

## ВІДГУК

на дисертаційну роботу Павлова Олексія Дмитровича на тему: «Обґрунтування використання композиту на основі полілактиду та кальцій-фосфатної кераміки для хірургічного лікування навколосуглобових переломів (експериментальне дослідження)», на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.21-травматологія та ортопедія (222 Медицина)

### 1. Актуальність обраної теми дисертаційного дослідження

Лікування переломів кісток є актуальною медичною проблемою, яка має важливу соціальну значимість. Якість і швидкість загоєння перелому кістки залежить від ділянки травматичного ушкодження, стабільності фіксації, розмірів міжвідламкової щілини, стану організму та інших факторів.

Протягом багатьох років іржостійка сталь, кобальт-хром і титанові сплави були основними матеріалами виготовлення імплантатів для остеосинтезу.

Тим не менш, проблеми, які пов'язані з металоконструкціями, залишаються, а саме: алергія на метал, асептичне запалення, металози. Крім того, модулі пружності цих сплавів не співпадають з показниками кісткової тканини. У результаті ефекту стрес-шилдіingu знижується формування новоутвореної кісткової тканини, підсилюється негативне ремоделювання, що призводить до порушення стабільності імплантата. Використання фіксаторів із біоінертних металів для остеосинтезу обумовлює виконання повторного хірургічного втручання, яке спрямоване на видалення імплантата і, найчастіше, є не менш травматичним, ніж сам остеосинтез. Це призводить до збільшення загальних термінів стаціонарного лікування і тимчасової непрацездатності хворих.

Через активні бойові дії в Україні серед всіх верств населення зростає частота травм кісток кінцівок, які потребують хірургічного лікування та

реконструкції. Через складну геометрію дефектів кісток, які утворюються після мінно-вибухових або вогнепальних поранень є потреба у виготовленні індивідуальних імплантатів за допомогою 3D-друку як для заповнення дефектів, так і для фіксації відламків кісток. Сьогодні вже опубліковані результати успішного клінічного використання таких імплантатів в Україні для пацієнтів з важкими ураженнями кістки після бойової травми, виготовлених з полієфіретеркетону. Такий підхід за рахунок вищої точності матиме значну клінічну ефективність та економічну обґрунтованість, сприяючи суттєвому покращенню якості життя пацієнтів.

Розробка та обґрунтування використання пристроїв для фіксації переломів з композитних матеріалів, що біорезорбують, у поєднанні з біоактивною керамікою – перспективний напрямок в ортопедії та травматології. Крім того, використання 3D-друкованих імплантатів з таких матеріалів може мати декілька переваг, а саме, уникнення необхідності повторного хірургічного втручання для видалення імплантатів, можливість індивідуального створення конструкцій для пацієнта, механічна стабільність та висока біосумісність. Враховуючи це обрана тема є актуальною для подальших розробок в цій галузі.

## **2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт кафедри травматології, анестезіології та військової хірургії Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України, НДР «Комплексна діагностика і лікування ушкоджень (холодових, вогнепальних та інших) м'яких тканин людини в умовах локальних бойових дій» (ДР № 0119U101371). В рамках теми проведено розробку та дослідження композитного матеріалу.

## **3. Новизна дослідження та одержаних результатів**

Вперше створено новий композит з якостями біодеградації на основі полілактиду, трикальційфосфату та гідроксилапатиту в співвідношенні 70:20:10 для 3D-друку та експериментально обґрунтовано можливість його використання для остеосинтезу. Експериментально встановлено, що цей

композит є біосумісним та нетоксичним, має кращі остеointегративні якості ніж полілактид, не спричиняє деструктивних змін у окісті *in vivo*.

Вперше доведено, що накісткові пластинки з нового композиту можливо друкувати тоншими в 1,8 рази ніж з полілактиду за рахунок їх вищої міцності на згин, щоб забезпечити аналогічну жорсткість фіксації як титанова пластина для пацієнтів вагою від 50 до 120 кг. Біомеханічно підтверджено, що ці пластини зберігають свої початкові механічні властивості протягом усього терміну зрощення перелому стегнової кістки кролів, а їх біодеградація починається з 3 місяця без токсичного впливу на функцію нирок та печінки та суттєвої втрати міцності за рік спостереження.

Вперше встановлено на математичній моделі перелому у нижній третині великогомілкової кістки людини, що використання накісткової пластин з нового композиту для фіксації перелому сприяє зниженню напруження та його рівномірнішому розподілу незалежно від виду навантаження (кручення, стиск, згин) у кістці біля перелому та фіксувальних гвинтах, ніж стандартна титанова пластина, за рахунок більш спорідненої до кортикальної кістки пружності композитного матеріалу (19,91 МПа).

