

## **ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА**

на дисертаційну роботу Гольюка Євгена Леонтійовича  
**«Регенеративні інтервенційні технології при остеоартрозі та  
асептичному некрозі кульшового та колінного суглобів»**  
**(клініко-експериментальне дослідження)**

представленої на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.21 – травматологія та ортопедія (222 – Медицина) ДУ «Національний інститут травматології та ортопедії НАМН України»

**Актуальність теми дослідження.** Ортопедія та травматологія – це та спеціальність медицини, де поняття регенерації набуває особливого значення, оскільки будь-які дії лікаря є скерованими саме на досягнення цього ефекту. Насьогодні технології регенерації при лікуванні переломів стали успішними за рахунок застосування стабільно-функціонального остеосинтезу, в той же час в ортопедичній артрології регенерація поступилася своїм місцем ендопротезуванню суглобів.

Регенеративні технології є одним з інноваційних напрямків в сучасній ортопедії та травматології, які набувають все більшої актуальності завдяки інтенсивному розвитку реконструктивних та малоінвазивних методик оперативного лікування – артроскопічних втручань, корекційних остеотомій, а також кількості ревісійних ендопротезувань, що постійно зростає. Вказані методики в багатьох випадках потребують спільного застосування та доповнюють одне одного. Регенеративні технології застосовуються при лікуванні кісткових дефектів, дефектів суглобового хряща, пошкоджень та захворювань м'яких тканин.

Регенеративна ортопедія – це напрямок який спрямований на посилення та відновлення пошкоджених зв'язок, сухожилків, суглобового хряща, усунення нестабільності суглобів, шляхом ініціювання та регуляції каскаду регенеративних реакцій організму, а саме, реплікації клітин та стимуляції ангиогенезу.

Концепція регенеративної ортопедії полягає в її альтернативі оперативним

втручанням. Клінічна ефективність засобів регенеративної медицини та широкі можливості застосування викликають інтерес у практикуючих лікарів, сприяючи її активному впровадженню в повсякденну практику. Разом з тим, необхідність фундаментальних знань та розуміння ключових процесів в медицині, фізіології та процесах регенерації, недостатня кількість досліджень роблять регенеративні методики вразливими щодо відповідності принципам доказової медицини та часто компрометують їх застосування.

Саме тому регенеративні технології потребують глибокого вивчення та аналізу результатів лікування з їх допомогою, тому дана робота є актуальною в цьому аспекті.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами.** Дослідження проведені в рамках виконання планових науково-дослідних робіт науково-практичного центру регенеративної ортопедії та інноваційних біомедичних технологій, зокрема -«Розробити та експериментально дослідити регенеративні технології при остеоартрозі та асептичному некрозі кульшового та колінного суглобів» (№ держреєстрації 0122U000200), у якій здобувач був відповідальним виконавцем.

Окремі результати, представлені в дисертації, увійшли до роботи «Новітні методи застосування стовбурових клітин і біоінженерних технологій у регенеративній медицині», удостоєної Національної премії України ім. Бориса Патона за 2021 рік.

#### **Публікації результатів дослідження.**

Матеріали дисертації опубліковано у 27 статтях, з яких 26 статей у наукових фахових виданнях України (серед них 10 статей у виданнях, що входять до наукометричної бази Scopus— 7 у виданнях Q4, 3 статті – у виданнях Q3) та 1 стаття в іноземному журналі (Scopus Q4). Опубліковано 33 тези доповідей, отримано 11 деклараційних патентів України, усних доповідей – 29, стендових доповідей – 8, 2 нововведення, 2 акти впровадження, 1 методичні рекомендації, зареєстровано 2 технології.

### **Наукова новизна дослідження.**

Автором вперше проведено фундаментальні дослідження *in vitro*, за результатами яких встановлено, що аутологічні мінімально маніпульовані концентрати периферичної крові людини спричиняють протизапальну прорегенеративну метаболічну поляризацію моноцитів незалежно від віку, статі пацієнта та клітинних показників у нативному біоматеріалі, розроблено методологію обстеження донорів кісткової тканини для виготовлення скафолдів та встановлено, розроблено методологію виготовлення кісткових скафолдів з головок стегнових кісток, отриманих від живих донорів під час ендопротезування кульшового суглоба, яка є валідованою та дозволяє отримати якісний та безпечний алогенний біотехнологічний продукт в умовах окремого госпіталя.

