

## **ВІДГУК**

**офіційного опонента доктора медичних наук, професора Бур'янова  
Олександра Анатолійовича на дисертаційну роботу к.мед.н. Воронцова  
Петра Михайловича «Оптимізація процесу репаративної регенерації  
кістки за умов остеопластики алогенними імплантатами», представлену до  
Спеціалізованої Вченої Ради Д 64.607.01 Державної установи «Інститут  
патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка Національної академії  
медичних наук України» з правом прийняття до розгляду та проведення  
захисту дисертації на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук  
за спеціальністю 14.01.21 «Травматологія та ортопедія»**

### **1. Актуальність обраної теми дисертаційного дослідження.**

Оптимізація процесів регенерації кісткової тканини є одним із пріоритетних напрямів сучасної травматології та ортопедії.

В першу чергу це пов'язано з відновленням дефектів кісткової тканини внаслідок інфекційних процесів, високоенергетичних пошкоджень, пухлин опорно-рухового апарата, фіброзних дисплазій та ін. Дефекти кісткової тканини зустрічаються у 0,4% від усіх пацієнтів з переломами, як правило, внаслідок високоенергетичних травм і складають до 12% від усіх постраждалих з відкритими переломами.

Особливу актуальність набуває проблема в умовах бойових дій внаслідок повномасштабного вторгнення РФ. В структурі сучасної бойової травми ураження кінцівок становлять до 62-72%. Особливе місце займають переломи з дефектами кісткової тканини.

Вогнепальні переломи при ураженні сучасними видами зброї характеризуються наявністю первинних дефектів кісток у 79,3% поранених, з них у 48,7% дефекти сягають 3-5 см, а у 30,5% – понад 5-6 см.

У більшості випадків великі дефекти обумовлюють незадовільні результати лікування, в подальшому інвалідізацію постраждалих та формування інфекційних ускладнень, деформацій, контрактур та ін.

Для заміщення дефектів кісткової тканини використовують ауто- або алогенний кісткові імплантати, біоматеріали на основі бігантивного скла, гідроксиматотиту вуглецю та ін. Застосування кісткових аутотрансплантатів не завжди дозволяє відновити дефекти значних розмірів, що пов'язано з додатковою травматизацією. Одним із перспективних напрямків сучасної ортопедичної хірургії є застосування алогенних кісткових імплантатів із збереженими остеоіндуктивними та остеокдуктивними властивостями.

Зокрема потребує розширення використання алотрансплантації з підвищенням остеointegraційних властивостей алотрансплантаційного матеріалу, збільшення тривалості зберігання та збереження механічних властивостей кістково-пластичного матеріалу при необхідних обробках.

Для вирішення цього комплексу питань необхідно вивчення особливостей регенерації кісткової тканини при наявності дефектів критичного розміру, розуміючи їх як такі, що не можуть загоїтися природним шляхом.

Також окремо слід зазначити необхідність врахування особливостей регенераторних процесів у осіб різних вікових категорій. Відомо, що у старших людей регенерація перебігає повільніше, ніж у молодих і в них ще збільшується відсоток незрощень кісток та інших ускладнень, які необхідно передбачати і профілакувати.

Провідними напрямками вирішення представленої проблеми є удосконалення кістково-пластичних матеріалів, розробка засобів підвищення їх остеогенного потенціалу.

Нагальною проблемою сьогодення є розробка технологій заміщення дефектів кісткової тканини із застосуванням імплантатів, методів регенераторної медицини, 3D комп'ютерного моделювання, розробки та удосконалення хірургічних технологій лікування.

З огляду на вищевикладене, представлене дослідження «Оптимізація процесу репаративної регенерації кістки за умов остеопластики алогенними імплантатами» є актуальним, своєчасним та відповідає викликам сьогодення.

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

Дисертаційна робота виконана в рамках тем НДР Державної установи «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М.І. Ситенка Національної академії медичних наук України»: «Вивчити репаративні властивості біоінженерних конструкцій на основі кісткових ало- та ксенотрансплантатів, що насичені стовбуровими клітинами та факторами росту» (фундаментальна) ЦФ.2017.3.НАМНУ (державний реєстраційний № 0117U001023), та «Вивчити механізми оптимізації регенерації кістки залежно від віку реципієнта в разі використання алогенних кісткових імплантатів у комбінації з мезенхімальними стромальними клітинами і біологічно активними факторами плазми крові» (фундаментальна) ЦФ.2020.2.НАМНУ (державний реєстраційний № 0119U102341). Автор безпосередньо приймав участь у розробці концепції модифікації остеогенних властивостей алоімплантатів поєднанням із мезенхімальними стромальними клітинами або плазмою крові, збагаченою тромбоцитами, організації та виконанні експериментальних та клінічних досліджень, опрацюванні та аналітичному узагальненні результатів експерименту.