#### **4. Практичне значення результатів дослідження**

Розроблений композит на основі PLA з включенням трикальційфосфату та гідроксилапатиту у співвідношенні 70:20:10 придатний для використання в 3D-друці різних імплантатів та виробів для остеосинтезу. Використання нового композиту буде економічно ефективним, тому що його компоненти є недороговартісними та доступними, як і використана для 3D-друку технологія FDM (пошарове наплавлення). 3D-надруковані штифти з композиту показали високі остеointегративні якості у разі внутрішньокісткової імплантації у метафіз стегнової кістки щурів, що підтверджує можливість їх успішного застосування для заповнення дефектів довгих кісток у клінічних умовах. 3D-надруковані накісткові пластини, які перевірені на міцність та мають визначений термін біодеградації, що досліджено в умовах перелому стегнової кістки у кролів та з використанням математичного моделювання перелому у

людини, можуть бути використані для остеосинтезу. Включення 20% ТКФ та 10% ГА у композитний матеріал на основі PLA підвищило міцність матеріалу водночас зі збереженням нижчого модулю пружності матеріалу (19,91 ГПа), більш схожого на показник кістки ніж титан. Обґрунтовано, що такий вміст ГА та ТКФ у композитному матеріалі на основі PLA дозволяє його використовувати для тривимірного друку.

### **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.

Застосовані у дисертаційній роботі методи та засоби статичного аналізу адекватні до характеру та завдань дослідження і дозволяють отримати вірогідні результати. Обробку фактичного матеріалу дослідження проведено із використанням сучасних кількісних методів оцінки показників, що забезпечило високу вірогідність положень, результатів та висновків дисертаційного дослідження.

Представлена робота за глибиною проведених досліджень і вирішених завдань має реальну наукову та практичну цінність.

Дисертаційне дослідження викладене українською мовою на 155 сторінках друкованого тексту. Робота містить вступ, аналітичний огляд літератури, розділ «Матеріал та методи», чотири розділи результатів дослідження, висновки, список використаних джерел, додаток. Робота проілюстрована 44 рисунками та містить 23 таблиці. Список використаних джерел містить 167 робіт, з яких 27 кирилицею та 140 латиницею.

### **6. Апробація результатів дослідження**

Результати дослідження оприлюднені на Міжнародній науково-практичній конференції «Медичні та фармацевтичні науки: аналіз сучасності

та прогноз майбутнього» (м. Дніпро, 2017р.); Міжнародній науково-практичній конференції «Нові досягнення у галузі медичних та фармацевтичних наук» (м. Одеса, 2017р.); п'ятій науково-практичній конференції «Актуальні питання патології суглобів та ендопротезування» (м. Запоріжжя, 2020р.).

## **7. Стислий зміст та загальна оцінка дисертації**

**Вступ** містить обґрунтування актуальності обраної теми, її зв'язок з науковим планом установи, де виконано роботу, мету і завдання дослідження, його об'єкт та предмет, наукову новизну та практичне значення, особистий внесок автора у виконанні проведених досліджень та відомості про оприлюднення результатів роботи фахових наукових форумах і в публікаціях за темою дисертації.

У **першому розділі** дисертації подано аналітичний огляд літератури стосовно сучасних тенденцій в остеосинтезі та використанні біодеградуючих матеріалів, визначено суперечливі питання та перспективні шляхи їх вирішення. Вважаю за необхідне звернути увагу на відсутність порівняння з біорезорбтивними металами.

**Другий розділ** містить відомості щодо матеріалу та методів дослідження. Якісно та в повному обсязі описано проведення оперативних втручань та подальшого морфологічного вивчення матеріалу на тваринах. Показані методи математичного аналізу. Розділ доповнено ілюстраціями.

**Третій розділ** присвячений пошуку оптимального складу композитного матеріалу на основі полілактиду з кращими механічними якостями для виготовлення імплантатів або пластин для накісткового остеосинтезу, проведений розрахунок його механічних властивостей. Для розрахунків використали дані про модуль пружності PLA та ТКФ і ГА, які плануються для введення до складу композиту. Для розрахунку взято методику з технічної літератури, яка відображає, що в умовах навантаження пружного тіла на

стискання зовнішні сили виконують роботу  $A$ , яка використовується на передачу кінетичної енергії  $K$  та накопичення потенційної енергії деформації  $U$ :  $A = K + U$ .

