

ВІДЗИВ

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора *Калашнікова Андрія Валерійовича* на дисертаційну роботу кандидата медичних наук *Чорного Вадима Миколайовича* на тему «ОСТЕОСИНТЕЗ ІМПЛАНТАТАМИ ЗІ СПЛАВУ НА ОСНОВІ МАГНІЮ», на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук зі спеціальності 14.01.21 – травматологія та ортопедія

1. Актуальність обраної теми дисертаційного дослідження .

Від початку XX сторіччя металеві біоматеріали знайшли застосування в ортопедії і травматології для проведення остеосинтезу сегментів скелета, які несуть підвищене навантаження. Металеві імпланти, які використовують сьогодні, виготовляють з іржостійкої сталі, кобальт-хромових і титанових сплавів.

Поширення обсягу хірургічних технологій у травматології та ортопедії останніми десятиріччями ставить багато питань до матеріалів, з яких виготовляють фіксатори для остеосинтезу відламків кісток. У зв'язку з цим увагу дослідників і клініцистів привернуло вивчення можливостей створення імплантатів, які здатні розсмоктуватися та замінюватися кістковою тканиною в організмі людини. Використання біорезорбційних імплантатів виключає необхідність проведення додаткових операцій з їхнього видалення. Це також усуває ускладнення, які пов'язані з тривалою наявністю імплантата в кістці. Під час вибору матеріалу важливо, щоб продукти його корозії метаболізувались в організмі, біоабсорбувались і не були токсичними.

Одним із таких матеріалів є сплави на основі магнію. Магній і продукти його біорезорбції характеризуються високою біосумісністю. Це привернуло увагу дослідників і клініцистів для застосування сплавів на основі магнію в ортопедії та травматології.

Проте основним обмеженням використання магнію та його деяких сплавів є низька стійкість до корозії. Висока швидкість деградації у фізіологічних умовах може призвести до зниження механічної міцності імплантата в кістковій або інших тканинах, у зв'язку з цим, розроблення сплавів на їх основі з керованою біорезорбцією є перспективним напрямом для медицини.

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

Дисертаційне дослідження виконано відповідно до плану науково-дослідних робіт Запорізького державного медичного університету МОЗ України («Дослідження впливу сплавів магнію на регенерацію кісткової тканини та розробка пристроїв для остеосинтезу», шифр теми ІН 14.01.21.11, держреєстрація № 0111U0055856. «Розробка нових методів діагностики та лікування хворих з травмами та захворюваннями опорно-рухового апарату», шифр теми ІН 14.01.21/НДР, держреєстрація №0118U004258).

3. Новизна дослідження та одержаних результатів.

Вперше отримані експериментальні показники динаміки резорбції сплавів на основі магнію МЛ-5, МЛ-10 у фізіологічних розчинах і встановлено, що в строки 3 міс. зразки МЛ-5 втрачають 43,5 % своєї міцності, а МЛ-10 – 46,8 %.

За результатами дослідження виконано технологічну розробку нового, модифікованого сріблом сплаву магнію МС-10 (ТУ У 24.4-14307794-270:2018), який має триваліший період резорбції (на 18,3 %) від МЛ-10.

Уперше за результатами морфологічного дослідження встановлено, що продукти біодеградації імплантатів із модифікованого сплаву на основі магнію МС-10 не впливають на регенерацію кісткової тканини лабораторних кролів.

На підставі біохімічних досліджень визначено, що продукти біорезорбції розробленого сплаву МС-10 не впливають на організм

лабораторних щурів (не встановлено ознак інтоксикації), та не призводять до зміни поведінки, тобто не мають нейротоксичного ефекту.

Уперше вивчено бактерицидний вплив продуктів біорезорбції розробленого сплаву МС-10 на культури еталонних тест-штамів *S.aureus*, *E.coli* та *P.aeruginosa*, клінічних штамів родини Enterobacteriaceae, неферментуючих грамнегативних мікроорганізмів *A.baumannii* і *P.aeruginosa*, стафілококів та ентерококів.

У результаті клінічної апробації доведено, що використання малеолярного гвинта з розробленого сплаву на основі магнію МС-10 не впливає на термін зрощення переломів медіальної кісточки та не викликає ускладнень ранового процесу.

4. Практичне значення результатів дослідження.

На підставі результатів експериментів розроблено пристрої для остеосинтезу: малеолярні, інтерферентні й анкерні гвинти. Усі пристрої отримали сертифікат на виробництво.

Розроблено інструментарій для виконання остеосинтезу імплантатами зі сплаву МС-10. Уточнені показання до використання конструкцій у клініках.