За результатами експериментального дослідження встановлено, що скафолди, отримані за технологією госпітального кісткового банку мають найменш виражену антипроліферативну дію порівняно з іншими, а їх комбінація зі збагаченою тромбоцитами плазмою покращує виживаність фібробластів, підвищує їх проліферативну активність та забезпечує підвищення остеоіндуктивних властивостей самого скафолда.

На прикладі клітинних варіантів аутологічних концентратів периферичної крові розроблено критерії їх якості і безпеки.

Розроблено класифікацію аутологічних тромбоконцентратів. На прикладі маломаніпульованих біотехнологічних продуктів аспірату кісткового мозку також розроблено їх критерії якості та безпеки.

Розроблено спосіб отримання дозованого аутологічного концентрату тромбоцитів людини, який має підвищені властивості щодо стимулювання відновлення тканин людини та забезпечує рівномірний регенеративний стимул під час лікування та новий біотехнологічний продукт для субхондрального внутрішньокісткового введення на основі кісткового скафолда, виготовленого за технологією госпітального кісткового банку та аутологічних клітинних концентратів, який має підвищені антибактеріальні та регенеративні

властивості за рахунок прискорення процесів рекрутизації та проліферації, стимулювання процесів активації міграції клітин в пошкоджені тканини у пацієнтів з остеоартрозом та асептичним некрозом кульшового та колінного суглобів.

Розроблено класифікацію біотехнологічних продуктів та класифікацію їх критеріїв якості та безпеки. За результатами аналізу лікування пацієнтів з остеоартрозом кульшового та колінного суглобів за допомогою регенеративних інтервенційних технологій встановили, що при 1-й та 2-й стадії отримано позитивний результат для обох груп пацієнтів після застосування концентратів периферичної крові, тривалість позитивного ефекту залежала від кратності введення біотехнологічних продуктів, а саме, 12 місяців при триразовому введенні та 36 місяців при шестиразовому, у пацієнтів з 3-ю стадією остеоартрозу покращення тривало до 6 місяців, тому в даній категорії пацієнтів для отримання тривалого позитивного ефекту необхідним є застосування концентратів кісткового мозку та жирової тканини, як другого етапу лікування. Розроблено концептуальні засади персоналізованого підходу до застосування регенеративних інтервенційних технологій.

#### **Практичне значення отриманих результатів.**

Дисертантом розроблено методологію обстеження пацієнтів з остеоартрозом та асептичним некрозом кульшового та колінного суглобів при застосуванні регенеративних інтервенційних технологій, а також ультразвукові доступи до колінного суглоба та кульшового суглобів, які дозволяють візуалізувати та оптимізувати введення біотехнологічних продуктів під час застосування регенеративних інтервенційних технологій у пацієнтів з остеоартрозом та асептичним некрозом кульшового та колінного суглобів.

Покращено технологію внутрішньокісткового введення біотехнологічних продуктів.

За результатами аналізу застосування регенеративних інтервенційних технологій к пацієнтів з остеоартрозом та асептичним некрозом кульшового та колінного суглобів розроблено критерії їх якості та безпеки.

Розроблено методологію відбору донорів кісткової тканини та методику виготовлення кісткових скаффолдів за технологією госпітального кісткового банку. Розроблено методики та технології забору, обробки та зберігання аутологічного біоматеріалу, а саме периферичної крові, аспірату кісткового мозку та жирової тканини, способи виготовлення з них біотехнологічних продуктів для застосування у пацієнтів з остеоартрозом та асептичним некрозом кульшового та колінного суглобів.

Розроблено нові біотехнологічні продукти та спосіб лікування остеоартрозу та асептичного некрозу кульшового та колінного суглобів за допомогою внутрішньокісткового введення біотехнологічних продуктів.

На підставі аналізу клінічних результатів розроблено персоналізований підхід до застосування регенеративних інтервенційних технологій у пацієнтів з остеоартрозом та асептичним некрозом кульшового та колінного суглобів.

#### **Обсяг та структура дисертаційної роботи.**

Дисертація викладена державною мовою і складається з вступу, 8 розділів, висновків, списку використаних джерел, 7 додатків.

У розділі 1 висвітлено актуальність та проведено огляд літератури з досліджуваної проблеми.

