

## ВІДГУК

на дисертаційну роботу к.мед.н. Воронцова Петра Михайловича «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» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.21 «травматологія та ортопедія»

**1. Актуальність обраної теми дисертаційного дослідження.** В практиці сучасних ортопедів-травматологів все частіше зустрічаються випадки необхідності корекції великих кісткових дефектів. До недавніх пір головним «джерелом» подібних випадків були порожнини після резекції кісткових пухлин та локусів пухлиноподібних процесів. Зараз ця ситуація зустрічається набагато частіше у зв'язку з бойовою травмою кісткових структур бійців ВСУ, а також уражень кісток у цивільного населення внаслідок військових дій.

Відомо, що заповнення кісткового дефекту призводить до скорочення термінів загоєння. Традиційно всі об'єкти для заповнення дефектів поділяють на кісткові ауто-, ало- та ксенотрансплантати, а також штучні та комбіновані засоби.

До сих пір фактично, якщо це можливо (дефект невеликого розміру, стан пацієнта дозволяє) фахівці переважно використовують аутоотрансплантати. Вони краще приживаються та результати їх використання є передбачуваними та добрими. На жаль, виділення аутоотрансплантатів необхідних розмірів та якості не завжди є можливим і в цьому випадку вибором для хірурга-травматолога-ортопеда є заповнення дефекту алогенним трансплантатом, вибір яких звичайно буває достатнім.

В той же час, слід наголосити на природних недоліках алотрансплантатів, зокрема, і головним чином, на обмеженій остеоіндуктивності. Тут також можна відзначити проблему стерилізації алокісткового матеріалу без втрати їм механічних властивостей та можливість передачі інфекції від донора.

Щодо вирішення першої задачі вже досить давно дослідники роблять спроби поєднання алотрансплантатів із стимуляторами формування кісткової тканини. Технології складні, дорогі, капризні, не завжди передбачувані. З міцністю отриманих зразків також є питання. При нагріванні та хімічній обробці активними інгредієнтами донорська кісткова тканина змінює свої механічні і біологічні властивості і на неї вже не можна покластися як на аутокістку. Дослідники роблять спроби із створенням біоінженерних каркасів заповнюючи їх власними культивованими мезенхімальними стромальними або іншими активними клітинами. Поки ці спроби також не принесли чутно позитивного результату і знаходяться в різних стадіях розробки та втілення.

Також не останню роль грає порушення процесів регенерації кісткової тканини, яке, навіть при ідеально виконаному оперативному втручанні може призвести до негативного загального результату. Особливо дані обставини є характерними для осіб старшого віку. Це таж потребує створення можливостей здійснювати вплив на процеси регенерації кісткової тканини, доводячи їх до оптимального стану.

Із зазначеного витікає необхідність вирішення проблеми оптимізації процесів регенерації кісткової тканини, зокрема при заміщенні дефектів критичного розміру (таких, що не можуть загоїтися природним шляхом), що є метою дисертаційної роботи П.М. Воронцова.

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

Представлена дисертаційна робота виконана в рамках розробки тем НДР Державної установи «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М.І.Ситенка Національної академії медичних наук України», а саме: «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 дисертаційної роботи безпосередньо брав участь у розробці концепції оптимізації остеогенних властивостей алоімплантатів шляхом насичення МСК або PRP та додаткового локального введення PRP. Він особисто виконав частину експериментальних та клінічних досліджень, провів загальну кінцеву обробку результатів експериментальної та клінічної роботи та виклав висновки на їх основі.

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

Автором дисертації уперше розкрито 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 кролях та білих щурах різного віку.

П.М. Воронцовим 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.

Дисертантом 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 дисрегуляторних порушеннях на різних стадіях при використанні алоімплантатів у комбінації з PRP дозволили автору дисертаційного дослідження запропонувати принципово новий інноваційний підхід з 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 дисертаційної роботи П.М. Воронцовим отримано три патенти України на винахід, якими захищено новий спосіб обробки фрагментів кісткових тканин (патент № 108813 UA) та спосіб виготовлення дегідратованого імплантаційного матеріалу (патенти № 119699 UA та № 119700 UA), на основі яких автором розроблено біоінженерні конструкції із використанням ало- та ксенокістки з PRP або культивованими стромальними клітинами кісткового мозку. Ефективність зазначених технологій перевірені автором в експерименті для пластики дірчастого дефекту критичного розміру у метафізі довгої кістки дослідних тварин двох видів – білих щурів та лабораторних кролів.

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

Результати дисертаційного дослідження П.М.Воронцова мають істотне практичне значення для зменшення кількості дисрегенераторних ускладнень в процесі лікування переломів, ушкоджень кісток та впровадження нових методів їх корекції.

Проведені автором 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 П.М.Воронцовим встановлено методику оптимізації регенеративних процесів у кістковій тканині пацієнта шляхом використання алогенних кісткових імплантатів у комбінації з PRP і МСК на чітко визначеній стадії остеорепарації. В процесі роботи розроблено методику отримання алогенних кісткових імплантатів «ОМС-А», (Остеогенний матрикс Ситенко-Алогенний) яку 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 призвело до суттєвих практичних переваг даного матеріалу над існуючими аналогами.

За особистої участі автора проведено клінічну апробацію розробленої методики використання алогенних кісткових імплантатів «ОМС-А» у комбінації з PRP 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 відновлення рівня якості 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) 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.

