

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук професора Пикалюка Василя Степановича на дисертаційну роботу Войценко Костянтина Івановича «Морфологічні особливості структурних компонентів колінного суглоба на різних термінах опіоїдного впливу» представлену для офіційного захисту в спеціалізовану вчену раду Д 55.051.05 при Сумському державному університеті для здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.01 – нормальна анатомія

1. Актуальність обраної теми дисертації.

Основною робочою системою людського організму, яка забезпечує його опору та локомоцію, є скелет. Опорно-руховому апарату, окрім чисто механічних функцій, притаманні біологічні з високою інтенсивністю обмінних процесів. Морфологічно скелет являє собою постійний симбіоз кісткової, хрящової та сполучної тканин. При цьому хрящ формує дві унікальні анатомо-гістологічні структури – суглобовий (епіфізарний) хрящ та зону росту (метаепіфізарний хрящ). І якщо ростова зона кістки є провізornoю структурою, яка виконавши свою функціональну роль осифікується, то суглобовий хрящ, будучи обов'язковим структурним компонентом перервних з'єднань, – суглобів, відіграє визначальну роль у функціонально-рухових можливостях скелету протягом життя. Він чутливий і залежний не тільки від біомеханічних характеристик суглоба, демонструючи місцеву локальну реакцію на регіональні умови функціонування, а й є своєрідним морфологічним індикатором впливу екзогенних та ендогенних факторів різної етіології та інтенсивності на організм в цілому. Одним із таких ендогенних чинників є вживання людиною з терапевтичною чи іншою метою фармпрепаратів різних біохімічних груп, у тому числі і опіоїдів. Тому рецензована дисертаційна робота, яка виконана в рамках плану наукових досліджень Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького і є частиною двох науково дослідних тем кафедри нормальної анатомії, може бути охарактеризована як актуальна та практично значима.

2. Ступінь обґрунтованості положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність і новизна, повнота викладення в опублікованих працях.

Обґрунтованість та достовірність наукових положень, висновків та рекомендацій не викликає сумнівів, базуючись на адекватності заявленої мети та завдань дисертації, використаному дизайну експерименту і методів дослідження.

Для досягнення поставленої мети та завдань проведено експеримент на 127 білих лабораторних безпородних щурах самцях віком від 4,5 до 7,5 місяців масою 80 – 135 грам. Піддослідні тварини розподілені на вісім груп: 1 – контрольна (15 тварин) і 7 експериментальних (з 2 по 8) по 16 тварин. Піддослідні групи з другої по сьому склали тварини, які зазнали опіоїдного впливу різного за тривалістю та отриманою дозою. Щурі восьмої групи шість тижнів отримували ОВ, після чого два тижні знаходилися в реабілітаційних умовах. У кожній із семи експериментальних груп три тварини слугували інтактним контактним контролем.

У ході дослідження поєднано комплекс сучасних та класичних макро-мікроскопічних, гістоморфометричних та ультраскопічних морфологічних методик з дотриманням основного структурного макро-мікроскопічного принципу анатомії: організм – орган – тканина – клітина – органоїд. Усі використані технічні засоби і прилади пройшли метрологічний контроль. Для виявлення впливу тривалості та дози ОВ був використаний метод статистичної обробки цифрових величин на достовірність.

У дисертаційній роботі вперше на експериментальному матеріалі комплексно досліджено особливості суглобового хряща дистального епіфізу стегна та проксимального епіфіза великої гомілкової кістки щура в умовах змодельованого опіоїдного впливу різної тривалості та інтенсивності.

Результати дисертаційного дослідження апробовані на 5 наукових конгресах та конференціях міжнародного та всеукраїнського рівнів, оприлюднені в 15 публікаціях, з них 11 - журнальні статті у вітчизняних та зарубіжних фахових виданнях з різним рівнем цитування в наукометричних базах, 5 тез у збірниках наукових конференцій, що свідчить про актуальність наукового дослідження та вагомість отриманих результатів.