Клінічна апробація конструкцій, виготовлених із розробленого сплаву на основі магнію (МС-10) виявила високу ефективність при лікуванні хворих із переломами медіальної кісточки за рахунок позитивного впливу на репаративний остеогенез, відсутності токсичності, високої біосумісності. Перевагою розроблених конструкцій є їхня біорезорбція з синхронним заміщенням кістковою тканиною.

Підготовлено пакет документів для отримання рішення про можливість клінічно використання металевих конструкції для остеосинтезу.

Результати дослідження впроваджено в клінічну практику у

відділеннях травматології та ортопедії ТОВ «Клініка Мотор-Січ», КНП «Міська лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги» Запорізької міської ради, КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» Запорізької міської ради.

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

Дане дисертаційне дослідження проведено на високому методологічному та методичному рівні. Обсяг фактичного матеріалу дослідження є достатнім для проведення повноцінного аналізу та отримання вірогідних результатів.

В роботі узагальнено закономірності вибору критеріїв оцінки сприятливих факторів для виробництва імплантів при остеосинтезі (токсичність елементів, схожість їхніх атомних радіусів ($< 15\%$) і електронегативності ($< 0,4$)), що створюють умови для поліпшення властивостей магнієвих сплавів. На підставі цього, перспективними елементами для поліпшення магнієвих сплавів визначені Nd, Ge, Ag, Si, Y, Sc, Zr, Ti, Zn і Hf.

Отримані нові експериментальні дані і достовірні закономірності впливу мікролегування на зміни структури і рівня властивостей виливків з магнієвих сплавів. Встановлено, що при введенні досліджених легувальних елементів від 0,05 до 1,0 мас. % зменшується відстань між осями дендритів 2 порядку до 1,5 раз і розмір мікрозерна — до 2 разів.

Показано, що легування магнієвих сплавів Ag, Nd, Zr і Zn в кількості 0,05...0,1 % кожного забезпечує необхідний рівень їхньої міцності після трьох місяців витримки в гелофузині. При цьому, найбільш високий рівень властивостей забезпечував сплав МЛ10 з вмістом срібла 0,05...0,1 %, який рекомендований для подальших медико-біологічних досліджень.

На підставі доклінічних експериментальних даних можна зробити висновок про доцільність застосування в остеосинтезі біодеградуючих імплантатів, виготовлених з розробленого сплаву на основі магнію.

Дослідження токсичного впливу продуктів біорезорбції сплаву МС-10 в експерименті на лабораторних щурах довело відсутність змін поведінки та несприятливого впливу на загальний стан (не було патологічних змін очей, вовни, слизових оболонок, змін ваги тіла), зберігалась висока рухова і дослідницька активність, не було неврологічного дефіциту і відхилень в емоційному стані.

Дослідження біохімічних показників сироватки крові лабораторних тварин показало достовірне підвищення вмісту всіх фракцій середньомолекулярних пептидів у плазмі білих щурів після імплантації в стегнову кістки фіксатора із нового магнієвого сплаву МС-10. Фракція пептидів з максимумом поглинання при 254 нм у дослідній групі збільшилася в 1,19 разу; за 272 нм — у 1,3 разу, а при 280 нм — у 1,27 разу. Це свідчить про реактивний стан імунної системи тварин з незначним викидом біологічно активних субстанцій у кровотік і вказує на відсутність ендогенної інтоксикації, за якої цей показник збільшується в десятки разів. Таким чином, встановлено, що продукти біорезорбції модифікованого магнієвого сплаву МЛ-10 не чинять токсичної дії на тканини організму та не посилюють клітинну деструкцію.

Вивчення поступової (протягом семи місяців) метаболізації металевих фіксаторів із біорезорбованого магнієвого сплаву МЛ-10 організмом білих безпородних щурів-самців показало відсутність розбіжностей рівня стабільних метаболітів оксиду азоту між тваринами дослідної та групи порівняння з 1-ї доби протягом 6 міс. після імплантації сплаву. Найбільш значуще зростання показника визначено на 2 і 14-ту добу та через місяць

після операції, відповідно на 63 %, 52 % і 61 %, що свідчить про відсутність суттєвого оксидативного стресу.

У результаті експериментального морфологічного дослідження доведено, що імпланти зі сплаву МЛ-10 не порушували процеси репаративної регенерації кісткової тканини, не пригнічували процеси васкуляризації та ангіогенезу, не впливали на проліферативну активність клітин, що беруть участь у формуванні кісткової тканини лабораторних кролів.

Магнієвий сплав МС-10 у рідкому середовищі володіє високою бактерицидною активністю завдяки утворенню продуктів біодеградації металу в результаті електрохімічної реакції та зрушенню рН середовища в лужну сторону – з 7,4 до 9,6. Експериментальні дослідження показали, що як грамнегативні, так і грампозитивні мікроорганізми є високочутливими до продуктів біодеградації сплаву:

На підставі експериментально-клінічного дослідження обґрунтовано використання при остеосинтезі кісток імплантів зі біорезорбційного сплаву на основі магнію МС-10, які не потребують повторної операції з видалення, не впливають на остеогенез та не викликають місцевих і системних реакцій.

