дослідження, що були використані в експерименті. Усі процедури на тваринах 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). Кількість об'єктів та їх розподіл на групи є достатнім. У дисертаційній роботі був використаний комплекс сучасних методів дослідження – метод комп'ютерної томографії, растрової електронної мікроскопії, гістологічного дослідження, морфометричного аналізу, динамічного мікроідентування, статистичної обробки даних. Використані методи цілком дозволяють установити морфологічні характеристики і рейтинг показників динаміки регенераторного процесу експериментального дефекту діафізу довгої кістки скелета залежно від імплантації в його порожнину різних кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів.

Розділ «Результати власних досліджень» викладений на 162 сторінках і складається з 6 підрозділів. У першому підрозділі автор описує загоєння експериментального дефекту діафізу стегнової кістки під кров'яним згустком, у другому – загоєння кісткового дефекту після імплантації в його порожнину β-трикальційфосфату у формі блока, у третьому – 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, у четвертому – загоєння кісткового дефекту після імплантації в його порожнину β-трикальційфосфату у формі гранул, у п'ятому – загоєння кісткового дефекту

після імплантації в його порожнину природного гідроксилапатиту з губчастої речовини трубчастої кістки корів у формі гранул, у шостому – загоєння кісткового дефекту після імплантації в його порожнину біфазного кальцій-фосфатного матеріалу з синтетичного гідроксилапатиту, β-трикальційфосфату і N-метил-2-піролідону у формі пасти. Процес загоєння експериментального дефекту діафізу стегнової кістки у кожному підрозділі дисертаційної роботи описаний у чотири терміни (15-та, 30-та, 60-та і 120-та доба), ілюстровані якісними електронними сканограмами, мікрофотознімками і комп'ютерними томограмами. У кінці кожного підрозділу автор наводить узагальнення власних досліджень, а у кінці розділу посилається на свої наукові публікації.

Розділ IV «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» викладений на 46 сторінках. У ньому дисертант провів ретельний аналіз та обґрунтування отриманих результатів, порівнює вплив досліджуваних кальцій-фосфатних матеріалів на динаміку змін денситометричних, морфометричних, механічних показників у ділянці їх імплантації, установлює рейтинг досліджуваних показників, отримані результати порівнює з даними інших вітчизняних і іноземних авторів. Цей розділ дисертаційної роботи містить 21 діаграму, що покращує сприйняття наведеного цифрового матеріалу.

Висновків у дисертації 9, вони повністю відповідають поставленим завданням і узагальнюють отриману під час дослідження інформацію. Автор наводить чотири практичні рекомендації щодо подальшого застосування результатів дослідження.

Список використаної літератури, наводиться автором після кожного відповідного розділу, загалом містить достатню кількість вітчизняних і іноземних джерел з тематики дисертації.

У додатках дисертації наведено таблиці з цифровим матеріалом, акти впровадження отриманих результатів у науково-педагогічний процес на кафедрах морфологічного профілю низки вищих медичних навчальних закладах України, у лабораторії морфології сполучної тканини ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України», а також список публікацій здобувача за темою дисертації та відомості про апробацію

результатів дисертації із зазначенням назви конференції, конгресу, місця, дати проведення і форми участі.

8. Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті

За темою дисертаційного дослідження опубліковано 32 наукові роботи (26 одноосібно), зокрема 22 статті, з яких 7 статей – у наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК України, 15 статей – у закордонних фахових наукових виданнях (14 з яких реферуються наукометричною базою Scopus), 10 тез – у матеріалах з'їздів, конференцій. Опубліковані наукові праці разом з авторефератом повністю відображають основний зміст дисертації.

9. Ідентичність змісту автореферату й основних положень дисертації

Автореферат містить усі положення дисертації і у структурному й змістовному відношенні відповідає вимогам щодо докторських дисертацій.

10. Матеріали для наукової дискусії. Питання, пропозиції та зауваження

Принципових недоліків щодо змісту, структури, обсягу, оформлення, науково-теоретичного та практичного значення, висновків представлена дисертаційна робота не має, проте є окремі зауваження:

1. Не вірним є твердження у III розділі роботи «Сполучна тканина була побудована з фібробластів, колагенових волокон і судин. Якщо говоримо з чого складається тканина, то з клітин (а в сполучній тканині наявні не тільки фібробласти), міжклітинної речовини в якої розрізняють основну речовину і фібрилярний компонент.
2. На сторінці 207 має місце не зовсім вдалий вислів: «…остеогенних клітин, які утворювали вогнища фібро- и остеогенезу».
3. В розділі «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» є повторне перерахування методів дослідження, що вже було викладено у відповідному розділі.

4. У підписах до рис. 3.3 не зовсім вдало зазначено: відсоткове співвідношення тканиноспецифічних структур регенерату в дефекті стегнової кістки щура контрольної групи на 15-ту добу експерименту. Краще зазначити - тканинних складових, або різних тканин.

5. Розділ «Результати власних досліджень» який викладений на 162 сторінках і складається з 6 підрозділів, досить великий за об'ємом, його було би доцільно розділити на 3-4 окремих розділів власних досліджень.

Також у процесі рецензування виникли наступні запитання для дискусії:

1. На 30-ту добу експерименту в ділянці дефекту кісток тварин контрольної групи Ви визначали пластинчасту і грубоволокнисту кісткову тканину – чи виділяється у загальноприйнятих гістологічних класифікаціях грубоволокниста кісткова тканина?

2. На сторінці 304 Вашої роботи має місце вислів: ….остеогенні клітини мали кулясту, веретеноподібну, витягнуту, сплющену форму, а їх розмір (4–8 мкм) був дещо меншим за остеобласти та остеоцити (10–15 мкм). Що Ви маєте на увазі під терміном «остеогенні клітини», якщо це не остеоцити і не остеобласти?

11. Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Коренькова Олексія Володимировича на тему «Порівняльний морфологічний аналіз динаміки загоєння дефекту діафізу довгої кістки скелета при імплантації в його порожнину кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів» є завершеною науково-дослідною працею, яка містить наукові положення та науково обґрунтовані результати проведених безпосередньо автором досліджень у медичній галузі науки, що вирішують важливу наукову проблему, а саме: установлення морфологічних характеристик і 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.

Дисертація повністю відповідає вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів» постанови Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 (зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів № 656 від 19.08.2015 року та № 1159 від 30.12.2015 року), а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.01 – нормальна анатомія.

Офіційний опонент:
завідувач кафедри патологічної анатомії
з секційним курсом ВДНЗ «Українська
медична стоматологічна академія» МОЗ України
доктор медичних наук, професор І. І. Старченко

Підпис професора Старченка І.І. засвідчую.

Вчений секретар, доцент В.Л. Філатова