

## В І Д Г У К

на дисертаційну роботу Лу Чжоу «Можливості використання матеріалів на основі вуглецю для заповнення кісткових порожнин (експериментальне дослідження з клінічною апробацією)» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Актуальність теми. Тема цієї дисертаційної роботи є актуальною, так як штучні та синтетичні біоматеріали займають міцні позиції в ортопедії і травматології. Використання штучних і синтетичних біоматеріалів є альтернативою автотрансплантації, оскільки під час проведення хірургічного лікування відсутня необхідність отримання автотрансплантата, що скорочує тривалість втручання. Оскільки проблема розроблення й дослідження нових штучних і синтетичних біоматеріалів обумовлена різноманітними високими вимогами, вона не втрачає своєї актуальності, триває пошук біоматеріалів і створення імплантатів, які наближалися б за властивостями до кісткової тканини. Однією з таких розробок є створення та впровадження в практику ортопедії і травматології імплантатів на основі вуглецю, які мають достатній запас механічної міцності та з яких можливо виготовляти ендопротези різної форми й розміру, проводити радіотерапію після екстирпації пухлини або електростимуляцію для підвищення репаративних процесів після перелому.

Така ситуація потребує подальших медико-біологічних досліджень щодо вивчення поведінки в кістці штучних і синтетичних біоматеріалів.

Зв'язок роботи з науковими темами. Дослідження проведене в межах науково-дослідних робіт Державної установи «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М.І. Ситенка Національної академії медичних наук України» та договору про науково-практичне співробітництво між Харківською медичною академією післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України та Державною установою «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М.І. Ситенка Національної академії медичних наук України» («Розробити нові та удосконалити існуючі методики алокомпозитного ендопротезування при лікуванні хворих з пухлинами довгих кісток»); шифр теми ЦФ.2014.4.НАМНУ, держреєстрація № 0114U003018. У межах теми автором

проведені експериментальні дослідження на тваринах, проаналізовані результати метаболічного стану організму і регенерації кістки після імплантації в кісткові дефекти різних форм вуглецевого біоматеріалу).

Мета роботи - оцінити ефективність нових видів вуглецевих біоматеріалів для обґрунтування можливості їх використання в ортопедії і травматології для заповнення кісткових порожнин.

Завдання дослідження порушують всі основні позиції, які впливають із мети роботи, та орієнтують на покрокове досягнення цієї мети.

Особиста участь автора в отриманні наукових результатів, викладених у дисертації.

Дисертант спільно з керівником сформулював мету і завдання роботи, самостійно проаналізував наукову літературу з досліджуваної проблеми. Автор брав участь у проведенні експериментальних досліджень на тваринах і аналізі отриманих результатів. Наукові дослідження виконані в Державній установі «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М.І. Ситенка НАМН України»: експериментальні – з моделювання дефекту кістки у тварин і аналіз культур фібробластів після їх культивування з вуглецевим біоматеріалом проведені в лабораторії експериментального моделювання за консультативної допомоги к.б.н. Малишкіної С.В.; гістологічні – в лабораторії морфології сполучної тканини за консультативної допомоги д.б.н., професора Дєдх Н.В.; біохімічні – у відділі клінічної діагностики та імунології за консультативної допомоги к.б.н. Леонтьєвої Ф.С.; біомеханічні – в лабораторії біомеханіки за консультативної допомоги наукового співробітника Карпінського М.Ю. Участь співавторів відображено в спільних наукових публікаціях.

Таким чином, не викликає ніякого сумніву особистий внесок здобувача у виконанні дисертаційної роботи.

Науковою новизною є теоретичне обґрунтування можливості використання як заміника кістки нового вуглецевого біоматеріалу щільної та повстиноподібної структури («Карбопон-22» на основі віскози). Отримано нові наукові знання про особливості регенерації, ультраструктурної організації клітин і

макромолекулярної організації органічного матриксу кісткової тканини в умовах імплантації в модельовані кісткові дефекти вуглецевого біоматеріалу «Карбопон-22».

Уперше виявлено, що новий повстиноподібний вуглецевий біоматеріал («Карбопон-22») не порушує репаративний остеогенез, сприяє формуванню повноцінної кісткової тканини з колагеном І типу, не викликає запальної реакції, не чинить токсичної дії на рівні тканин організму.

Доповнено наукові дані про те, ще резорбція вуглецевого біоматеріалу здійснюється макрофагами.

