

РЕЦЕНЗІЯ

на дисертацію **Тодосюк Тетяни Петрівни**

на тему: **«Клініко-експериментальне обґрунтування остеозаміщення кальцій-фосфатною керамікою, легованою германієм, за складних осколкових переломів кісток у собак»** представлену для здобуття ступеня доктора філософії зі спеціальності 211 «Ветеринарна медицина» галузі знань 21 «Ветеринарна медицина»

Актуальність теми дисертації. Патологія опорно-рухового апарату, зокрема і переломи кісток, не тільки досить поширена, але й складна у патогенетичному, діагностичному і лікувальному аспектах. Хоча безпосереднім зовнішнім чинником переломів кісток є механічна травма, проте нерідко вони виникають за впливу сукупності факторів ризику, таких як генетично зумовлені чи нутрієтивні порушення кісткового метаболізму, пов'язані з видом чи породою тварин, коморбідність і метаболічні хвороби, гормональні та системні порушення мікроциркуляції у кістковій тканині, неоплазійні чи дегенеративно-дистрофічні процеси опорно-рухового апарату.

Найчастіше ускладнення репаративного остеогенезу у собак виникають за осколкових переломів. Здебільшого осколки втрачають зв'язок з м'якими тканинами, внаслідок чого порушується їх кровопостачання та виникає патоморфологічний синдром ішемії/атрофії ділянки кісткової травми, що призводить до значного зменшення регенеративного потенціалу кісткової тканини.

Незалежно від рівня професійності лікаря та інструментально-імплантаційного забезпечення методів остеосинтезу, частота ускладнень репаративного остеогенезу залишається досить суттєвою, що зумовлює необхідність подальшого удосконалення ортопедичної допомоги у тварин із використанням остеозаміщення на принципах регенеративної медицини. Серед перспективних матеріалів для остеозаміщення найближче до широкого клінічного впровадження знаходиться кальцій-фосфатна кераміка (карбонапатит, гідроксиапатит, трикальційфосфат), яка за своїм хімічним складом і механічними властивостями максимально ідентична до мінерального компоненту кісткової тканини та має з нею високу біосумісність.

Таким чином, вивчення впливу не легової та легової германієм кальцій-фосфатної кераміки з різними фізико-хімічними характеристиками на репаративний остеогенез є актуальним, оскільки дозволить замінити кісткові дефекти за осколкових переломів та оптимізувати перебіг репаративного остеогенезу.

Зв'язок роботи з державними науковими (галузевими) програмами, планами, темами. Робота виконувалась у відповідності до робочої програми доктора філософії (2019–2023 рр.) та науково-технічної державної теми «Дослідження і розробки з проблем підвищення обороноздатності і безпеки держави» та розпорядження Президії НАН України від 16.04.2019 р. № 255. Про виконання науково-дослідної роботи № 0119U102083 «Розробка та доведення до впровадження в клінічну практику кісткових імплантатів різного призначення з новітніх біоматеріалів для відновлення кісткової тканини та функції кісток після поранень в бойових діях» відповідно до цільової науково-технічної програми НАН України.

Наукова новизна досліджень і отриманих результатів дисертаційної роботи не викликає сумніву. Вона полягає у пріоритетному клініко-патогенетичному обґрунтуванні остеозаміщення кісткових дефектів легованою германієм кальцій-фосфатною керамікою за складних осколкових переломів довгих трубчастих кісток у собак для відновлення репаративного потенціалу кісткової тканини і прискорення їх консолидації.

Встановлено, що за клініко-рентгенологічними, макро- і гістоморфологічними та біохімічними критеріями кальцій-фосфатна кераміка за її легування іонами германію в умовах остеозаміщення модельних дефектів як губчастої, так і компактної кісткової тканини у кролів, поряд з остеокондуктивними проявляє виражені остеоіндуктивні та підвищені остеointegraційні властивості.

Доведено, що остеоіндуктивна дія легової германієм кальцій-фосфатної кераміки виражається в підвищеній міграції в зону кісткового дефекту остеогенних клітин, ранніх і потужних неоангіогенезі та остеобластичній реакції (14-а доба) на фоні помірного і обмеженого запально-резорбтивного процесу, в інтенсивному формуванні та ремоделюванні пластинчастої кісткової тканини (30-а доба) навколо і у порях остеозаміщувального матеріалу, а також з боку ендосту з поступовою резорбцією його гранул (60-а доба), що також відображає посилені остеointegraційні процеси. При цьому виражена, з наростанням до 30-ої доби, ендостальна реакція у зоні кісткового дефекту є свідченням його консолидації близької до первинного натягу.