### **3. Наукову новизну дисертаційного дослідження обумовлено наступним.**

П.М. Воронцов в своїй роботі на підставі експериментальних досліджень на лабораторних тваринах різного віку розкрив особливості перебігу регенерації кістки при заповненні дефектів критичного розміру, що утворилися при гострій травмі, алогенними кістковими імплантатами, у комбінації з мезенхімальними стромальними клітинами та плазмою крові, збагаченою тромбоцитами.

На підставі результатів експериментальних досліджень ним отримані нові знання про взаємозв'язок репаративного остеогенезу з віком та мінеральною щільністю кісткової тканини лабораторних тварин–реципієнтів, показниками маркерів остеогенезу в сироватці крові в разі заповнення дефектів кістки алогенними кістковими імплантатами в поєднанні з мезенхімальними стромальними клітинами та плазмою крові, збагаченою тромбоцитами.

Автором дисертаційної роботи уперше визначені морфо–функціональні особливості взаємодії клітин кісткової тканини тканини–реципієнта з матеріалом алоімплантату за умов комбінації з мезенхімальними стромальними клітинами, плазмою крові, збагаченою тромбоцитами, та локального введення плазми крові, збагаченої тромбоцитами, на різних стадіях регенерації.

На підставі одержаних нових знань щодо вікових особливостей репаративного остеогенезу при дисрегенераторних порушеннях на різних стадіях, за умов використання алоімплантатів у комбінації з плазмою крові, збагаченою тромбоцитами, з метою удосконалення процесів лікування, П.М. Воронцовим запропонований інноваційний підхід оптимізації регенерації кісткової тканини з використанням для заповнення кісткових дефектів алоімплантатів, насичених плазмою крові, збагаченою тромбоцитами, із додатковим локальним введенням плазми крові, збагаченої тромбоцитами, на 7-у добу після ушкодження, що базується на урахуванні стадійності перебігу репаративних процесів і дозволяє використовувати природні переваги різних стадій регенерації.

При виконанні дисертаційної роботи автором розроблено новий спосіб обробки фрагментів кісткових тканин, захищений патент України на винахід № 108813 UA, а також виготовлення дегідратованого імплантаційного матеріалу, відображений у патентах України на винахід № 119699 UA та № 119700 UA, які стали основою для створення різних варіантів біоінженерних конструкцій (ало- та ксенотрансплантати у поєднанні з плазмою крові, збагаченою тромбоцитами, або культивованими стромальними клітинами кісткового мозку), перевірені в експериментальних умовах для пластики стандартного дірчастого дефекту у метафізі плечової кістки кролів.

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

Отримані дисертантом результати роботи мають практичне значення для зменшення кількості дисрегенераторних ускладнень в процесі лікування переломів та ушкоджень кісток.

Експериментальні дослідження, проведені автором, дозволили на практиці застосувати розроблені нові біологічно активні матеріали для заповнення дефектів кісток, що дозволило оптимізувати регенерацію кісткової тканини при її порушенні, що в перспективі при широкому впровадженні може зменшити частоту та важкість ускладнень після ортопедичних втручань.

На підставі результатів проведених досліджень встановлено критерії та методику диференційованого підходу до мінімізації дисрегенерації кістки шляхом використання алогенних кісткових імплантатів у комбінації з плазмою крові, збагаченою тромбоцитами, і мезенхімальними стромальними клітинами на різних стадіях остеорепації. За особистої участі автора розроблено методику отримання алогенних кісткових імплантатів «ОМС-А», що захищено патентами України на винахід № 119699 UA, № 119700 UA. Розроблений за особистою участю дисертанта спосіб дегідратації кісткової тканини надав можливість збільшити термін зберігання алогенного кісткового матеріалу для імплантації «ОМС-А» до 3-х років при кімнатній температурі, що надало даному матеріалу суттєві переваги в практичному використанні над існуючими

аналогами (патент України на винахід № 108813UA).