У розділі 2 представлено напрями та групи аналізу регенеративних інтервенційних технологій та результатів їх застосування у пацієнтів з остеоартрозом та асептичним некрозом кульшового та колінного суглобів, а також дизайн і матеріали та методи дослідження.

Розділ 3 присвячений експериментальному *in vitro* дослідженню регенеративних ефектів та характеристик біотехнологічних продуктів.

У розділі 4 представлено методологію виготовлення скаффолдів за технологією госпітального кісткового банку.

Розділ 5 присвячений розробці технологій та методик виготовлення маломаніпульованих аутологічних біотехнологічних продуктів з периферичної крові, аспірату кісткового мозку та жирової тканини та критеріїв їх якості та безпеки.

У розділі 6 представлено методологію обстеження пацієнтів та застосування регенеративних інтервенційних технологій при остеоартрозі та асептичному некрозі кульшового та колінного суглобів, а також засади застосування регенеративних інтервенційних технологій у дітей та підлітків з захворюваннями кульшового та колінного суглобів.

У розділі 7 представлено аналіз результатів, а також концептуальні засади застосування регенеративних інтервенційних технологій у пацієнтів з остеоартрозом та асептичним некрозом кульшового та колінного суглобів. Розділ 8 присвячений узагальненню та обговоренню результатів дослідження.

Загальний обсяг 456 сторінок друкованого тексту, в тому числі 327 сторінок основного тексту, 38 таблиць і 189 рисунків включно. Список використаних джерел містить 402 посилання.

#### **Впровадження результатів у практику.**

Результати роботи впроваджено у відділенні мікрохірургії та реконструктивно-відновної хірургії верхньої кінцівки, відділенні тканинної та клітинної терапії, відділенні реконструктивної ортопедії та травматології дитячого та юнацького віку ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», травматологічному відділенні та ортопедичному відділенні Київської міської клінічної лікарні №12, а також КНП «Дрогобицька міська лікарня № 1» ДМР.

**Висновки роботи** повністю дають відповідь на поставлені завдання, мають теоретичне та практичне значення, відображають результати проведених досліджень.

#### **Недоліки та зауваження до дисертації, запитання**

Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням з чітко визначеними і вирішеними метою та завданням. У виконаній роботі витримана послідовність наукового пошуку з наступним порівняльним аналізом отриманих даних. Отримані результати наукового дослідження слід вважати такими, що не викликають сумнівів.

При рецензуванні дисертації встановлено, що у деяких місцях тексту зустрічаються не досить коректні стилістичні побудови фраз, окремих рішень, проте вищевказані зауваження не є принциповими і не впливають на наукову і практичну цінність роботи. Зауваження щодо суті, змісту та оформленню роботи немає.

Запитання 1 .

У роботі ви використовуєте термін «скаффолд» для визначення кісткового матеріалу, який використовується для заміщення. Чому не використовується звичний термін «матрикс»? Чи є принципова відмінність у цих термінах?

Запитання 2.

Чи використовували у пацієнтів культивовані стовбурові клітини аутологічного або алогенного походження? Якщо ні, то чому? Які клітинні культури Ви вбачаєте перспективними для клінічного використання в середньо та довготривалій перспективі і чому?

**Відповідність дисертації встановленим вимогам.** Дисертаційна робота Голюка Євгена Леонтійовича на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за темою «Регенеративні інтервенційні технології при остеоартрозі та асептичному некрозі кульшового та колінного суглобів» (клініко-експериментальне дослідження) виконана в ДУ «Національний інститут травматології та ортопедії НАМН України» є закінченою, самостійною роботою.

Висновки роботи достовірні, обґрунтовані, мають теоретичне та практичне значення і повністю відповідають результатам проведених досліджень. Результати дисертації викладені в опублікованих працях.

Дисертація оформлена відповідно до наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 року «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації». Дисертаційна робота за актуальністю, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням відповідає діючим вимогам нормативних документів щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

відповідає вимогам п. 7, 8 та не порушено пункт 9 «Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 17 листопада 2021 р. № 1197, а її автор Голюк Євген Леонтійович заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.21 – травматологія та ортопедія (222 – Медицина).

**Офіційний опонент**

**доктор медичних наук, старший науковий  
співробітник, медичний директор  
ДУ «Національний науковий центр хірургії та  
трансплантології ім. О.О. Шалімова»  
Національної академії медичних наук України**

**Руслан САЛЮТІН**