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

Провівши на першому етапі вивчення стану проблеми у наявній науковій медичній літературі, автор дослідження заложив міцні основи подальшої роботи та вибрав правильний напрямок подальшої роботи При цьому було

глибоко і всебічно проаналізовано питання виникнення порушень регенерації кісткової тканини та впливу на неї, та визначено шляхи оптимізації регенераторних процесів кісткової тканини при лікуванні хворих із зазначеною патологією.

Дисертаційне дослідження П.М. Воронцова виконане на високому методологічному та методичному рівні. Обсяг отриманого автором експериментального та клінічного матеріалу дослідження є достатнім для проведення повноцінного аналізу із використанням непараметричних методів статистичної обробки, придатного для дослідження біологічних об'єктів, та отримання вірогідних результатів роботи.

Хотілося б зазначити об'ємні та тривалі (90 діб) експериментальні дослідження загоєння дефектів метафізів довгих кісток при заповненні їх алоімплантатами, насиченими МСК та PRP, в тому числі, при додатковому локальному введенні останньої в область інструментації.

Результати дослідів дозволили автору дисертації обґрунтовано зробити висновки про переваги розробленого нового алокісткового імплантату при комбінуванні з МСК та PRP при заповненні метафізарних дефектів критичного розміру довгих кісток. Проведено тривалі (до 5 років спостереження) експериментально-клінічні дослідження, котрі підтвердили високу ефективність розробленої автором методики лікування дефектів кісткової тканини довгих кісток значного розміру у пацієнтів із доброякісними пухлинами та пухлиноподібними станами.

Представлена робота присвячена вирішенню проблеми оптимізації репаративної регенерації кістки при остеопластиці алогенними кістковими імплантатами в сполученні із МСК та PRP, її результати сприяють покращенню результатів лікування пацієнтів. За глибиною проведених досліджень і вирішених завдань дисертація П.М. Воронцова має реальну наукову та практичну цінність.

Дисертація побудована за класичною формою. Робота складається зі вступу, аналітичного огляду наукової медичної літератури, опису матеріалів і

методів досліджень, шести розділів власних досліджень, висновків, списку використаних джерел і додатків. Роботу викладено на 428 сторінках машинописного тексту. Матеріали дисертації проілюстровано 52 рисунками та 34 таблицею. Кількість використаних джерел літератури у списку становить 267, з яких 61 викладено мовами з кириличною символікою, 206 – з латинською.

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

Матеріали дисертації в достатньо повному обсязі відображено у 44-х 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 матеріалів дисертаційної роботи повністю висвітлюють основні положення та результати кожного розділу дисертації.

Матеріали даного дослідження 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 могли б вплинути на наукову та практичну цінність дисертаційної роботи, відсутні. Мають місце дрібні орфографічні та технічні помилки, що ніяким чином не впливають на позитивну оцінку дисертаційної роботи.

У порядку дискусії вважаю за корисне акцентувати увагу на таких запитаннях:

1. Яким, на Ваш погляд, чином PRP та MCK впливали на перебіг репаративних процесів у кістковій тканині і в чому різниця між їх впливом?

2. Як Ви вважаєте, чи можна розповсюдити Вашу методику заповнення кісткових порожнин після резекції патологічних вогнищ на випадки злоякісних новоутворень?

3. Яким чином при виконанні Вашої методики змінювався час загоєння

кісткових дефектів у пацієнтів із солітарними кістковим кистами або фіброзною дисплазією?

4. Як на Вашу думку, що саме вносило більший вклад в стимулювання остеогенезу – насичення алоімплантату PRP, або її локальне введення?

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

Розроблена автором методика хірургічного лікування пацієнтів із кістковими дефектами з застосуванням кісткових алоімплантатів та додаткового локального ведення PRP, що ураховує та використовує природну стадійність процесів регенерації кістки, може 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 на тему «Оптимізація процесу репаративної регенерації кістки за умов остеопластики алогенними імплантатами», що подана 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 містяться наукові положення та нові науково обґрунтовані результати, що у сукупності вирішують наукову проблему сучасної ортопедії та травматології – заміщення дефектів кісток критичного розміру.

Дисертація виконана на достатньому для вірогідних висновків експериментальному та клінічному матеріалах, сучасному науковому рівні з застосуванням експериментальних, біомеханічних, рентгенологічних, клінічних та статистичних методів, що відповідають таким, які у світі прийняті для робіт подібного напрямлення. Математична обробка результатів спостережень підтверджує вірогідність результатів. Мета, поставлена в роботі, досягнута,

завдання вирішені, висновки дослідження відповідають завданням роботи, є обґрунтованими та науково аргументованими. Реферат дисертації і опубліковані наукові роботи відображають основний зміст роботи. Результати дисертаційної роботи П.М. Воронцова є важливими і корисними як для медичної науки в цілому, так і для широкого впровадження у практику закладів охорони здоров'я.

На основі викладеного вважаю, що дисертаційна робота П.М. Воронцова «Оптимізація процесу репаративної регенерації кістки за умов остеопластики алогенними імплантатами» 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 заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.21 «травматологія та ортопедія».

Офіційний опонент

Завідувач кафедри травматології, ортопедії

та військово-польової хірургії

Донецького національного

медичного університету МОЗ України

доктор медичних наук, професор

Ф.В. Климовицький