3.Теоретичне і прикладне значення результатів дослідження. Рекомендації щодо подальшого використання в практиці.

У дисертаційній роботі вперше, використовуючи комплекс морфологічних макро- мікро-ультраскопічних методів дослідження, простежено в експерименті і описано особливості структури суглобового хряща з морфометричною характеристикою його складових в залежності від тривалості та інтенсивності змодельованого опіоїдного впливу. На основі відтвореної експериментальної моделі ОВ проведено порівняльний аналіз морфометричних характеристик хрящового покриття дистального епіфіза стегнової та проксимального епіфіза великогомілкової кісток щурів в нормі та через 1 – 6 тижнів хронічного експериментального опіоїдного контакту та після двотижневого періоду реабілітації. Отримані експериментальні результати важливі для побудови теоретичних основ функціональної хондроостеології та викличуть практичний інтерес у ортопедів, клінічних фармацевтів, наркологів.

Отримані результати впроваджено в науковий та освітній процес морфологічних кафедр медичних ЗВО Ужгорода, Полтави, Тернополя, Запоріжжя, Харкова, Вінниці, Чернівців, Сум, Івано-Франківська.

4.Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому та ідентичності змісту автореферату й основних положень дисертації.

Наукове дисертаційне дослідження викладене на 208 сторінках комп'ютерного тексту, з яких 143 сторінки становить основний зміст. Містить

в собі анотації англійською та українською мовами, вступ, огляд літератури, матеріали і методи дослідження, 3 розділи власних спостережень, аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновки, список використаних літературних джерел (331 найменувань), додатки. Робота містить 65 рисунки і 5 таблиць, 5 діаграм. Бібліографічний опис літературних джерел і додатки викладено на 46 сторінках. Структура дисертації класична.

У двомовній **анотації** реферативно викладені основні положення дисертаційної роботи.

У **вступі** відображені актуальність тематики, зв'язок з науковими планами та темами ДНЗ, мета та завдання дослідження, об'єкт, предмет та використані методи спостереження, висвітлені наукова новизна, практичне значення отриманих результатів, особистий внесок здобувача, апробація та публікації, структура та обсяг дисертації.

У **першому розділі** автором представлений аналітичний огляд літературних джерел на 22 сторінках тексту, який має два підрозділи. В них проаналізовані статистичні дані щодо частоти ураження структур опорно-рухового апарату, їх нозологія, ймовірні механізми ураження. Окремим підрозділом висвітлені сучасні методи діагностики структурних поразень опорно-рухового апарату. В кінці розділу автор робить акцент на положеннях, що потребують подальшого вивчення. Огляд закінчується резюме, в якому підсумовуються результати ознайомлення з літературними першоджерелами і аргументується актуальність проведення дисертаційного дослідження.

У **другому розділі** «Матеріали і методи дослідження», який викладений на 11 сторінках у двох підрозділах, описаний дизайн проведеного дослідження, акцентована увага на методах, які використовувалися у роботі: макроскопічні, гістологічні, електронно-мікроскопічні спектральний аналіз та статистичні. Приведена таблиця розподілу експериментальних груп та

кількість тварин у підгрупах, подана схема введення препарату «налбуфін» експериментальним тваринам.

Третій розділ роботи містить результати власних наукових спостережень. Він представлений 3 самостійними підрозділами дисертації. Підрозділ 3.1 на 15 сторінках містить результати власних спостережень морфології колінного суглоба інтактних тварин. Описані структурні компоненти колінного суглобі щура в нормі, розглянута мікроструктурна та ультраструктурна характеристика та морфометричні показники суглобового хряща дистального епіфіза стегнової та проксимального епіфіза великогомілкової кісток. У підрозділі 3.2 розглянута морфологічна та морфометрична характеристика структурних компонентів хрящового покриття суглобових поверхонь колінного суглоба щурів при опіоїдному впливі на різних етапах експерименту. В підрозділі 3.3 автор описує динаміку змін суглобового хряща колінного суглоба після відміни опіоїдного препарату. Розділ ілюстрований рисунками мікро- та ультраскопічних препаратів з різними методиками профарбування, що дає можливість аналізувати структуру суглобового хряща, клітинний склад, міжклітинний матрикс. Якісні характеристики доповнені морфометрією товщини хряща епіфізів колінного суглоба.