Практична значущість роботи заключається в розробленні і впровадженні в практику нового способу з обґрунтуванням для його використання в травматології та ортопедії як замітника кістки, а також для розробки диференційованого підходу до вибору виду (щільного або повстиноподібного) біоматеріалу «Карбопон-22» в конкретній клінічній ситуації. Повстиноподібний вуглець може бути рекомендований для заповнення «критичних» кісткових дефектів різної конфігурації. Щільний вуглецевий біоматеріал може бути використаний як у навантажуваних, так і в малонавантажених відділах скелета.

Позитивні результати експериментального дослідження щодо застосування вуглецевих біоматеріалів для заміщення кісткових дефектів стали основою для проведення клінічної апробації з використання вуглецевих біоматеріалів щодо заповнення порожнин у пацієнтів після видалення кіст.

Результати дослідження впроваджені в клінічну практику та лекційні курси кафедри травматології та ортопедії ДУ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», Закарпатської обласної клінічної лікарні ім. А. Новака, кафедри загальної хірургії з курсами травматології, оперативної хірургії та судової медицини ДВНЗ «Ужгородський національний університет», ТОВ «Клініка МОТОР СІЧ, ДУ«Інститут патології хребта та суглобів імені професора М.І. Ситенка НАМН України ».

Повнота викладення наукових положень, висновків і рекомендацій в опублікованих працях. Наукові положення та практичні результати всебічно

висвітлені у авторефераті та дисертації, узагальнені у висновках, викладені у 6 наукових роботах, серед яких 5 статей у фахових наукових спеціалізованих виданнях, 1 робота в матеріалах наукової конференції.

Основні положення дисертаційного дослідження з вичерпною повнотою викладено в опублікованих роботах. Результати досліджень також обговорені на наукових форумах різного рівня, в тому числі з міжнародною участю.

Структура дисертації. Дисертація представлена на 145 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, аналітичного огляду наукової літератури, опису матеріалу і методів дослідження, 7 розділів власних досліджень, висновків, додатків, списку використаних джерел із 94 джерел (із них 43 англomовні публікації). Робота містить 53 рисунки та 11 таблиць.

У вступі обґрунтовується актуальність теми дослідження, визначається мета, завдання роботи, відображається її зв'язок з науковими програмами, висвітлюється новизна та практична значущість роботи, наводяться відомості про особистий внесок автора, публікації за темою дисертації та структуру роботи.

В першому розділі, який присвячений аналітичному обзору літератури, проаналізовані уже проведені експериментальні дослідження та клінічні аспекти використання імплантів з вуглецевого біоматеріалу для остеосинтезу та заміщення кісткових порожнин. Аналізуються також не вирішені проблеми, які не дозволяють широко використовувати матеріали на основі вуглецю в клінічній практиці, які і є темою дослідження дисертації.

Другий розділ містить дані про матеріали та методи досліджень. Опис матеріалів та методів дозволяє зробити висновок про їх достатність, сучасність і адекватність завданням роботи.

Третій і четвертий розділи присвячені експериментально-біомеханічним дослідженням.

Результати цих досліджень оброблені статистичними методами. Отриманий матеріал чітко представлений у таблицях і добре ілюстрований.

Відповідно до дизайну дослідження біоматеріалів було вивчено можливість запально-алергічної дії «Карбопон-22» після імплантації в

підшкірну жирову клітковину. Результати морфологічних досліджень капсул, які утворилися навколо вуглецевих зразків, свідчать про відсутність запально-алергічної реакції компонентів підшкірної жирової клітковини (клітин і волокнистої стромы) на зазначені біоматеріали, їхню нетоксичність і біосумісність. Встановлено, що щільний і повстиноподібний вуглецевий біоматеріал, імплантований у дефекти «критичного» розміру, не викликає запальної реакції в параоссальних тканинах і не порушує репаративний остеогенез. У результаті морфометричного дослідження не встановлено достовірних відмінностей товщини стінок капсул у разі використання щільних та повстиноподібних зразків вуглецевого матеріалу. Запальної реакції і деструктивних порушень у капсулах і прилеглий сполучній тканині не зафіксовано.

Результати патоморфологічного дослідження, отримані в процесі вивчення внутрішніх органів щурів (печінки, нирок, лімфатичних вузлів, серця, селезінки) через 90 діб після підшкірної імплантації біоматеріалу на основі вуглецю, свідчать про відсутність ознак токсичної дії. Не зафіксовано в них також мікрочастинок вуглецю.

У тварин не виявлено ознак загальнотоксичної, гепатотоксичної та нефротоксичної дії. Значення окремих показників перебігу гострого запалення (вміст глікопротеїнів, гаптоглобіну) у щурів із введеними щільними і повстиноподібними зразками вуглецевого біоматеріалу нормалізувалися в коротші терміни, ніж у тварин і з незаповненим дефектом кістки.