За особистої участі автора проведено клінічну апробацію розробленої методики використання алогенних кісткових імплантатів «ОМС-А» у комбінації з плазмою крові, збагаченою тромбоцитами, у пацієнтів із солітарними кістковими кистами та фіброзною дисплазією довгих кісток кінцівок. Використання даної методики дозволило скоротити терміни заміщення матеріалу імплантату власною кістковою тканиною у зоні дефекту та ефективно відновити якість життя пацієнтів. Дані розробки впроваджено у навчальний та лікувальний процес відділу кісткової онкології, відділу ортопедії дитячого віку, відділу патології суглобів, науково-організаційного відділу ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України» (Харків), Комунального некомерційного підприємства (КНП) Мереф'янської міської ради «Мереф'янська центральна районна лікарня», (Харківська область), кафедри хірургічних хвороб Національного університету ім. В. Н. Каразіна (Харків), КНП Львівської обласної ради «Клінічний центр дитячої медицини» (Львів), КНП «Міська клінічна лікарня № 16» (Дніпро), КНП «Обласний центр онкології» (Харків), КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» (Запоріжжя), КНП «Міська лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги» (Запоріжжя), Медичної санітарної частини акціонерного товариства «Мотор Січ» (Запоріжжя), військової частини А3306, КНП «Нововодолазька центральна лікарня (Харківська область) КНП «Третя Черкаська міська лікарня швидкої медичної допомоги» (Черкаси) кафедри травматології, ортопедії та військово-польової хірургії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, про що отримані акти впровадження. Автором розроблено нову систему хірургічного лікування пацієнтів на пухлинні ураження довгих кісток зі застосуванням кісткових сегментарних алоімплантатів, апробація котрої дала позитивні результати.

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

Обсяг фактичного матеріалу дослідження є достатнім для проведення статистичного аналізу та отримання вірогідних результатів.

Експериментальні дослідження проведено на 330 білих лабораторних щурах та 49 крисах каліфорнійської породи відповідно до вимог Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986) та Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження».

Автором представлено дизайн дослідження, адекватно сформовані групи спостереження є репрезентабельними та відтворюваними.

Робота виконана на достатньому методологічному та методичному рівні із застосуванням рентгенологічного методу для оцінювання ознак регенерації, гістологічного, гістоморфометричного методів - для визначення ступеню інтеграції системи «кістка-імплант», електронної мікроскопії для визначення структури тканинних елементів; біохімічних та імунологічних методів дослідження.

Обрані методи дослідження є інформативними, сучасними і направлені на вирішення поставлених завдань для досягнення мети дослідження.

Аналіз результатів роботи проведено із застосуванням сучасних статистичних методів.

Клінічну апробацію технології лікування дефектів кісткової тканини із використанням ало-імплантатів, аутологічних МСК та аутологічної PRP проведено у пацієнтів із солітарною кістою та фіброзною дисплазією.

Результати роботи викладені в тексті дисертації представлені в таблицях, рисунках, повністю відображають обсяг проведених досліджень.

Автором використано достатня кількість джерел літератури для визначення стану проблеми та інтерпретації отриманих результатів.

Наукові положення та висновки дисертації є обґрунтованими та узагальненими, виходять із практичного матеріалу дослідження та відповідають завданням роботи і мають наукове та практичне значення.

У дисертаційній роботі не встановлено ознак академічного плагіату, фальсифікації чи інших порушень, що могли б поставити під сумнів самостійний характер виконання дисертантом представленого наукового дослідження. Текст є оригінальним: всі цитати коректно позначені в списку літератури.

Дисертація виконана з дотриманням існуючих норм біоетики.

На основі проведених експериментальних досліджень остеоінтеграції алоімплантатів в комбінації із плазмою крові, збагаченою тромбоцитами та мезенхімальними стромальними клітинами автором цілком обґрунтовано зроблено висновки про переваги розробленого нового кістково-пластичного матеріалу в комбінації із плазмою крові, збагаченою тромбоцитами, та мезенхімальними стромальними клітинами, при лікуванні дефектів кісток критичного розміру. Вірогідність результатів експерименту підтверджено даними клінічних досліджень, котрі продемонстрували високу ефективність розробленої автором системи лікування розладів кісткової регенерації у клінічній практиці.

Висновки відповідають поставленим задачам і меті дослідження.

Результати дисертаційної роботи П.М. Воронцова є важливими для вирішення проблеми оптимізації репаративної регенерації кістки при остеопластиці алогенними кістковими імплантатами в сполученні із плазмою крові, збагаченою тромбоцитами.