Кожен підрозділ третього розділу закінчується логічними підсумовуючими висновками та списком власних публікацій.

Четвертий розділ дисертації, на 24 сторінках, присвячений аналізу та узагальненню отриманих результатів. Він побудований аналогічно структурі власних спостережень. Дисертант намагається інтегрувати та аналізувати отримані результати власних спостережень, використаного комплексу методів вивчення структурних змін епіфізарного суглобового хряща епіфізів колінного суглоба на різних етапах хронічного експерименту з екзогенним введенням опіоїдного препарату, порівнюючи отримані результати з віковою нормою. Дисертант намагається виявити тенденції чи закономірності в

структурних змінах суглобового хряща корелюючи їх з терміном введення і отриманою дозою препарату. Аналізується восьма група експерименту, у якій тварини пройшли двотижневий реабілітаційний період. Автор намагається інтерпретувати власні результати в конструктивному порівнянні з даними літературних джерел інших авторів. На жаль, у розділі відсутні інтегруючі діаграми чи графіки, які полегшили б аналіз отриманих результатів. В кінці розділу не приведені власні публікації.

Висновки в кількості 9 структуровані у відповідності до задекларованих завдань, підсумовуючи результати дисертаційного дослідження, їх достовірність та об'єктивність аргументовані статистичними характеристиками. Бажано було б більш логічно їх структурувати, об'єднавши, наприклад 8 та 9, 4 з 5 та 6.

Практичні рекомендації не подані.

Список використаних 331 наукових літературних першоджерел вітчизняних та зарубіжних авторів представлений по мірі цитування та посилань в дисертації і сягає за глибиною дослідження останні два десятиліття. Зауважую, що у ньому надто низький відсоток публікацій за останні п'ять років.

У **додатках** на 17 сторінках автором представлені список публікацій здобувача (11 позицій), відомості про апробацію дисертації, акти впровадження результатів дисертаційного дослідження. На жаль відсутні первинні матеріали роботи у вигляді таблиць з результатами статистичної обробки цифрових параметрів.

Автореферат відображає основні розділи та зміст дисертації, її аргументовані положення, висновки, оформлений відповідно до існуючих вимог. Але автореферат морфологічної роботи не містить жодної ілюстрації і носить чисто описовий характер.

5. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації.

1. Назва дисертації ширша від фактично отриманого результату.
2. При описанні складових колінного суглобу випав надколінок. Дисертанту варто було використати остеометричні характеристики епіфізів формуючих кісток суглобу. Відсутні біометричні параметри маси тіла тварин протягом експерименту.
3. Описуючи структурні компоненти суглоба, необхідно дотримуватися єдиних номенклатурних термінів: дистальний та проксимальний епіфізи (а не кінці), суглобовий епіфізарний хрящ, метаепіфізарна зона росту.
4. Проводячи морфометрію суглобового хряща, автор обмежився одним параметром, проігнорувавши можливості об'ємних, співвідносних, площинних характеристик. Його варто було б характеризувати за епіфізарнотопографічними ознаками (вирости, суглобові поверхні).
5. Хотілося б почути від дисертанта трактування терміну «територіальний і міжтериторіальний матрикс».
6. Не розшифрована статистична методика з термінологією «ящики з вусами». Звучить дуже екзотично.
7. Термін два тижні для репаративної регенерації суглобового хряща явно недостатній. Варто було б термін спостереження продовжити на два – чотири тижні. Для реального результату стимуляції репаративного хондрогенезу варто було використати реальний клінічний хондропротекторний препарат.
8. Хотілося б знати, що за «дом'язовий метод введення фізіологічного розчину» використав автор? Є методи введення розчинів підшкірний, внутрішньом'язовий та внутрішньосудинний.
9. При описанні структури міжклітинного матриксу ймовірних механізмів пошкодження клітин (апоптоз, деструкція, дистрофія) варто було

більш фундаментально опиратися на результати власних гістохімічних досліджень і провести додаткові імуноферментні реакції.