Отримані результати свідчать, що разом з іншими біоматеріалами (корундовою і кальцій-фосфатною кераміками, кістковим цементом, полімерами на основі полілактиду і полігліколіду), які знайшли широке застосування в ортопедії для заміщення кісткових порожнин, синтетичний біоматеріал на основі вуглецю може бути використаний для пластики кісткових дефектів «критичного» розміру, без заміщення яких повноцінної регенерації не відбувається.

В дисертаційному дослідженні проведені також біомеханічні дослідження міцності стегнової кістки щурів на осьове навантаження. Дослідження препаратів

кісток щурів із дефектом, заповненим щільним або повстиноподібним біоматеріалом вуглецевим «Карбопон-22» довели, що біоматеріали витримують достатнє стискальнє навантаження та можуть бути використані для заміщення дефектів і порожнин кістки.

Позитивні результати експериментального дослідження щодо застосування вуглецевих матеріалів для заміщення дефектів кісток дали можливість провести клінічну апробацію повстиноподібного вуглецевого матеріалу «Карбопон-22». У результаті використання вуглецевого біоматеріалу для заміщення порожнин п'яткової кістки пацієнтів після видалення кіст виявлено оптимізацію репаративного остеогенезу, що відкриває перспективи для подальшого застосування цього матеріалу в ортопедії і травматології.

Принципових зауважень по суті роботи немає. Вона достатньо логічна, доказова і методологічна. Безперечно окрасою роботи є досконале проведення патоморфологічних досліджень. Треба зазначити, що матеріали цієї роботи корисні як для практичного використання, так і для подальшої науково-теоретичної розробки.

Висновки, а їх 7, відображують основні положення роботи.

При аналізі роботи у мене виникли деякі зауваження та питання.

1. Не дивлячись на цілий ряд посилань на літературні джерела, авторами яких є співробітники ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка НАМН України», в аналітичному обзорі літератури не достатньо, на мій погляд, визначена роль і значення інституту в вивченні даної проблеми.

В переліку літературних джерел відсутня фундаментальна праця, дисертація д.мед.н., проф. Грунтовського Геннадія Харлампієвича, хоча слід зазначити, що в даному переліку є монографія «Керамопластика в ортопедии и травматологии», написана з безпосередньою участю проф. Грунтовського Г.Х., але в ній основний аспект був зосереджений на клінічній частині дослідження.

2. Цілком зрозуміло використання результатів Ваших досліджень в науково-дослідних і педагогічних закладах. Поясніть, будь ласка, яким чином

результати цих досліджень використовувались в суцільно клінічних закладах, з яких є акти впровадження?

3. В експериментальній частині роботи Ви стверджуєте, що експериментальні дослідження були проведені на 157 тваринах віком 6 місяців. В тексті дисертації зазначено, що 55 тварин були використані з метою моделювання дірчастого дефекту і наступним заповненням у 40 тварин дефекту різним вуглецевим матеріалом, плюс контрольна група 15 щурів (без заповнення дефекту). Також Ви вказуєте, що у 12 щурів з метою виявлення токсичної дії вуглецевого матеріалу проводили підшкірну імплантацію матеріалу у 12 щурів (уже віком 3 міс.). Зрозуміло також використання 30 тварин в біомеханічних дослідженнях. Поясніть, будь ласка, з якою метою використовувалась решта тварин, чому тварини в цих дослідженнях різного віку? Чому не можна було використовувати вище зазначених тварин і для дослідження метаболізму?

4. Доцільно було б, на мій погляд, в спеціалізованому ортопедо-травматологічному журналі опублікувати оглядову статтю, в якій предоставити всі розділи Ваших досліджень, результати яких стали підґрунтям для клінічної апробації і подальшого широкого впровадження в клінічну практику.

Вказані питання є предметом дискусії, не є суттєвими, не зменшують цінність дисертаційної роботи та позитивну її оцінку.

## ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Лу Чжоу «Можливості використання матеріалів на основі вуглецю для заповнення кісткових порожнин (експериментальне дослідження з клінічною апробацією)» має високий науково-методологічний рівень. Використані у роботі методи дослідження: експериментальні, клінічні, рентгенологічні, рентгенометричні, морфологічні, біохімічні, статистичні є сучасними, адекватними та відповідають вирішенню поставлених завдань. Матеріали дослідження достатні для одержання достовірних результатів.

За своєю актуальністю, науковою новизною та практичною значимістю робота відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження ... », а здобувач гідний присудження наукового ступеня кандидата медичних наук.

Офіційний опонент

Завідувач кафедри травматології та ортопедії Харківського національного медичного університету МОЗ України  
доктор медичних наук, професор

Г.Г. Голка



Надійшов до  
ради 17.08.17р.