Заразом доведено, що патохімічним відображенням остеоіндуктивних і остеointegraційних властивостей легової германієм кальцій-фосфатної кераміки є, узгоджені із гістоморфологічною оцінкою кісткових регенератів, піки активності кісткового ізоферменту лужної фосфатази на 14-у і 30-у добу та тартрат-резистентної кислоти фосфатази тільки на 14-у добу (за контрольної

протягом 14–60-ої), раннє (до 30-ої доби) відновлення активності природного антикоагулянта протеїна С, достовірно вищий у період 14–30-ої доби рівень у крові оксиду азоту і помірний гострофазного церулоплазмину та імунокомплексоутворення, що засвідчує менший рівень посттравматичних катаболічних процесів і обмеження запально-резорбтивної фази, ранні неоангіогенез і остеогенез та урівноважений перебіг остеоімунологічних реакцій.

Вперше доведено, що, встановлені остеозаміщувальні характеристики кальцій-фосфатної кераміки, легованої германієм, реалізуються і у разі дефектів трубчастих кісток у кролів з кортикостероїд-індукованим остеопорозом, у яких кістковий регенерат формується в 2,7 рази ($p < 0,001$) швидше, ніж за природнього під кров'яним згустком. При цьому зменшуються рівні гіпокальціємії та гіперфосфатемії, менший в 1,3–1,7 рази ($p < 0,001$) рівень імунокомплексоутворення, більший в 1,3 рази ($p < 0,001$) уміст у сироватці крові оксиду азоту, відновлюється на 14-у добу активність протеїну С, а динаміка активності фосфатаз відображає ранню та інтенсивну остеогенну реакцію.

Вперше клініко-експериментально обґрунтовано, що остеозаміщення леговою германієм кальцій-фосфатною керамікою після накісткового остеосинтезу за складних осколкових переломів довгих трубчастих кісток у собак за клініко-рентгенологічними критеріями прискорює їх консолідацію в 1,5 рази ($p < 0,001$), порівняно з використанням нелегової кальцій-фосфатної кераміки та супроводжується динамічним усуненням еритроцитопенії, меншим рівнем лейкоцитарної реакції і церулоплазмину та вищим рівнем альбуміну, що свідчить про менший ступінь запально-деструктивних процесів.

Заразом встановлено, що патохімічна фаза репаративного остеогенезу в цьому разі супроводжується помірною і швидкоплинною реакцією гострої фази, динамічним усуненням гіперкоагуляційного стану, інтенсивним посиленням ендотеліальної функції та меншим рівнем імунокомплексоутворення, сбалансованою динамікою активності біохімічних маркерів кісткового метаболізму, що свідчить про оптимізований перебіг репаративного остеогенезу.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій. Для досягнення мети дисертаційної роботи була сформована низка завдань, які мали логічну послідовність. Важливо підкреслити, що для виконання дисертаційної роботи Тодосюк Т.П. самостійно здійснила пошук та

аналіз літературних джерел за темою дисертаційної роботи, особисто провела увесь обсяг наукових досліджень.

Здобувачка провела клінічні, рентгенологічні, макроморфологічні, гематологічні, гістологічні, біохімічні дослідження. Результати досліджень опрацьовані статистично, зведені у таблиці, узагальнені і детально проаналізовані. Обґрунтованість експериментальних даних підтверджується достатньою кількістю виконаних експериментів, вірогідність яких підкреслює наявність первинної документації.

Матеріали і методи досліджень, використані дисертанткою для вирішення поставлених завдань, відповідають меті роботи і дають можливість одержати обґрунтовані дані. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і практичних рекомендацій дисертації витікають з результатів досліджень та є достатньо високими.

Апробація результатів дослідження, повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих наукових працях. Матеріали дисертації висвітлено в повній мірі. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 13 наукових праць, зокрема 6 у виданнях, що належать до переліку наукових видань України: Науковому віснику ветеринарної медицини Білоцерківського національного аграрного університету (3) та у Віснику Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького (3), а також у матеріалах і тезах конференцій (6), науково-практичній монографії: «Остеозаміщення кальцій-фосфатною керамікою, легованою кремнієм і германієм, за переломів кісток у тварин» (1), у якій дисертанткою висвітлені результати досліджень у 7 та 8 розділах.