В якості наукової дискусії хотілося б почути від дисертанта відповіді на питання, які виникли в ході опонування:

1. Як відрізняються морфофункціональні характеристики колінного суглоба щура і людини? Чим вони обумовлені? Чи можна отримані результати екстраполювати на людський організм?

2. Проаналізувавши методику експериментального моделювання хронічного опіоїдного впливу, виникає необхідність пояснення її суті. Адже, хронічний вплив проявляється в результаті довготривалого контакту з мінімальним (значно нижчим ЛД50) дозами діючої речовини, яка ще й здатна акумулюватися в організмі (як правило). До слова: хрящ, як і губчата кістка, паренхіма печінки, нирки є активним накопичувачем екзогенних хімічних сполук. Виникає запитання: «Який механізм впливу опіоїдного апарату був основним при такій прогресивній шкалі його введення, зробивши поправку на депонуючі задатки організму, і чи достатнім є двотижневий період реабілітації, щоб хоча б частково нівелювати негативний вплив опіоїдів без використання хондропротекторів?»

6. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Войценко Костянтина «Морфологічні особливості структурних компонентів колінного суглоба на різних термінах опіоїдного впливу», яка представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.01- нормальна анатомія, є самостійною науковою працею, в якій зроблена спроба теоретичного узагальнення актуальної наукової проблеми встановлення закономірностей морфофункціональної реакції колінного суглобового хряща на екзогенний вплив опіоїдного препарату «налбуфін».

більш фундаментально опиратися на результати власних гістохімічних досліджень і провести додаткові імуноферментні реакції.

В якості наукової дискусії хотілося б почути від дисертанта відповіді на питання, які виникли в ході опонування:

1. Як відрізняються морфофункціональні характеристики колінного суглоба щура і людини? Чим вони обумовлені? Чи можна отримані результати екстраполювати на людський організм?

2. Проаналізувавши методику експериментального моделювання хронічного опіоїдного впливу, виникає необхідність пояснення її суті. Адже, хронічний вплив проявляється в результаті довготривалого контакту з мінімальним (значно нижчим ЛД50) дозами діючої речовини, яка ще й здатна акумулюватися в організмі (як правило). До слова: хрящ, як і губчата кістка, паренхіма печінки, нирки є активним накопичувачем екзогенних хімічних сполук. Виникає запитання: «Який механізм впливу опіоїдного апарату був основним при такій прогресивній шкалі його введення, зробивши поправку на депонуючі задатки організму, і чи достатнім є двотижневий період реабілітації, щоб хоча б частково нівелювати негативний вплив опіоїдів без використання хондропротекторів?»

6. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Войценко Костянтина «Морфологічні особливості структурних компонентів колінного суглоба на різних термінах опіоїдного впливу», яка представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.01- нормальна анатомія, є самостійною науковою працею, в якій зроблена спроба теоретичного узагальнення актуальної наукової проблеми встановлення закономірностей морфофункціональної реакції колінного суглобового хряща на екзогенний вплив опіоїдного препарату «налбуфін».

Рецензована дисертація в основному відповідає вимогам п.11 «Порядку присудження наукових ступенів» Постанови Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року №567 щодо кандидатських дисертацій з подальшими змінами та доповненнями, а її автор Войценко Костянтин Іванович заслуговує присвоєння наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.01 - нормальна анатомія.

Завідувач кафедри анатомії людини
Східноєвропейського національного
університету імені Лесі Українки
доктор медичних наук професор

В.С. Пикалюк



Підписую
засвідчую
вчений секретар університету
*12 10 2019 р.

Пикалюк В.С.
Пикалюк В.С.