На основі оцінки композитів на основі PLA з різним вмістом ТКФ та ГА (від 10 до 50 %) визначено, що домішка 20 % трикальційфосфату та 10 % гідроксилапатиту до PLA дозволяє отримати модуль пружності композиту 19,91 ГПа. Це значення найбільш відповідає поздовжньому модулю пружності кортикальної кістки (до 21 ГПа), тому таке співвідношення компонентів є оптимальнішим для виготовлення пластин для накісткового остеосинтезу.

**В розділі чотири** було вивчено особливості структурної перебудови підшкірно-жирової клітковини навколо імплантатів, виготовлених з композитного матеріалу, визначено динаміки лабораторних показників крові у щурів після підшкірної імплантації композиту на основі полілактиду, гідроксилапатиту і трикальційфосфату. Цифрові результати подані в таблицях, ілюстровано рис. гістологічних препаратів.

**В п'ятому** розділі було вивчено особливості формування тканин навколо імплантатів з розробленого композиту, імплантованих у дірчастий дефект стегнової кістки щурів. У якості матеріалу для контрольної групи використали чистий полілактид. Враховуючи, що розроблений біоматеріал планується використовувати в різних формах, в тому числі й у вигляді фіксувальних пристроїв для різних типів переломів, додатково було проведено дослідження по визначенню впливу імплантатів на окістя у вигляді накісткової пластини, виготовленої за допомогою 3D-принтера.

**Розділ шість:** проведено розрахунок товщини пластини за величиною прогину під час навантаження для величини деформації для зразків подібного профілю. Для розрахунків взято методику з технічної літератури.

**Висновки** добре сформульовані, коректні, обґрунтовані, повністю відповідають змісту отриманих результатів дослідження та поставленій меті та завданням дослідження та узагальнюють основні положення проведеного дисертаційного дослідження.

## **8. 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. Чому Ви обрали саме технологію наплавлення (Fused Deposition Modeling) для виготовлення імплантатів з розробленого композиту для 3-D друку та які переваги цього методу порівняно з іншими адитивними технологіями?
2. В дисертації Ви досліджували біосумісність та остеоінтегративні якості композиту в експерименті на щурах, а міцність фіксації пластиною - на кролях. Обґрунтуйте використання різних моделей тварин.
3. Які методи стерилізації або дезінфекції Ви вважаєте найбільш доцільними для виробів із розробленого Вами композиту (70% полілактиду, 20% трикальційфосфату, 10% гідроксилапатиту) з урахуванням якостей його складових?

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

Дисертаційна робота Павлова Олексія Дмитровича на тему: «Обґрунтування використання композиту на основі полілактиду та кальційфосфатної кераміки для хірургічного лікування навколосуглобових переломів (експериментальне дослідження)», на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук є завершеною самостійною науковою роботою, у якій на основі проведених досліджень на високому науковому та методологічному рівні розроблено та обґрунтовано створення та використання нового композитного матеріалу в травматології, запропоновані нові біорезорбційні імплантати для остеосинтезу навколо суглобових переломів.

Дисертація виконана на достатньому для репрезентативних висновків експериментальному матеріалі, сучасному науковому рівні із застосуванням експериментальних, біомеханічних, математичних та статистичних методів. Математична обробка результатів спостережень підтверджує вірогідність роботи. Мета, що поставлена в роботі досягнута, завдання вирішені, висновки обґрунтовані та науково аргументовані і відповідають завданням дослідження. 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.

Таким чином, за актуальністю теми, методичним рівнем її розробки, новизною та практичним значенням отриманих результатів дисертаційна робота Павлова Олексія Дмитровича на тему: «Обґрунтування використання композиту на основі полілактиду та кальцій-фосфатної кераміки для хірургічного лікування навколосуглобових переломів (експериментальне дослідження)» повністю відповідає вимогам п. п. 9, 11, 12 Постанови Кабінету Міністрів України «Про порядок присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника» від 24 липня 2013 року №567 щодо кандидатських дисертацій, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.21 «Травматологія та ортопедія».

**Офіційний опонент:**

**Професор закладу вищої освіти  
кафедри травматології та ортопедії  
Запорізького державного медико –  
фармацевтичного університету  
доктор медичних наук**



Підпис: *В.Б.Л.*  
ПІДТВЕРДЖУЮ  
...у кафедрі Запорізького державного  
фармацевтичного університету  
... р. Підпис: *Г.І. Івашенко*

**Вадим ЧОРНИЙ**