

ВІДГУК

на дисертаційну роботу к.мед.н. Воронцова Петра Михайловича тему «Оптимізація процесу репаративної регенерації кістки за умов остеопластики алогенними імплантатами», подану 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. Дефекти кісток та суглобів різного походження є найтяжчими серед усіх. Вони можуть мати великі розміри та нетипову локалізацію та топографію. Особливу увагу завжди приділяли так званій критичному дефекту кістки, при котрому її загоєння неможливо. Такий дефект завжди своєрідним викликом при плануванні та виконанні оперативного втручання.

Заміщення дефектів у кісток має тривалу історію. Використовували різні види кісткової пластики із застосуванням авто-, ало- та ксенотрансплантатів, дистракційний остеосинтез, заміщення дефектів остеоіндуктивною керамікою, модульне та індивідуальне ендопротезування. Основна проблема полягає в тому, що ми повинні отримати стабільний та повністю відновлений сегмент кінцівки після оперативного втручання без значної втрати його функції. Це можливо тільки високої якості пластичного матеріалу, котрий швидко інтегрується та перебудовується із материнською кісткою. З другого боку, необхідно забезпечити нерухомість трансплантату шляхом стабільного остеосинтезу.

Другою проблемою є порушення регенерації переломів. Кісткова тканина не завжди типово реагує на травми та запалення. Неясно, як порушення регенерації переломів призводить до формування кісткових дефектів. Вивчення

механізмів порушення кісткової регенерації триває та дуже далеко від завершення. Велика питома вага досліджень проведена для оцінки різних стимулюючих факторів кісткової регенерації та різних видів кісткової пластики. Ідея поєднати алогенний трансплантат із білковими та клітинними факторами росту не нова. Але її використання не має достатньої методичної бази. Не ясно, як веде себе алогенний кістковий трансплантат в місті контакту із кісткою в присутності PRP або різних видів стовбурових клітин. Таким чином поєднання позитивного ефекту алопластики кісткового дефекту в поєднанні із різними біологічними стимуляторами може забезпечити прогнозовану перебудову трансплантату та його остеоінтеграцію в кістковому дефекті, і за підсумком провести ранню реабілітацію та відновити функцію кінцівки. Маючі ряд переваг, це методика не лишена й ускладнень. Найчастіше мають місце інфекційні ускладнення, переломи алоімплантатів, кісткова резорбція, відсутність зрощення алоімплантату й кістки реципієнта. Дуже важливо забезпечити добрі умови для остеоінтеграції алоімплантату. Сьогодні шляхами вирішення цієї проблеми повинні бути: покращення якості алоімплантатів та вдосконалення методики їх використання. Також не визначені чіткі показання для різних видів кісткової пластики в поєднанні із застосуванням біологічних стимуляторів регенерації кісткової тканини.

Викладене вище обумовлює необхідність та доцільність даної роботи, метою котрої було «Визначити умови оптимізації репаративної регенерації кістки при остеопластиці алогенними кістковими імплантатами в сполученні із мезенхімальними стовбуровими клітинами та збагаченою тромбоцитами плазми».

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

Дисертаційна робота виконана в рамках двох наукових тем, згідно з планом науково-дослідних робіт 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), а також «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). Безпосередня участь автора полягала у розробці концепції модифікації остеогенних властивостей алоімплантатів поєднанням із МСК або PRP, організації та виконанні експериментальних та клінічних досліджень, проведенні аналітичного та синтетичного опрацювання результатів експерименту із отриманням нового наукового знання.

3. Наукову новизну дисертаційного дослідження обумовлено наступним.

Петро Михайлович уперше розкрив особливості перебігу регенерації кістки при заповненні дефектів критичного розміру, що утворилися при гострій травмі, алогенними кістковими імплантатами, у комбінації з МСК та PRP, провівши вдале експериментальне дослідження на дослідних тваринах – лабораторних кроликів та білих щурах різного віку.

Вперше експериментальним шляхом визначено 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 МСК та PRP.

Уперше визначені морфо–функціональні особливості взаємодії клітин кісткової тканини тканини–реципієнта з матеріалом алоімплантату за умов комбінації з МСК, PRP та локального введення PRP на різних стадіях регенерації.

Нові знання щодо вікових особливостей репаративного остеогенезу при дисрегенераторних порушеннях на різних стадіях при використанні

алоімплантатів у комбінації з PRP дозволили запропонувати принципово новий інноваційний підхід і оптимізації регенерації кісткової тканини з використанням для заповнення кісткових дефектів алоімплантатів, насичених PRP, із додатковим локальним введенням PRP на 7-у добу після ушкодження.

При виконанні роботи отримано три патенти України на винахід: на новий спосіб обробки фрагментів кісткових тканин (патент № 108813 UA) та виготовлення дегідратованого імплантаційного матеріалу (патенти № 119699 UA та № 119700 UA), на основі яких створено різні варіанти біоінженерних конструкцій (ало- та ксенокістка у поєднанні з PRP або культивованими стромальними клітинами кісткового мозку (СККМ)), перевірені в експериментальних умовах для пластики дірчастого дефекту критичного розміру у метафізі плечової кістки лабораторних кроликів та у метафізі стегнової кістки у лабораторних щурів.

4. Практичне значення результатів дослідження.