Результати досліджень були представлені та обговорювалися на достатній кількості міжнародних і державних наукових та науково-практичних конференцій, а також опубліковані у 6 тезах доповідей.

У процесі рецензування дисертаційної роботи не було виявлено текстових запозичень та порушень академічної доброчесності, тобто ознак академічного плагіату, фальсифікації, фабрикації. Усі матеріали дослідження та положення викладені в дисертаційній роботі, належать здобувачеві.

Аналіз структури та змісту дисертації. Дисертація Тодосюк Тетяни Петрівни виконана згідно вимог, що ставляться до таких робіт та містить усі структурні елементи: вступ, огляд літератури, розділ вибір напрямів досліджень, матеріал та методи виконання роботи, розділи власних

досліджень та їх аналіз, висновки і пропозиції, список використаних джерел, додатки.

В анотації, написаної українською і англійською мовами, висвітлено зміст і основні результати дослідження. Подані ключові слова, а також список опублікованих праць за темою дисертації із зазначенням особистої участі здобувачки. Основний текст викладено на 165 сторінках комп'ютерного тексту, ілюстровано 21 таблицею та 87 рисунками. Список використаних джерел містить 327 найменувань, у тому числі 281 – латиницею.

Обґрунтування вибору теми дослідження висвітлено дисертанткою на підставі аналізу даних щодо сьогоденної проблеми у лікуванні осколкових переломів та значних кісткових дефектів. При цьому окреслено дискусійні та невирішені питання теоретичного і практичного характеру, які лягли в основу представленої роботи.

Спільно із науковим керівником визначено мету і завдання дисертаційної роботи. Метою роботи було клініко-експериментально обґрунтувати остеозаміщення легованою германієм кальцій-фосфатною керамікою за складних осколкових переломів трубчастих кісток у собак. Дисертантка самостійно здійснила пошук та аналіз літератури за темою дисертаційної роботи, особисто провела увесь обсяг наукових досліджень. Наукові трактування, висновки і пропозиції виробництву дисертаційної роботи витікають із результатів проведених досліджень та повністю відображають зміст виконаної роботи. Завершується основна частина дисертаційної роботи 15 висновками.

Робота виконана впродовж 2019–2023 років на кафедрі хірургії та хвороб дрібних домашніх тварин Білоцерківського національного аграрного університету. Матеріалом для дослідження були кролі, яких утримували у віварії, та собаки з переломами кісток, які надходили в навчально-науково-виробничу міжкафедральну клініку коней, жуйних, свиней, дрібних та екзотичних тварин факультету ветеринарної медицини Білоцерківського національного аграрного університету.

Дисертанткою подано схему проведення експериментальних і клінічних досліджень, яка включає 2 етапи. У процесі виконання дисертаційної роботи авторкою застосовано і засвоєно низку сучасних та класичних високоінформативних методів досліджень: клінічні, рентгенологічні, макроморфологічні, гістологічні (фарбування гематоксилін і еозин), гематологічні (еритроцити, лейкоцити, тромбоцити, гемоглобін), біохімічні (загальний білок, альбумін, глобуліни, кальцій, фосфор, активність лужної фосфатази та її кісткового ізоферменту, тартрат-

резистентної кислій фосфатази, оксиду азоту, дрібно- та великомолекулярних циркулюючих імунних комплексів), гемостазіологічні (протеїн С) та проведення статистичного аналізу на достатній кількості матеріалу.

Експериментальні результати, представлені в роботі, викладені логічно і послідовно, у відповідності до завдань.

Мета роботи була досягнута, сформульовані наукові положення достатньо обґрунтовані та апробовані. Пропозиції виробництву базуються на обґрунтованості клініко- експериментальних досліджень, достовірності та доказовості їх результатів (4 пункти).

У додатках наведені підтвердження про впровадження матеріалів дисертаційної роботи у навчальний процес, наукові дослідження та у ветеринарну практику клінік дрібних домашніх тварин, представлені актами та картками зворотнього зв'язку.