На основі аналізу клінічного застосування малеоларного гвинта зі сплаву МС-10 для остеосинтезу перелому внутрішньої кісточки встановлено, що біорезорбція імплантата не супроводжується клінічними проявами та ускладненнями, а також не впливає на терміни загоєння м'яких тканин і формування кісткового регенерату в зоні перелому.

6. Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих роботах.

Результати досліджень оприлюднені на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні теоретичні та практичні аспекти травматології та ортопедії» (Донецьк, 2012); ESSKA Congress

(Женева, Швейцарія, 2012); XVI (Харків, 2013) та XVIII (Івано-Франківськ, 2019) з'їздах ортопедів-травматологів України; II Українському науковому симпозіумі біомеханіки опорно-рухової системи «Актуальні питання сучасної ортопедії та травматології» (Дніпропетровськ, 2015), науково-практичній конференції «Актуальні питання лікування патології суглобів та ендопротезування» (Запоріжжя, 2016), третьому з'їзді ГО «Всеукраїнська асоціація травматології та остеосинтезу» (Київ, 2020).

За темою дисертації опубліковано 32 наукові праці, із них 20 статей у наукових фахових виданнях, 5 патентів України, 1 науково-методичне видання, 6 робіт у матеріалах з'їздів і наукових конференцій.

Матеріали дисертаційної роботи достатньо повно висвітлено в представленому авторефераті дисертації, який за змістом цілком відповідає дисертаційній роботі.

7. Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення.

Принципові зауваження та заперечення, які здатні вплинути на наукову та практичну цінність дисертаційної роботи відсутні. Мають місце дрібні недоліки дидактичного та технічного характеру, що ніяким чином не впливають на позитивну оцінку дисертаційної роботи.

У порядку дискусії було б бажано отримати відповідь на такі запитання:

1. Відомо, що біодеградація імплантатів на основі магнію супроводжується утворенням досить значної кількості газоподібного водню. Яким чином це впливало на візуалізацію стану загоєння перелому медіальної кісточки у хворих у післяопераційному періоді?

2. На Вашу думку що є головним чинником, який обумовлює бактерицидну активність продуктів біодеградації магнієвого сплаву МС-10 за результатами експериментального дослідження?

3. В роботі зі сплаву МС-10 висвітлені результати клінічної апробації малеолярного гвинта. В той же час в роботі містяться дані щодо

розробки інших імплантатів (анкерного гвинта, інтерферентного самокомпресуючого гвинта). Чи планується в подальшому застосування ще більшого спектру імплантатів із сплаву МС-10 для виконання остеосинтезу?

8. Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.

Розроблена автором концепція використання біорезорбційних магнієвих сплавів для проведення остеосинтеза може бути втілена в сучасну практику травматології та ортопедії. Запропоновані автором методи мають знайти застосування в медичних закладах України та в навчальному процесі для студентів та лікарів.

9. Відповідність роботи вимогам, які пред'являються до дисертації на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук.

Дисертаційна робота Чорного Вадима Миколайовича на тему «Остеосинтез імплантатами зі сплаву на основі магнію», що представлена на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук є завершеною самостійною науковою працею, яка виконана на високому науковому та методологічному рівні з високим ступенем доказовості.

Дисертація виконана на достатньому для репрезентативних висновків експериментальному та клінічному матеріалі, сучасному науковому рівні з застосуванням експериментальних, біомеханічних, рентгенологічних, клінічних та статистичних методів. Математична обробка результатів спостережень підтверджує достовірність висновків роботи. Мета, поставлена в роботі, досягнута, завдання вирішені, висновки обґрунтовані та науково аргументовані і відповідають завданням дослідження. Автореферат і опубліковані роботи відображають основний зміст дисертації.

Результати роботи важливі як для медичної науки, так і для закладів практичної охорони здоров'я. Можна рекомендувати їх для широкого впровадження, що підвищить якість лікування хворих з пошкодженнями

апарату опори та руху.

Таким чином, дисертаційна робота за науковою новизною, теоретичним та практичним значенням відповідає вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 року № 567 (зі змінами, внесеними Постановою Кабінету Міністрів № 656 від 19.08.2015 року), а її автор, Чорний Вадим Миколайович, заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.21 – травматологія та ортопедія.

Офіційний опонент:

**Керівник відділу
пошкоджень опорно-рухового
апарату та проблем остеосинтезу
ДУ «Інституту травматології та ортопедії
НАМН України»
доктор медичних наук, професор**



А.В. Калашніков

*Надійшов до
ради 25.03.21р.*