Отримані результати мають практичне значення для зменшення кількості дисрегенераторних ускладнень в процесі лікування переломів, ушкоджень кісток та впровадження нових методів їх корекції.

Проведені експериментальні дослідження дозволили на практиці застосувати нові біоактивні матеріали для заповнення дефектів кісток, що призвело до оптимізації регенерації кісткової тканини при її порушенні, що в перспективі при широкому впровадженні може зменшити частоту та важкість ускладнення після ортопедичних втручань.

На підставі результатів проведених досліджень встановлено критерії та методику диференційного підходу до мінімізації дисрегенерації кістки шляхом використання алогенних кісткових імплантатів у комбінації з PRP і МСК на різних стадіях остеорепації. 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.

Проведено клінічну апробацію розробленої методики використання алогенних кісткових імплантатів «ОМС-А» у комбінації з PRP у пацієнтів із СКК та ФД довгих кісток кінцівок. Використання даної методики дозволило скоротити терміни заміщення матеріалу імплантату власною кістковою тканиною у зоні дефекту та відновлення рівня якості життя. 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) Мереш'янської міської ради «Мереш'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.

Спираючись на сучасну літературу, дослідник глибоко і всебічно

проаналізував стан проблеми лікування порушень регенерації переломів та дефектів кісток, та дуже чітко встановив які саме проблеми ми маємо при лікування таких хворих. Все це дало можливість більш об'єктивно розкрити мету даного дослідження.

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

Слід відмітити проведені автором дуже вдале експериментальні та дослідження osteointegraції алоімплантатів в комбінації із MCK та PRP.

Цілком обґрунтованим виглядають висновки про переваги розробленого автором нового алокісткового імплантату в комбінації із MCK та PRP при лікування критичних дефектів кісток. Проведено значні експериментально-клінічні дослідження, котрі підтвердили високу ефективність розробленої автором системи лікування розладів кісткової регенерації.

Представлена робота дійсно вирішує проблему оптимізації репаративної регенерації кістки при остеопластиці алогенними кістковими імплантатами в сполученні із MCK та PRP, та за глибиною проведених досліджень і вирішених завдань має реальну наукову та практичну цінність.

Дисертація побудована за класичною формою. Робота складається зі вступу, аналітичного огляду спеціальної 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. Кількість використаних джерел літератури у списку становить 267, з яких 61 викладено мовами з кириличною символікою, 206 – латинською.

6. Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих роботах.

Матеріали дисертації в достатньо повному обсязі викладено у 44 наукових працях, із них 24 статті у наукових фахових виданнях (8 – у

виданнях наукометричної бази «Scopus»), 3 патенти України, 17 тез і матеріалів доповідей на наукових з'їздах, конгресах, конференціях. Публікації повністю висвітлюють основні положення та результати кожного розділу дисертаційного дослідження.

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

7. Недоліки дисертації та реферату 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 при визначенні мінеральної щільності в експерименті щури із алоімплантатом, насиченим PRP, на 14-у добу відставали від щурів із алоімплантатом без насичення стимуляторами, але на 28-у добу досягали рівня групи порівняння і у 12-міс. тварин достовірно випереджали останню?

2. Вами встановлено, що у щурів із заповненням дефекту алоімплантатом, насиченим МСК, відзначено біохімічні ознаки запалення, що може бути пов'язано з імунною відповіддю на МСК. Введення МСК відразу після травми спричиняло стимуляцію утворення сполучної тканини при слабкому відновленні кістки. А в щурів із алоімплантатом, насиченим PRP, дефект загоювався кістковою тканиною із мінімізацією формування сполучної. Будь ласка, прокоментуйте додатково дані, отримані в експерименті, що до різниці впливу PRP та МСК на кісткову регенерацію.

3. Які на вашу думку показники дозволили вам визначити у висновку, що насичення алоімплантату PRP, покращувало остеогенні властивості останнього майже до рівня аутологічного?

4. Які ще існують види стимуляторів остеогенезу та перебудови алокісткових трансплантатів, в чому їхні переваги та недоліки?

8. Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.

Розроблена автором система хірургічного лікування пацієнтів кістковими дефектами застосуванням кісткових алоімплантатів повинна бути втілена в сучасну практику травматології та ортопедії шляхом розробки стандартів і протоколів надання травматологічної допомоги. 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 к.мед.н. Воронцова Петра Михайловича тему «Оптимізація процесу репаративної регенерації кістки за умов остеопластики алогенними імплантатами» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук є завершеною самостійною науковою роботою, у якій на основі проведених досліджень на високому науковому та методологічному рівні з високим ступенем вірогідності містить наукові положення та нові науково обґрунтовані результати, які у сукупності вирішують наукову проблему сучасної ортопедії та травматології – заміщення критичних дефектів кісток. Дисертація виконана на достатньому для репрезентативних висновків експериментальному та клінічному матеріалах, сучасному науковому рівні з застосуванням експериментальних, біомеханічних, рентгенологічних, клінічних та статистичних методів. Математична обробка результатів спостережень підтверджує вірогідність результатів. Мета, поставлена в роботі, досягнута, завдання вирішені, висновки обґрунтовані та науково аргументовані і відповідають завданням дослідження. Реферат і опубліковані наукові 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.

Дисертаційна робота повністю відповідає вимогам п. 7 «Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 17.11.2021 року № 1197, а її автор