Дисертація П. М. Воронцова побудована за класичною формою. Робота складається зі вступу, аналітичного огляду наукової літератури, опису матеріалів і методів досліджень, шести розділів власних досліджень, висновків,

списку використаних джерел і додатків. Дисертацію викладено на 428 сторінках машинописного тексту. Матеріали дисертаційної роботи проілюстровано 52 рисунками та 34 таблицею. В списку літератури зазначено 267 джерел, з яких 61 викладено мовами на основі кириличної символіки, 206 – на основі латинської.

#### **6. Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих роботах.**

Матеріали дисертації достатньо повним чином викладені у 44 наукових працях, із них 24 статті у наукових фахових журналах (8 – у журналах, які індексуються наукометричною базою «Scopus»), 3 патенти України на винахід, 17 тез і матеріалів доповідей на наукових конференціях. Публікації повністю висвітлюють основні положення та результати дисертаційного дослідження.

Матеріали дисертаційної роботи відображені в наведеному рефераті дисертації, який за змістом та обсягом відповідає дисертаційній роботі.

#### **7. Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.**

Проведені автором експериментальні дослідження дозволили обґрунтувати та розробити технологію лікування пацієнтів із критичними дефектами кісткової тканини з використанням аlogenного кістково-пластичного матеріалу, насиченого плазмою крові, збагаченої тромбоцитами із додатковим її локальним введенням до зони ураження після встановлення алоімплантату при заповненні дефекту кісткової тканини.

Вважаю, що розроблені автором методики можуть бути рекомендовані до впровадження в медичних закладах України.

## **8. Недоліки дисертації та реферату щодо їх змісту та оформлення.**

Принципових зауважень та заперечень відносно наукової та практичної цінності дисертаційної роботи немає. Слід зазначити окремі незначні технічні недоліки, зокрема, помилки, що не впливають на позитивну оцінку дисертаційної роботи.

При рецензуванні роботи виникли наступні запитання:

1. Які вікові особливості регенерації кісткової тканини визначені при виконанні експериментальних досліджень, проведених автором?
2. Які з використаних автором біохімічних маркерів остеогенезу є найбільш інформативними, чутливими та специфічними для оцінки процесу регенерації кісткової тканини?
3. Які особливості та механізми регенераторних реакцій при заповненні дефекту алогенним кістковим імплантатом насиченим алогенними мезенхімальними стовбуровими клітинами (МСК) порівняно із застосуванням імплантатів, насичених плазмою крові, збагаченої тромбоцитами?
4. Автором розроблено та обґрунтовано технологію використання кістково-пластичного матеріалу (ОМС-А) із введенням плазми крові, збагаченої тромбоцитами. Які результати її клінічного застосування?
5. Які критерії покладені в оцінку необхідності додаткового введення PRP при застосуванні кісткових алоімплантатів в клінічній практиці; оптимальні терміни проведення маніпуляції?

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

Дисертація Воронцова Петра Михайловича «Оптимізація процесу репаративної регенерації кістки за умов остеопластики алогенними імплантатами», що представлена на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук є завершеною самостійно виконаною науковою роботою, що вирішує актуальну проблему сучасної травматології та ортопедії – оптимізацію

регенерації кісткової тканини шляхом обґрунтування та розробки технології лікування з використанням алогенного кістково-пластичного матеріалу, насиченого плазмою крові, збагаченого тромбоцитами та МСК для заміщенні критичних дефектів кісткової тканини.

В роботі застосовані сучасні методи наукового дослідження, які є достатніми для вирішення поставлених завдань. Проведені експериментальні дослідження дозволили отримати вирогідні науково обґрунтовані результати для впровадження алогенних кісткових імплантів в клінічну практику.

Таким чином дисертаційна робота Воронцова Петра Михайловича «Оптимізація процесу репаративної регенерації кістки за умов остеопластики алогенними імплантами» за своїм методологічним і методичним рівнем, науковою новизною та практичним значенням відповідає вимогам пунктів 7 і 9 «Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 1197 від 17.11.2021, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальності 14.01.21 – «травматологія та ортопедія».

Офіційний опонент,

завідувач кафедри травматології та ортопедії

Національного медичного університету

ім. О. О. Богомольця

доктор медичних наук, професор

Заслужений діяч науки і техніки України,

Лауреат Національної премії України

імені Бориса Патона

Олександр БУР'ЯНОВ