В цілому аналіз змісту дисертації свідчить, що вона виконана на актуальну тему, на достатньо високому науково-методичному рівні та є завершеною працею, виходячи із її мети і завдання, методології виконання, способів і методів їх досягнення, об'єктивності та достовірності результатів і на підставі них сформульовані відповідні обґрунтовані висновки і пропозиції виробництву.

Дискусійні положення та зауваження до змісту дисертації. Даючи загалом високу позитивну оцінку дисертаційній роботі Тодосюк Т.П. необхідно вказати на окремі незначні недоліки:

✓ більш доцільніше номер Держбюджетної тематики (ст. 71) необхідно було вказати у вступній частині, а не у розділі 2 «Вибір напрямів досліджень, матеріал та методи виконання роботи»;

✓ під час оформлення роботи у Розділі 2 фото техніки заповнення модельних кісткових дефектів керамічними імплантатами у кролів (рис. 2.6., ст. 82) бажано було б представити у дещо більшому форматі;

✓ у висновках та пропозиціях зустрічаються скорочення (Са, Р), яких робити у даних розділах дисертаційної роботи не бажано.

Разом з тим, слід звернути увагу на наступні моменти, що потребують пояснення:

✓ у Розділі 2 (ст. 74) здобувач пише «Внаслідок осколкових переломів утворюються відламки та осколки кісток». Чи не є дана термінологія словами синонімами?

- ✓ на с. 88 дисертації вказаний апарат, на якому проводили рентгенологічне дослідження, доцільно було б уточнити режими за яких виконували рентгенівські знімки у кролів та собак;
- ✓ на с. 246 (висновок 3) вжито невдалий вислів «остеобластичні ряди»;
- ✓ на ст. 246 вказується «...остеогенні процеси з формуванням пластинчастих трабекул з потовщеними і ущільненими балками» – невдале формулювання, не зовсім зрозуміло, що мається на увазі.

Вказані зауваження не є принциповими, а також не зменшують наукової цінності та проблемного значення виконаної роботи. Сподіваємось, що висловленні оцінки та побажання сприятимуть подальшому науковому вдосконаленню дисертантки.

Оцінюючи позитивно актуальність проведених досліджень, наукову новизну та практичну цінність результатів дисертаційної роботи, слід відмітити, що вони є науково обґрунтованими, мають важливе значення для галузі знань 21 «Ветеринарна медицина» зі спеціальності 211 «Ветеринарна медицина» та повинні застосовуватися у навчальному процесі при вивченні травматології та ортопедії дрібних домашніх тварин. Представлена робота оформлена акуратно, виконана на високому методологічному рівні згідно сучасних вимог. Дисертація є завершеною науковою працею, в якій вирішено важливу проблему – оптимізації репаративного остеогенезу в тварин-компаньйонів.

Загальний висновок на дисертацію. Дисертаційну роботу подано у вигляді спеціально підготовленої кваліфікаційної наукової праці на правах рукопису. Усі наукові результати, що викладено в дисертації та виносяться на захист, отримано авторкою самостійно. Зміст дисертації відповідає зазначеній меті дослідження, яку досягнуто, поставлені здобувачем наукові завдання вирішені повністю.

Вважаю, що рецензована дисертаційна робота Тодосюк Тетяни Петрівни на тему: «Клініко-експериментальне обґрунтування остеозаміщення кальцій-фосфатною керамікою, легованою германієм, за складних осколкових переломів кісток у собак» відповідає вимогам постанови Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44 «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», наказу Міністерства освіти і науки України від

12 січня 2017 р. № 40 «Про затвердження вимог до оформлення дисертації», постанови Кабінету Міністрів України від 23 березня 2016 р. № 261 «Про затвердження Порядку підготовки здобувачів вищої освіти ступеня доктора філософії та доктора наук у закладах вищої освіти (наукових установах)», а її авторка Годосюк Тетяна Петрівна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 21 «Ветеринарна медицина» спеціальності 211 «Ветеринарна медицина».

Рецензент,

доктор ветеринарних наук, професор,
завідувач кафедри анатомії та гістології
ім. П.О. Ковальського Білоцерківського
національного аграрного університету

 Микола ІЛЬНИЦЬКИЙ

«04» грудня 2023 р.

Підпис Миколи ІЛЬНИЦЬКОГО засвідчую:
Начальник відділу документообігу
кадрового забезпечення





Олена ЮРЧЕНКО